

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Mysimba 8 mg/90 mg comprimidos de libertação prolongada

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 8 mg de cloridrato de naltrexona, equivalente a 7,2 mg de naltrexona, e 90 mg de cloridrato de bupropiom, equivalente a 78 mg de bupropiom.

Excipiente com efeito conhecido:

Cada comprimido de libertação prolongada contém 73,2 mg de lactose (ver secção 4.4).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido de libertação prolongada.

Comprimido redondo, biconvexo de cor azul com 12,0-12,2 mm de diâmetro e a impressão “NB-890” numa das faces.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Mysimba é indicado, como adjuvante de uma dieta baixa em calorias e com aumento da atividade física, para o tratamento do peso em doentes adultos com um Índice de Massa Corporal (IMC) de

- $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (obesos), ou
- $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ a 30 kg/m^2 (excesso de peso) na presença de uma ou mais comorbidades relacionadas com o peso (por exemplo, diabetes de tipo 2, dislipidemia ou hipertensão controlada)

O tratamento com Mysimba deve ser descontinuado após 16 semanas, se os doentes não tiverem perdido pelo menos 5% do seu peso corporal inicial (ver Secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Adultos

Após o início do tratamento, a dose deve ser aumentada ao longo de um período de 4 semanas, como a seguir descrito:

- Semana 1: Um comprimido de manhã
- Semana 2: Um comprimido de manhã e um comprimido à noite
- Semana 3: Dois comprimidos de manhã e um comprimido à noite
- Semana 4 e seguintes: Dois comprimidos de manhã e dois comprimidos à noite

A dose diária máxima recomendada de Mysimba é de dois comprimidos, em duas tomas por dia, perfazendo uma dose total de 32 mg de cloridrato de naltrexona e 360 mg de cloridrato de bupropiom.

A necessidade de tratamento contínuo deve ser avaliada após 16 semanas (ver secção 4.1) e reavaliada anualmente.

Caso se esqueçam de tomar uma dose, os doentes não devem tomar uma dose adicional, mas tomar a dose seguinte prescrita à hora habitual.

Populações especiais

Doentes idosos (mais de 65 anos de idade)

A associação de naltrexona/bupropiom deve ser utilizada com precaução em doentes com idade superior a 65 anos e não é recomendada em doentes com mais de 75 anos (ver secções 4.4, 4.8 e 5.2).

Doentes com compromisso renal

A associação naltrexona/bupropiom é contraindicada em doentes com insuficiência renal terminal ou compromisso renal grave, e não é recomendada em doentes com compromisso renal moderado (ver secções 4.3, 4.4, 4.8 e 5.2). A redução da dose não é necessária em doentes com compromisso renal ligeiro. No caso de indivíduos com risco elevado de compromisso renal, em particular indivíduos com diabetes ou idosos, a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) deve ser avaliada antes do início da terapêutica com naltrexona/bupropiom.

Doentes com compromisso hepático

A associação naltrexona/bupropiom é contraindicada em doentes com compromisso hepático grave (ver secções 4.3, 4.4 e 5.2). A associação naltrexona/bupropiom não é recomendada em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado.

População pediátrica

A segurança e eficácia da associação naltrexona/bupropiom em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos não foram ainda estabelecidas. Por conseguinte, a associação naltrexona/bupropiom não deve ser utilizada em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos.

Modo de administração

Via oral. Os comprimidos devem ser engolidos inteiros com um pouco de água. Os comprimidos devem ser preferencialmente tomados com alimentos (ver secção 5.2). Os comprimidos não devem ser cortados, mastigados ou esmagados.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à(s) substância(s) ativa(s) ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Doentes com hipertensão não controlada (ver secção 4.4)
- Doentes com um distúrbio convulsivo ou antecedentes de convulsões (ver secção 4.4)
- Doentes com tumor do sistema nervoso central conhecido.
- Doentes sujeitos a síndrome de abstinência aguda de álcool ou benzodiazepinas
- Doentes com antecedentes de doença bipolar
- Doentes sujeitos a qualquer tratamento concomitante contendo bupropiom ou naltrexona
- Doentes com um diagnóstico atual ou anterior de bulimia ou anorexia nervosa
- Doentes com dependência crónica de opiáceos (ver secções 4.4 e 4.5) ou de agonistas opiáceos (como por exemplo, a metadona), ou doentes em abstinência aguda de opiáceos
- Doentes sujeitos a administração concomitante de inibidores da monoamina oxidase (IMAO). Deve haver um intervalo mínimo de 14 dias entre a descontinuação dos IMAO e o início do tratamento com a associação naltrexona/bupropiom (ver secção 4.5).
- Doentes com compromisso hepático grave (ver secções 4.2 e 5.2)
- Doentes com compromisso renal terminal ou compromisso renal grave (ver secções 4.2 e 5.2)

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

A segurança e tolerabilidade de naltrexona/bupropioma devem ser avaliadas em intervalos regulares.

O tratamento deve ser descontinuado, se houver preocupações com a segurança e tolerabilidade do tratamento em curso, incluindo preocupações com o aumento da tensão arterial (ver secção 4.8).

Suicídio e comportamento suicida

A associação naltrexona/bupropioma contém bupropioma, um inibidor da reabsorção da dopamina e norepinefrina que é semelhante a algumas substâncias ativas utilizadas no tratamento da depressão. Uma meta-análise de ensaios clínicos com antidepressivos controlados com placebo, realizada em doentes adultos com distúrbios psiquiátricos, revelou um risco acrescido de comportamento suicida com os antidepressivos, comparativamente ao placebo, em doentes com idade inferior a 25 anos.

Em ensaios clínicos controlados com placebo e realizados com a associação naltrexona/bupropioma para o tratamento da obesidade em adultos, não foram notificados suicídios nem tentativas de suicídio em estudos até às 56 semanas com a associação naltrexona/bupropioma, e a ideia suicida não foi notificada mais frequentemente em indivíduos tratados com a associação naltrexona/bupropioma comparativamente ao placebo.

A terapêutica com a associação naltrexona/bupropioma deve ser acompanhada por uma monitorização atenta dos doentes e, em particular dos doentes jovens e daqueles que apresentam um maior risco, especialmente no início do tratamento e após alterações na posologia. Os doentes (e os prestadores de cuidados aos doentes) devem ser alertados para a necessidade de vigiar qualquer agravamento clínico, comportamento ou ideias suicidas e alterações involuntárias no comportamento, e de procurar imediatamente assistência médica, caso ocorram estes sintomas.

Convulsões

O bupropioma está associado com um risco de convulsões relacionado com a dose, sendo que 300 mg de bupropioma de libertação prolongada (LP) resulta numa possível incidência de convulsões de 0,1%. As concentrações plasmáticas de bupropioma e de metabolitos de bupropioma após a administração de uma dose única de 180 mg de bupropioma, sob a forma de comprimidos de naltrexona/bupropioma, são comparáveis com as concentrações observadas após a administração única de 150 mg de bupropioma LP. No entanto, não foi realizado qualquer estudo para determinar as concentrações de bupropioma e de metabolitos de bupropioma após administração repetida de comprimidos de naltrexona/bupropioma, comparativamente aos comprimidos LP de bupropioma. Como se desconhece se o risco de convulsões com bupropioma está relacionado com o bupropioma ou com um metabolito do bupropioma, e como não existem dados que demonstrem a comparabilidade das concentrações plasmáticas com doses repetidas, não existe certeza se a administração de doses repetidas de naltrexona/bupropioma pode estar associada a um índice de convulsões idêntico à da dose de 300 mg de bupropioma LP. A incidência de convulsões em indivíduos que receberam naltrexona/bupropioma em ensaios clínicos foi de aproximadamente 0,06% (2/3239 indivíduos) *versus* 0,0% (0/1515 indivíduos) a tomar placebo. A incidência de convulsões, juntamente com a incidência de convulsões em indivíduos tratados com naltrexona/bupropioma na altura da análise interina num vasto e contínuo ensaio de resultados cardiovasculares, não é superior ao índice de convulsões do bupropioma como agente único nas doses aprovadas.

O risco de convulsões também está relacionado com fatores individuais, situações clínicas e medicação concomitante, o que deve ser tido em conta na seleção dos doentes tratados com naltrexona/bupropioma. A associação naltrexona/bupropioma deve ser descontinuada e não deve ser reiniciada em doentes que sofram uma convulsão durante o tratamento com este medicamento. Aconselha-se precaução quando se prescreve naltrexona/bupropioma a doentes com fatores de predisposição que possam aumentar o risco de convulsões, incluindo:

- antecedentes de traumatismo craniano
- utilização excessiva de álcool ou dependência de cocaína ou estimulantes

- como o tratamento com naltrexona/bupropiom pode resultar numa diminuição da glucose em doentes com diabetes, a dose de insulina e/ou de medicação oral para a diabetes deve ser avaliada para minimizar o risco de hipoglicemia, que pode predispor os doentes a convulsões.
- a administração concomitante de medicamentos que podem reduzir o limiar convulsivo, incluindo antipsicóticos, antidepressivos, antimaláricos, tramadol, teofilina, esteroides sistémicos, quinolonas e anti-histamínicos sedativos.

A associação naltrexona/bupropiom está contraindicada em doentes com tumor do sistema nervoso central, compromisso hepático grave, diagnóstico atual ou anterior de bulimia ou anorexia nervosa, ou abstinência de sedativos (ver secção 4.3).

O consumo de álcool durante o tratamento com naltrexona/bupropiom deve ser minimizado ou evitado.

Doentes tratados com analgésicos opiáceos

A associação naltrexona/bupropiom não deve ser administrada em doentes sujeitos a uma terapêutica crónica com opiáceos (ver secção 4.3). Se a terapêutica crónica com opiáceos for necessária, o tratamento com naltrexona/bupropiom deve ser interrompido. Em doentes que necessitam de tratamento intermitente com opiáceos, a terapêutica com naltrexona/bupropiom deve ser descontinuada temporariamente e a dose de opiáceos não deve ser exceder a dose padrão. Durante os estudos clínicos realizados com naltrexona/bupropiom, a utilização concomitante de opiáceos ou de medicamentos similares aos opiáceos, incluindo analgésicos ou antitússicos, foi excluída. No entanto, aproximadamente 12% dos indivíduos tomou concomitantemente um opiáceo ou um medicamento similar aos opiáceos durante a participação nos estudos clínicos da associação naltrexona/bupropiom; a maioria continuou o tratamento em estudo sem interromper a toma de naltrexona/bupropiom, sem consequências desagradáveis.

Tentativa de superar o bloqueio

A tentativa de superar qualquer bloqueio dos opiáceos à naltrexona, com a administração de grandes quantidades de opiáceos exógenos, é muito perigosa e pode dar origem a uma sobredosagem fatal ou intoxicação com opiáceos potencialmente fatal (por exemplo, paragem respiratória, colapso circulatório). Os doentes devem estar cientes de que podem estar mais sensíveis a doses inferiores de opiáceos, após a descontinuação do tratamento com naltrexona/bupropiom.

Reações alérgicas

Foram notificadas reações anafilactoides/anafiláticas, caracterizadas por sintomas como prurido, urticária, angioedema e dispneia, com necessidade de tratamento médico nos ensaios clínicos com bupropiom. Além disso, houve notificações espontâneas raras no período pós-comercialização de eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson e choque anafilático associado ao bupropiom. Um doente deve parar de tomar naltrexona/bupropiom e consultar um médico, se tiver reações alérgicas ou anafilactoides/anafiláticas (por exemplo, erupção cutânea, prurido, urticária, dor no peito, edema e falta de ar) durante o tratamento.

Foram notificados casos de artralgia, mialgia e febre com erupção cutânea e outros sintomas sugestivos de hipersensibilidade retardada associados ao bupropiom. Estes sintomas podem assemelhar-se à doença do soro. Os doentes devem ser aconselhados a notificar o seu médico assistente se tiverem estes sintomas. Se houver suspeita de doença do soro, o tratamento com naltrexona/bupropiom deve ser descontinuado.

Aumento da tensão arterial

Foram observados aumentos médios transitórios iniciais desde o ponto basal na tensão arterial sistólica e diastólica de até 1 mmHg nos ensaios clínicos com naltrexona/bupropiom. Na prática clínica com outros medicamentos contendo bupropiom, foi notificada hipertensão em certos casos grave e a necessitar de tratamento agudo.

A tensão arterial e o ritmo cardíaco devem ser medidos antes da iniciação da terapêutica com naltrexona/bupropiom e devem ser avaliados em intervalos regulares, de acordo com a prática clínica

habitual. Se os doentes tiverem aumentos constantes e clinicamente relevantes na tensão arterial e no ritmo cardíaco, como resultado do tratamento com naltrexona/bupropiom, este deve ser descontinuado.

A associação naltrexona/bupropiom deve ser administrada com precaução a doentes com hipertensão controlada e não deve ser administrada a doentes com hipertensão não controlada (ver secção 4.3).

Doença cardiovascular

Não há experiência clínica sobre a segurança da associação naltrexona/bupropiom em doentes com uma história recente de enfarte do miocárdio, doença cardíaca instável ou insuficiência cardíaca congestiva de Classe III ou IV segundo a NYHA (New York Heart Association). A associação naltrexona/bupropiom deve ser utilizada com precaução em doentes com doença ativa das artérias coronárias (por exemplo, angina de peito permanente ou história recente de enfarte do miocárdio) ou antecedentes de doença cerebrovascular.

Hepatotoxicidade

O cloridrato de naltrexona tem a capacidade de causar danos hepatocelulares quando administrado em doses excessivas (300 mg/dia ou aproximadamente 10 vezes a dose recomendada de naltrexona/bupropiom).

Em estudos clínicos concluídos com naltrexona/bupropiom, em que as doses diárias de cloridrato de naltrexona variaram entre 16 mg a 48 mg, não existiram casos de transaminases elevadas $>3x$ LSN em conjugação com um aumento na bilirrubina $>2x$ LSN. Um doente que apresente tais aumentos das transaminases ou da bilirrubina deve parar de tomar naltrexona/bupropiom e notificar o seu médico assistente.

Doentes idosos

Os estudos clínicos da associação naltrexona/bupropiom não incluíram um número suficiente de indivíduos a partir dos 65 anos de idade para determinar se a sua resposta é diferente da resposta de indivíduos mais jovens. Os doentes idosos podem ser mais sensíveis a reações adversas da associação naltrexona/bupropiom a nível do sistema nervoso central. A naltrexona e o bupropiom são conhecidas por serem substancialmente excretadas pelos rins, e o risco de reações adversas à associação naltrexona/bupropiom pode ser maior em doentes com função renal comprometida, uma condição mais frequente em indivíduos idosos. Por estas razões, a associação naltrexona/bupropiom deve ser utilizada com precaução em doentes com idade superior a 65 anos e não é recomendada em doentes com mais de 75 anos.

Compromisso renal

A associação naltrexona/bupropiom não foi extensivamente estudada em indivíduos com insuficiência renal. A associação naltrexona/bupropiom é contraindicada em doentes com insuficiência renal terminal ou compromisso renal grave, e não é recomendada em doentes com compromisso renal moderado, devido a concentrações mais elevadas do fármaco e a reações medicamentosas mais adversas nos que têm uma função renal comprometida (ver secções 4.2, 4.8 e 5.2). No caso de indivíduos com risco elevado de compromisso renal, em particular indivíduos com diabetes ou idosos, a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) deve ser avaliada antes do início da terapêutica com naltrexona/bupropiom.

Compromisso hepático

A associação naltrexona/bupropiom não foi estudada em indivíduos com compromisso hepático. A associação naltrexona/bupropiom é contraindicada em doentes com insuficiência hepática grave e não é recomendada em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado (ver secções 4.2, 4.8 e 5.2).

Sintomas neuropsiquiátricos e ativação de mania

Foram notificados casos de ativação de mania e hipomania em doentes com perturbações de humor, que foram tratados para a perturbação depressiva major com outros fármacos similares. Não foi notificado qualquer caso de ativação de mania ou hipomania nos ensaios clínicos que avaliaram os efeitos da associação naltrexona/bupropiom em indivíduos obesos e que excluíram indivíduos tratados

com antidepressivos. A associação naltrexona/bupropiom deve ser utilizada com precaução em doentes com antecedentes de mania.

Os dados dos estudos em animais sugerem um potencial de abuso de bupropiom. No entanto, os estudos sobre a liabilidade do abuso em seres humanos e a extensiva experiência clínica demonstram que o bupropiom possui um baixo potencial de abuso.

Lactose

Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou má absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Inibidores da monoamina oxidase (IMAO)

Como os inibidores da monoamina oxidase A e B também potenciam as vias catecolaminérgicas, através de um mecanismo diferente do bupropiom, a associação naltrexona/bupropiom não deve ser utilizada com IMAO (ver secção 4.3).

Analgésicos opiáceos

A associação naltrexona/bupropiom é contraindicada em doentes atualmente dependentes de uma terapêutica crónica com opiáceos ou agonistas opiáceos (por exemplo, metadona), ou em doentes em abstinência aguda de opiáceos (ver secção 4.3). Devido ao efeito antagonista da naltrexona no recetor dos opiáceos, os doentes que estejam a tomar naltrexona/bupropiom podem não ter o total benefício de um tratamento com fármacos contendo opiáceos, como antitússicos, antigripais, preparações antidiarreicas e analgésicos opiáceos. Em doentes que necessitam de tratamento intermitente com opiáceos, a terapêutica com naltrexona/bupropiom deve ser descontinuada temporariamente e a dose de opiáceos não deve ser exceder a dose padrão (ver a secção 4.4). Se for necessária uma terapêutica crónica, o tratamento com naltrexona/bupropiom tem de ser interrompido. A associação naltrexona/bupropiom tem de ser utilizada com precaução depois da utilização crónica de opiáceos ter sido interrompida após 7 a 10 dias, de modo a evitar a precipitação da síndrome de abstinência.

Fármacos metabolizados pelas enzimas do citocromo P450 (CYP)

O bupropiom é metabolizado no seu principal metabolito ativo hidroxibupropiom especialmente pelo citocromo P 450 CYP2B6; por conseguinte, existe potencial para a interação aquando da administração com fármacos indutores ou inibidores do CYP2B6. Apesar de não serem metabolizados pela isoenzima CYP2D6, o bupropiom e o seu principal metabolito, hidroxibupropiom, inibem a via da CYP2D6 e existe potencial para afetar fármacos metabolizados pela CYP2D6.

Substratos da CYP2D6

Num estudo clínico, a associação naltrexona/bupropiom (32 mg de cloridrato de naltrexona/360 mg de cloridrato de bupropiom diariamente) foi coadministrada com uma dose de 50 mg de metoprolol (um substrato da CYP2D6). A associação naltrexona/bupropiom aumentou a AUC e C_{max} do metoprolol em aproximadamente 4 e 2 vezes, respetivamente, relativamente à administração do metoprolol administrado em monoterapia. Com a administração do bupropiom como fármaco único com a desipramina e venlafaxina, também foram observadas interações medicamentosas clínicas semelhantes que resultaram num aumento da exposição farmacocinética dos substratos da CYP2D6.

A coadministração de bupropiom com fármacos que são metabolizados pela isoenzima CYP2D6, incluindo alguns antidepressivos inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ISRS) e muitos antidepressivos tricíclicos, como por exemplo, desipramina, imipramina, paroxetina), antipsicóticos (por exemplo, haloperidol, risperidona e tioridazina), beta-bloqueadores (por exemplo, metoprolol) e antiarrítmicos de Tipo 1C (por exemplo, propafenona e flecainida), deve ser abordada com precaução e deve ser iniciada no limite mais baixo do intervalo posológico do medicamento concomitante. Apesar de o citalopram não ser metabolizado principalmente pela CYP2D6, num estudo, o bupropiom aumentou a C_{max} e a AUC do citalopram em 30% e 40%, respetivamente. Os fármacos que requerem ativação metabólica pela CYP2D6, de modo a serem eficazes (por exemplo, tamoxifeno), podem ter uma eficácia reduzida quando administrados concomitantemente com inibidores da CYP2D6, como o

bupropiom. Se a associação naltrexona/bupropiom for adicionada ao regime terapêutico de um doente que já esteja a ser tratado com um fármaco metabolizado pela CYP2D6, a necessidade de reduzir a dose do medicamento original deve ser considerada, especialmente para aqueles fármacos concomitantes com um índice terapêutico estreito. Quando exequível, a opção de monitorização do tratamento terapêutico deve ser considerada para os medicamentos com um índice terapêutico estreito, como os antidepressivos tricíclicos.

Indutores, inibidores e substratos da CYP2B6

O bupropiom é metabolizado no seu principal metabolito ativo – hidroxibupropiom – pela isoenzima CYP2B6. Existe potencial para uma interação medicamentosa entre a associação naltrexona/bupropiom e fármacos que induzam ou sejam substratos da isoenzima CYP2B6.

Como o bupropiom é extensivamente metabolizado, aconselha-se precaução quando a associação naltrexona/bupropiom é coadministrada com medicamentos conhecidos por induzir a CYP2B6 (por exemplo, carbamazepina, fenitoína, ritonavir, efavirenz), visto que estes podem afetar a eficácia clínica da associação naltrexona/bupropiom. Numa série de estudos realizados em voluntários saudáveis, a administração de ritonavir (100 mg duas vezes ao dia ou 600 mg duas vezes ao dia) ou de 100 mg de ritonavir mais 400 mg de lopinavir por dia reduziu a exposição do bupropiom e dos principais metabolitos de uma forma dependente da dose em 20 a 80%. Similarmente, a administração de 600 mg de efavirenz, uma vez ao dia, ao longo de um período de duas semanas, reduziu a exposição do bupropiom em aproximadamente 55% nos voluntários saudáveis.

A coadministração de medicamentos, que podem inibir o metabolismo do bupropiom através da isoenzima CYP2B6 (por exemplo, substratos da CYP2B6: ciclofosfamida, ifosfamida, e inibidores da CYP2B6: orfenadrina, ticlopidina, clopidogrel), pode resultar num aumento dos níveis plasmáticos do bupropiom e numa diminuição dos níveis do metabolito ativo hidroxibupropiom. As consequências clínicas da inibição do metabolismo do bupropiom via enzima CYP2B6 e as consequentes alterações no rácio bupropiom/hidroxibupropiom são atualmente desconhecidas, mas podem levar potencialmente a uma eficácia reduzida da associação naltrexona/bupropiom.

Substratos do OCT2

O bupropiom e os seus metabolitos inibem de forma competitiva o OCT2 na membrana basolateral do túbulo renal responsável pela secreção da creatinina, de forma idêntica ao substrato do OCT2 cimetidina. Por conseguinte, os ligeiros aumentos na creatinina, observados após um tratamento prolongado com a associação naltrexona/bupropiom, são prováveis devido à inibição do OCT2 e não são indicativos de alterações na depuração da creatinina. A utilização da associação naltrexona/bupropiom com outros substratos do OCT2 (por exemplo, a metformina) em ensaios clínicos não demonstrou a necessidade de um ajuste posológico ou outras precauções.

Outras interações

Apesar de os dados clínicos não identificarem uma interação farmacocinética entre o bupropiom e álcool, foram feitas notificações raras de acontecimentos neuropsiquiátricos adversos ou de reduzida tolerância ao álcool em doentes que ingeriram bebidas alcoólicas durante o tratamento com bupropiom. Não há interações farmacocinéticas conhecidas entre a naltrexona e o álcool. O consumo de álcool durante o tratamento com naltrexona/bupropiom deve ser minimizado ou evitado.

Aconselha-se precaução quando se prescrever naltrexona/bupropiom a doentes com fatores de predisposição que podem aumentar o risco de convulsões, incluindo:

- como o tratamento com naltrexona/bupropiom pode resultar numa diminuição da glucose em doentes com diabetes, a dose de insulina e/ou de medicação oral para a diabetes deve ser avaliada para minimizar o risco de hipoglicemia, que pode predispor os doentes a convulsões.
- a administração concomitante de medicamentos que podem reduzir o limiar convulsivo, incluindo antipsicóticos, antidepressivos, antimaláricos, tramadol, teofilina, esteroides sistémicos, quinolonas e anti-histamínicos sedativos.

A associação de naltrexona/bupropiom está contraindicada em doentes que estejam a receber um tratamento concomitante com inibidores da monoamina oxidase, bupropiom ou naltrexona, doentes

sujeitos a abstinência intensa de álcool ou benzodiazepinas, doentes dependentes atualmente de opiáceos crônicos ou agonistas (ver secção 4.3).

A administração da associação naltrexona/bupropiom a doentes tratados concomitantemente com levodopa ou amantadina deve ser feita com precaução. Dados clínicos limitados sugerem uma incidência mais elevada de reações adversas (por exemplo, náuseas, vômitos e reações neuropsiquiátricas adversas – ver secção 4.8) em doentes tratados concomitantemente com bupropiom e levodopa ou amantadina.

A administração da associação naltrexona/bupropiom com inibidores ou indutores da UGT 1A2 e 2B7 deve ser feita com precaução, uma vez que estes podem alterar a exposição da naltrexona.

A associação naltrexona/bupropiom não foi estudada em conjunção com bloqueadores alfa-adrenérgicos ou com a clonidina.

Como o bupropiom é extensivamente metabolizado, aconselha-se precaução quando a associação naltrexona/bupropiom é coadministrada com medicamentos conhecidos por inibir o metabolismo (por exemplo, valproato), visto que estes podem afetar a sua eficácia clínica e segurança.

A associação naltrexona/bupropiom deve ser tomada preferencialmente com alimentos, visto que já é do conhecimento que tanto as concentrações plasmáticas da naltrexona como as do bupropiom aumentam com a ingestão de alimentos, e os dados de segurança e eficácia clínica obtidos nos ensaios clínicos baseiam-se numa toma em conjunto com alimentos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização da associação naltrexona/bupropiom em mulheres grávidas é limitada ou inexistente. A associação não foi testada em estudos de toxicidade reprodutiva. Estudos realizados com naltrexona em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3); estudos realizados com bupropiom em animais não revelam evidências claras de danos a nível reprodutivo. Desconhece-se o potencial risco para o ser humano.

A associação naltrexona/bupropiom não deve ser utilizada durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar.

Amamentação

A naltrexona, o bupropiom e os seus metabolitos, são excretados no leite humano.

Existe informação insuficiente sobre os efeitos da associação de naltrexona/bupropiom em recém-nascidos/lactentes. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. A associação de naltrexona/bupropiom não deve ser utilizada durante a amamentação.

Fertilidade

Os dados da utilização combinada de naltrexona e bupropiom sobre a fertilidade são inexistentes. Não foi observado qualquer efeito sobre a fertilidade nos estudos de toxicidade reprodutiva realizados com bupropiom. A administração oral de naltrexona a ratos causou um aumento significativo em pseudogravidezes e uma redução na taxa de gravidez com aproximadamente 30 vezes a dose de naltrexona fornecida pela associação naltrexona/bupropiom. Desconhece-se a relevância destas observações no que diz respeito à fertilidade humana (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos da associação naltrexona/bupropiom sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Durante a condução ou utilização de máquinas, deve ser tido em consideração que podem ocorrer tonturas durante o tratamento (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A segurança da associação naltrexona/bupropiom foi avaliada em cinco estudos de dupla ocultação, controlados com placebo, realizados em 4.754 indivíduos com excesso de peso ou obesos (3.239 indivíduos tratados com a associação naltrexona/bupropiom e 1.515 indivíduos tratados com placebo) ao longo de um período de tratamento até 56 semanas.

Nos estudos clínicos, 23,8% dos indivíduos tratados com a associação naltrexona/bupropiom e 11,9% dos indivíduos tratados com placebo descontinuaram o tratamento devido a um acontecimento adverso. As reações adversas mais frequentes para a associação naltrexona/bupropiom foram náuseas, obstipação, vômitos, tonturas e xerostomia. As reações adversas mais frequentes que levaram à descontinuação da associação naltrexona/bupropiom foram náuseas, cefaleia, tonturas e vômitos.

Lista de reações adversas em tabela

Reações adversas notificadas com a associação de dose fixa

O perfil de segurança da associação naltrexona/bupropiom (NB) abaixo apresentado baseia-se em estudos clínicos realizados com a associação de dose fixa (reações adversas numa incidência de pelo menos 0,1% e duas vezes a do placebo). A lista abaixo também fornece informação sobre as reações adversas dos componentes individuais naltrexona (N) e bupropiom (B) identificadas nos respetivos RCMs aprovados.

As frequência das reações adversas estão convencionadas da seguinte forma: Muito frequentes ($\geq 1/10$), Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), Raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), Muito raros ($< 1/10.000$), Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 1.

Reações adversas notificadas em indivíduos que receberam a associação naltrexona/bupropiom, naltrexona e bupropiom.

Classes de Sistemas de Órgãos	Frequência	Reação adversa (Fármaco*)
Infeções e infestações	Pouco frequentes	Herpes oral (N), Pé-de-atleta (N)
Doenças do sangue e do sistema linfático	Frequentes	Redução da contagem de linfócitos (NB)
	Pouco frequentes	Linfadenopatia (N)
	Raros	Púrpura trombocitopénica idiopática (N)
Doenças do sistema imunitário**	Frequentes	Reações de hipersensibilidade, como urticária (B)
	Muito raros	Reações de hipersensibilidade mais graves, incluindo angioedema, dispneia/broncospasmo e choque anafilático. Também foram notificados casos de artralgia, mialgia e febre em associação com erupção cutânea e outros sintomas sugestivos de hipersensibilidade retardada. Estes sintomas podem assemelhar-se à doença do soro. (B)
Doenças do metabolismo e da nutrição	Frequentes	Diminuição do apetite (N)
	Pouco frequentes	Desidratação (NB), anorexia (B)
	Raros	Perturbações glicémicas (B)
Perturbações do foro psiquiátrico	Muito frequentes	Ansiedade (N), insónia (N,B)
	Frequentes	Irritabilidade (N), perturbações afetivas (N), depressão (B), ansiedade (B)

Classes de Sistemas de Órgãos	Frequência	Reação adversa (Fármaco*)
	Pouco frequentes	Sonhos anormais (NB, N) ^a , nervosismo (NB, N) ^a , dissociação (sensação de distanciamento espacial) (NB), tensão (NB), agitação (NB, N, B) ^a , alterações de humor (NB), estado de confusão (N), depressão (N), alucinação (N), paranoia (N), desorientação (N), pesadelos (N), perturbações da libido (N), confusão (B)
	Raros	Irritabilidade (B), ideias suicidas (N), tentativa de suicídio (N), hostilidade (B), alucinações (B), despersonalização (B), sonhos anormais, incluindo pesadelos (B)
	Muito raros	Ilusão (B), ideias paranóicas (B), inquietação (B), agressividade (B)
	Desconhecido	Ideias suicidas e comportamento suicida (B) ^{****} , Psicose (B)
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Cefaleia (N), inquietação (N)
	Frequentes	Tonturas (NB, N, B) ^a , tremores (NB, N, B) ^a , disgeusia (NB), distúrbio de atenção (NB), letargia (NB), perturbações na concentração (B), cefaleia (B), alterações a nível de paladar (B)
	Pouco frequentes	Tremores de intenção (NB), problemas de equilíbrio (NB), amnésia (NB), compromisso mental (NB), pré-síncope (NB), sonolência (N)
	Raros	Distonia (B), ataxia (B), doença de Parkinson (B), falta de coordenação (B), problemas de memória (B), parestesia (B), síncope (B), convulsões (B) ^{***}
Afeções oculares	Frequentes	Aumento da lacrimação (N)
	Pouco frequentes	Visão enevoada (N), irritação ocular (N), inchaço ocular (N), dor ocular ou astenopia (N), fotofobia (N), perturbação visual (B)
Afeções do ouvido e do labirinto	Frequentes	Acufeno (NB, N, B) ^a , vertigens (NB, N) ^a
	Pouco frequentes	Enjoos (NB), dor de ouvidos (N), desconforto auditivo (N)
Cardiopatias	Frequentes	Palpitações (NB, N, B) ^a , alterações no eletrocardiograma (N)
	Pouco frequentes	Taquicardia (NB, N, B) ^a
Vasculopatias	Frequentes	Afrontamento (NB)
	Pouco frequentes	Flutuação da tensão arterial (N), aumento da tensão arterial (às vezes, grave) (B), rubores (N, B)
	Raros	Vasodilatação (B), hipotensão postural (B)
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Frequentes	Dor no peito (N)
	Pouco frequentes	Congestionamento nasal (N), desconforto nasal (N), rinorreia (N), espirros (N), dor orofaríngea (N), aumento da expectoração (N), distúrbio sinusal (N), dispneia (N), disfonia (N), tosse (N), bocejos (N)
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Dor abdominal (N), náuseas (NB, N) ^a , obstipação (NB, N, B) ^a , vômitos (NB, N) ^a
	Frequentes	Xerostomia (NB, N, B) ^a , Dor de dentes (NB) ^b , dor abdominal na zona superior (NB), diarreia (N), distúrbio gastrointestinal, incluindo náuseas e vômitos (B), dor abdominal (B)

Classes de Sistemas de Órgãos	Frequência	Reação adversa (Fármaco*)
	Pouco frequentes	Dor abdominal na zona inferior (NB), eructação (NB) Edema labial (NB), Cáries dentárias (NB) ^b , hematoquécia (NB), Hérnia (NB), flatulência (N), hemorroidas (N), úlcera (N)
Afeções hepatobiliares	Pouco frequentes	Colecistite (NB), doença hepática (N), aumento da bilirrubina no sangue (N), hepatite (N)
	Raros	Aumento das enzimas hepáticas (B), icterícia (B), hepatite (B)
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequentes	Hiperhidrose (NB), prurido (NB, N, B) ^a , alopecia (NB, N) ^a , erupção cutânea (N, B), sudação (B)
	Pouco frequentes	Acne (N), seborreia (N)
	Raros	Eritema multiforme e síndrome de Stevens-Johnson (B). Exacerbação da psoríase (B)
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito frequentes	Artralgia (N), mialgia (N)
	Pouco frequentes	Protrusão discal intervertebral (NB), dor no maxilar (NB), dor na virilha (N)
	Raros	Contorção (B)
	Muito raros	Rabdomiólise (N)
Doenças renais e urinárias	Pouco frequentes	Micção urgente (NB), polaquiúria (N), disúria (N)
	Raros	Frequência urinária e/ou retenção (B)
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Frequentes	Ejaculação retardada (N)
	Pouco frequentes	Menstruação irregular (NB), hemorragia vaginal (NB), disfunção erétil (NB, N) ^a , secura vulvovaginal (NB)
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequentes	Tremulação (NB), sensação de aumento de energia (N), arrepios (N), febre (B), hiperhidrose (N)
	Pouco frequentes	Sensação de estranheza (NB), astenia (NB, N, B) ^a , sede (NB, N) ^a , sensação de calor (NB, N) ^a , aumento de apetite (N), aumento de peso (N), pirexia (N), frieza periférica (N), dor (N), perda de peso (N), dor no peito (B)
Exames complementares de diagnóstico	Pouco frequentes	Aumento da creatinina no sangue (NB), aumento das enzimas hepáticas (NB), diminuição dos hematócritos (NB)

* N = Naltrexona; B = Bupropiom; NB = Naltrexona/Bupropiom

** A hipersensibilidade pode manifestar-se como reações cutâneas. Ver “Doenças do sistema imunitário” e “Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos”.

*** A incidência de convulsões é de aproximadamente 0,1% (1/1.000). O tipo mais frequente de convulsões é convulsões tónico-clónicas generalizadas, um tipo de convulsão que pode resultar em alguns casos em confusão pós-ictal ou compromisso da memória (ver secção 4.4).

**** Têm sido notificados casos de ideias suicidas e comportamento suicida durante a terapêutica com bupropiom (ver secção 4.4).

^a As reações adversas foram listadas na categoria da frequência NB se foram observadas com NB e em um ou ambos os componentes individuais.

^b A dor de dentes e cáries dentárias, embora não cumpram os critérios para inclusão nesta tabela, estão listadas com base no subgrupo dos doentes com boca seca, no qual uma maior incidência de dor de dentes e cáries dentárias foi observada em indivíduos tratados com NB *versus* placebo.

Descrição das reações adversas selecionadas

Convulsões: A incidência de convulsões com naltrexona/bupropiom durante o ciclo do programa clínico foi de 0,06% (2/3.239 indivíduos). Entre o grupo de indivíduos tratados com

naltrexona/bupropiom, ambos os casos de convulsões foram considerados graves e levaram à descontinuação do tratamento (ver secção 4.4). Não houve casos de convulsões no grupo do placebo.

Reações adversas gastrointestinais: A vasta maioria dos indivíduos tratados com naltrexona/bupropiom que teve náuseas notificou o acontecimento nas primeiras 4 semanas de tratamento. Os acontecimentos foram geralmente autolimitados; a maioria dos acontecimentos resolveram-se em 4 semanas e quase todos estavam resolvidos na Semana 24. Similarmente, a maioria dos episódios de obstipação em indivíduos tratados com naltrexona/bupropiom foram notificados durante a fase de escalada da dose. O tempo até à resolução da obstipação foi similar entre indivíduos tratados com naltrexona/bupropiom e os indivíduos tratados com placebo. Aproximadamente metade dos indivíduos tratados com naltrexona/bupropiom que tiveram vômitos notificaram o acontecimento pela primeira vez durante a fase de escalada da dose. O tempo até à resolução dos vômitos foi tipicamente rápido (no prazo de uma semana) e quase todos os acontecimentos se resolveram em 4 semanas. A incidência destas reações adversas gastrointestinais frequentes com naltrexona/bupropiom *versus* placebo foi a seguinte: náuseas (31,8% *vs* 6,7%), obstipação (18,1% *vs* 7,2%) e vômitos (9,9% *vs* 2,9%). A incidência de náuseas graves, obstipação grave e vômitos graves foi baixa, mas foi mais elevada em indivíduos tratados com naltrexona/bupropiom, comparativamente a indivíduos tratados com placebo (náuseas graves: naltrexona/bupropiom 1,9%, placebo <0,1%; obstipação grave: naltrexona/bupropiom 1,90,6%, placebo 0,1%; vômitos grave: naltrexona/bupropiom 0,7%, placebo 0,3%). Nenhum episódio de náuseas, obstipação ou vômitos foi considerado clinicamente perigoso.

Outras reações adversas frequentes: A maioria dos indivíduos tratados com naltrexona/bupropiom que notificaram tonturas, cefaleia, insónia ou xerostomia, notificaram pela primeira vez estes acontecimentos durante a fase de escalada da dose. A xerostomia pode estar associada a dor de dentes e cáries dentárias; no subgrupo de doentes com xerostomia, foi observada uma maior incidência de dor de dentes e cáries dentárias em indivíduos tratados com naltrexona/bupropiom, comparativamente a indivíduos tratados com placebo. A incidência de cefaleia grave, tonturas graves e insónia grave foi baixa, mas foi mais elevada em indivíduos tratados com naltrexona/bupropiom, comparativamente a indivíduos tratados com placebo (cefaleia grave: naltrexona/bupropiom 1,1%, placebo 0,3%; tonturas graves: naltrexona/bupropiom 0,6%, placebo 0,2%; insónia grave: naltrexona/bupropiom 0,4%, placebo <0,1%). Nenhum episódio de tonturas, xerostomia, cefaleia ou insónia em indivíduos tratados com naltrexona/bupropiom foi considerado clinicamente perigoso.

Doentes idosos

Os doentes idosos podem ser mais sensíveis a algumas das reações adversas relacionadas com o sistema nervoso central, causadas pela associação naltrexona/bupropiom (principalmente, tonturas e tremores). Há uma incidência acrescida de distúrbios gastrointestinais nos grupos etários mais velhos. Acontecimentos frequentes que levaram à descontinuação entre os idosos foram náuseas, vômitos, tonturas e obstipação.

Diabetes Tipo 2

Os doentes com diabetes Tipo 2 tratados com naltrexona/bupropiom demonstraram uma incidência mais elevada de acontecimentos adversos gastrointestinais, principalmente náuseas, vômitos e diarreia, do que os indivíduos sem diabetes. Os doentes com diabetes Tipo 2 podem estar mais propensos a estes acontecimentos devido à utilização concomitante de fármacos (por exemplo, metformina) e podem estar mais propensos a ter distúrbios gastrointestinais subjacentes (por exemplo, gastroparesia) predispondo para sintomas gastrointestinais.

Compromisso renal

Os doentes com compromisso renal moderado têm uma maior incidência de reações adversas relacionadas com o sistema nervoso central, pelo que estes doentes têm geralmente uma tolerabilidade mais baixa a naltrexona/bupropiom. Os tipos de acontecimentos de tolerabilidade foram similares aos acontecimentos observados em doentes com função renal normal (ver secções 4.2, 4.4 e 5.2).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício/risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Experiência de sobredosagem humana

Não há experiência clínica com sobredosagem com a associação de bupropiom e naltrexona. A dose diária máxima da associação de bupropiom e naltrexona, administrada em ensaios clínicos, continha 50 mg de cloridrato de naltrexona e 400 mg de cloridrato de bupropiom. As implicações clínicas mais graves da sobredosagem da associação de bupropiom e naltrexona estão relacionadas com o bupropiom.

Bupropiom

Foi notificada a ingestão aguda de doses que excedam 10 vezes a dose terapêutica máxima de bupropiom (equivalente a aproximadamente a 8 vezes a dose diária recomendada de naltrexona/bupropiom). Foram notificadas convulsões em aproximadamente um terço destes casos de sobredosagem. Outras reações graves notificadas com sobredosagens de bupropiom administrado em monoterapia incluíram alucinações, perda de consciência, taquicardia sinusal e alterações no ECG, como perturbações de condução (incluindo prolongamento do QRS) ou arritmias. Foram notificados episódios de febre, rigidez muscular, rabdomiólise, hipotensão, torpor, coma e falência respiratória, principalmente quando o bupropiom fez parte de sobredosagens com múltiplos fármacos.

Embora a maioria dos indivíduos tenha recuperado sem sequelas, foram notificadas mortes associadas a sobredosagens com bupropiom administrado em monoterapia em indivíduos que ingeriram grandes quantidades do fármaco.

Naltrexona

A experiência com sobredosagens de naltrexona em monoterapia em humanos é limitada. Num estudo, os indivíduos que receberam 800 mg de cloridrato de naltrexona por dia (equivalente a 25 vezes a dose diária recomendada de naltrexona/bupropiom) ao longo de um período de uma semana não evidenciaram sinais de toxicidade.

Tratamento da sobredosagem

Devem ser asseguradas uma via aérea adequada, oxigenação e ventilação. O ritmo cardíaco e os sinais vitais devem ser monitorizados. Também se recomenda a monitorização via EEG durante as primeiras 48 horas pós-ingestão. Também se recomendam medidas de suporte geral e sintomáticas. Não se recomenda a indução de emese.

Deve ser administrado carvão ativado. Não há experiência com a utilização de diurese forçada, diálise, hemoperfusão ou transfusão de troca no tratamento de sobredosagens com a associação de bupropiom e naltrexona. Não são conhecidos antídotos específicos para a associação de bupropiom e naltrexona.

Devido ao risco convulsivo relacionado com a dose de bupropiom, deve ser considerada a hospitalização após uma suspeita de sobredosagem com naltrexona/bupropiom. Com base em estudos realizados em animais, é recomendado que as convulsões sejam tratadas com a administração de benzodiazepinas por via intravenosa e outras medidas de suporte, consoante a necessidade.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Preparados antiobesidade de ação central, código ATC: A08AA62
Bupropiom e naltrexona.

Mecanismo de ação e efeitos farmacodinâmicos

Os efeitos neuroquímicos exatos de supressão de apetite da associação naltrexona/bupropiom não são totalmente conhecidos. O fármaco tem dois componentes: naltrexona, um antagonista opiáceo *mu*, e bupropiom, um fraco inibidor da dopamina neuronal e da reabsorção da norepinefrina. Estes componentes afetam duas áreas principais do cérebro, especificamente o núcleo arqueado do hipotálamo e o sistema de recompensa dopaminérgico mesolímbico.

No núcleo arqueado do hipotálamo, o bupropiom estimula os neurónios pró-opiomelanocortina (POMC) que libertam a hormona estimulante de melanócitos alfa (α -MSH) que, por sua vez, se liga e estimula o recetor 4 da melanocortina (MC4-R). Quando a α -MSH é libertada, os neurónios POMC libertam simultaneamente β -endorfina, um agonista endógeno dos recetores opiáceos *mu*. A ligação da β -endorfina aos recetores opiáceos *mu* nos neurónios POMC medeia um *feedback* negativo sobre os neurónios POMC, levando a uma diminuição na libertação da α -MSH. É esperado que o bloqueio deste *feedback* inibitório com naltrexona facilite uma ativação mais potente e mais duradoura dos neurónios POMC, amplificando assim os efeitos do bupropiom sobre o equilíbrio energético. Dados pré-clínicos sugerem que a naltrexona e o bupropiom podem ter efeitos mais do que aditivos nesta região para reduzir a ingestão de alimentos, quando são administrados concomitantemente.

Eficácia clínica e segurança

Os efeitos da associação naltrexona/bupropiom na perda de peso, manutenção do peso, perímetro abdominal, composição do corpo, marcadores relacionados com a obesidade para os parâmetros cardiovasculares e metabólicos e as avaliações efetuadas pelos doentes foram analisados em estudos clínicos da obesidade de Fase 2 e Fase 3, com dupla ocultação e controlados com placebo (intervalo de IMC: 27-45 kg/m²) até 16 a 56 semanas randomizados para cloridrato de naltrexona (16 a 50 mg/dia) e/ou para cloridrato de bupropiom (300 a 400 mg/dia) ou placebo.

Efeito sobre a perda de peso e manutenção de peso

Foram realizados quatro estudos de obesidade de Fase 3, multicêntricos, com dupla ocultação e controlados com placebo (NB-301, NB-302, NB-303 e NB-304) para avaliar o efeito da associação naltrexona/bupropiom em conjunção com alterações no estilo de vida, em 4.536 indivíduos randomizados para tomarem naltrexona/bupropiom ou placebo. O tratamento foi iniciado com um período de escalada da dose. Três destes estudos (NB-301, NB-302 e NB-304) determinaram o principal *endpoint* às 56 semanas, e 1 estudo (NB-303) determinou o principal *endpoint* na semana 28, mas continuou até às 56 semanas. Os estudos NB-301, NB-303 e NB-304 incluíram formação periódica nos locais de estudo para reduzir o consumo calórico e aumentar a atividade física, enquanto o NB-302 incluiu um programa intensivo de mudança de comportamento constituído por 28 sessões de aconselhamento em grupo ao longo de um período de 56 semanas, assim como a prescrição de uma dieta rigorosa e regime de exercício físico. O NB-304 avaliou indivíduos com diabetes Tipo 2 que não atingiram o objetivo glicémico de HbA1c < 7% (53 mmol/mol) com agentes antidiabéticos orais ou apenas com dieta e exercício. O NB-303 incluiu uma nova randomização de forma oculta e a adição de uma dose mais elevada de naltrexona (48 mg de cloridrato de naltrexona/360 mg de cloridrato de bupropiom) na Semana 28 para metade do grupo de indivíduos no grupo de tratamento ativo, que não responderam adequadamente ao tratamento, e, como tal, o principal *endpoint* para comparar a alteração de peso com 32 mg de cloridrato de naltrexona/360 mg de cloridrato de bupropiom *versus* placebo foi avaliado na Semana 28.

Da população total de 4.536 indivíduos dos estudos de Fase 3 com naltrexona/bupropiom, 25% foram alvo de hipertensão, 33% de níveis de glicemia em jejum ≥ 100 mg/dl (5,6 mmol/l) no ponto basal, 54% de dislipidemia à entrada para o estudo e 11% de diabetes Tipo 2.

Nos estudos de Fase 3 combinados, a idade média era 46 anos, 83% eram mulheres, 77% eram brancos, 18% eram negros e 5% pertenciam a outras raças. O IMC médio no ponto basal era 36 kg/m² e o perímetro abdominal médio era 110 cm. Os dois *endpoints* co-principais foram a alteração percentual do peso corporal do ponto basal e a proporção de indivíduos que atingiram $\geq 5\%$ do total de peso corporal perdido. Os resumos de dados da alteração média no peso corporal refletem a população de “Intenção de Tratar” (ITT), definida como indivíduos que foram randomizados, tinham uma medição do peso corporal em ponto basal e tinham, pelo menos, uma medição do peso corporal pós-

ponto basal durante a fase de tratamento definida, usando uma análise da última observação realizada (LOCF), assim como uma análise completa. Resumos da proporção de indivíduos que atingiram $\geq 5\%$ ou $\geq 10\%$ de redução no peso corporal utilizam uma análise da última observação realizada no ponto basal (BOCF) de todos os indivíduos randomizados. A adesão geral foi semelhante entre ensaios e entre grupos de tratamento. As taxas de adesão ao tratamento para os estudos integrados de Fase 3 foram: 67% NB *versus* 74% Placebo às 16 semanas, 63% NB *versus* 65% Placebo às 26 semanas, 55% NB *versus* 55% Placebo às 52 semanas.

Como visto na Tabela 2, no estudo NB-301, os indivíduos tiveram uma percentagem média de perda de peso de -5,4% durante o tratamento com naltrexona/bupropiom, comparativamente aos -1,3% dos doentes tratados com placebo. Foi observada mais frequentemente uma perda de peso de, pelo menos, 5% do peso corporal no ponto basal em indivíduos tratados com naltrexona/bupropiom (31%), comparativamente ao placebo (12%) (Tabela 3). Foi observada uma perda de peso mais pronunciada no grupo de indivíduos que completaram 56 semanas de tratamento com naltrexona/bupropiom (-8,1%), comparativamente ao placebo (-1,8%). Resultados comparáveis foram vistos no estudo NB-303, caracterizado por um desenho similar, com uma perda de peso significativa observada nos indivíduos tratados com naltrexona/bupropiom, comparativamente ao placebo, no principal *endpoint* na Semana 28, e mantida ao longo de um período de 56 semanas desde o ponto basal (Tabela 3).

A associação naltrexona/bupropiom também foi avaliada em associação com o programa intensivo de aconselhamento de mudança de comportamento no estudo NB-302. Consequentemente, houve uma maior perda de peso média desde o ponto basal no tratamento com naltrexona/bupropiom (-8,1%), comparativamente ao estudo NB-301 (-5,4%) na Semana 56, e com o placebo (-4,9%), comparativamente ao estudo NB-301 (-1,3%).

Os efeitos do tratamento observados em indivíduos obesos e com excesso de peso com diabetes *mellitus* Tipo 2 (Estudo NB-304) foram de certa forma menos acentuados que os observados nos outros estudos de Fase 3. A associação naltrexona/bupropiom (-3,7%) foi significativamente mais eficaz do que o tratamento com placebo (-1,7%) nesta população.

Tabela 2.

Perda de peso média (% da alteração) desde o ponto basal à Semana 56 nos Estudos de Fase 3 com naltrexona/bupropiom NB-301, NB-302 e NB-304 e desde o ponto basal à Semana 28 no Estudo de Fase 3 NB-303

	Dados da Semana 56						Dados da Semana 28	
	NB-301		NB-302		NB-304		NB-303	
	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO
Determinação de análise de Intenção de Tratar⁺⁺								
N	538	536	565	196	321	166	943	474
Ponto basal (kg)	99,8	99,5	100,3	101,8	104,2	105,3	100,4	99,4
% (IC a 95%) média MQ de alteração desde o valor basal	-5,4* (-6,0, -4,8)	-1,3 (-1,9, -0,7)	-8,1* (-8,8, -7,4)	-4,9 (-6,1, -3,7)	-3,7* (-4,3, -3,1)	-1,7 (-2,5, -0,9)	-5,7* (-6,1, -5,3)	-1,9 (-2,4, -1,4)
Determinação de análise completa⁺⁺								
N	296	290	301	106	175	100	619	319
Ponto basal (kg)	99,8	99,2	101,2	100,4	107,0	105,1	101,2	99,0
% (IC a 95%) média MQ de alteração desde o valor basal	-8,1 (-9,0, -7,2)	-1,8 (-2,7, -0,9)	-11,5 (-12,6, -10,4)	-7,3 (-9,0, -5,6)	-5,9 (-6,8, -5,0)	-2,2 (-3,4, -1,0)	-7,8 (-8,3, -7,3)	-2,4 (-3,0, -1,8)

IC, Intervalo de confiança; MQ, mínimos quadrados

95% de intervalos de confiança calculados como Média MQ \pm 1,96 x Erro Padrão.

+ Indivíduos que foram randomizados, tinham uma medição do peso corporal em ponto basal e tinham, pelo menos, uma medição do peso corporal pós-ponto basal durante a fase de tratamento definida. Os resultados baseiam-se na última observação realizada (LOCF).

++ Indivíduos sujeitos a pesagem de peso no ponto basal e pós-ponto basal e que terminaram o tratamento de 56 semanas (Estudos NB-301, NB-302 e NB-304) ou de 28 semanas (NB-303).

* Diferença do placebo, $p < 0,001$

Os Estudos NB-301, NB-302 e NB-303 foram realizados em indivíduos obesos, ou com excesso de peso, ou obesos com comorbidades. O Estudo NB-302 teve um programa de mudança de comportamento mais intensivo, sendo que o principal *endpoint* do Estudo NB-303 foi à Semana 28 para permitir nova randomização para a toma de doses diferentes na última fase do estudo. O Estudo NB-304 foi realizado em indivíduos com excesso de peso ou obesos que tinham diabetes *mellitus* Tipo 2.

As percentagens de indivíduos com uma perda de peso corporal de $\geq 5\%$ ou $\geq 10\%$ desde o ponto basal foram superiores com a associação naltrexona/bupropiom, comparativamente ao placebo, em todos os quatro ensaios de obesidade de Fase 3 (Tabela 3).

Tabela 3.

Percentagem (%) de indivíduos a perder $\geq 5\%$ e $\geq 10\%$ do peso corporal desde o ponto basal à Semana 56 nos Estudos de Fase 3 NB-301, NB-302 e NB-304 e desde o ponto basal à Semana 28 no Estudo de Fase 3 NB-303

	Dados das 56 semanas						Dados das 28 semanas	
	NB-301		NB-302		NB-304		NB-303	
	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO
População randomizada⁺								
N	583	581	591	202	335	170	1001	495
$\geq 5\%$ de perda de peso	31*	12	46**	34	28*	14	42*	14
$\geq 10\%$ de perda de peso	17*	5	30*	17	13**	5	22*	6
Concluído⁺⁺								
N	296	290	301	106	175	100	619	319
$\geq 5\%$ de perda de peso	62	23	80	60	53	24	69	22
$\geq 10\%$ de perda de peso	34	11	55	30	26	8	36	9

⁺ Com observação realizada no ponto basal (BOCF)

⁺⁺ Indivíduos sujeitos a pesagem de peso no ponto basal e pós-ponto basal e que terminaram o tratamento de 56 semanas (Estudos NB-301, NB-302 e NB-304) ou de 28 semanas (NB-303).

* Diferença do placebo, $p < 0,001$

** Diferença do placebo, $p < 0,01$

Os Estudos NB-301, NB-302 e NB-303 foram realizados em indivíduos obesos, ou com excesso de peso, ou obesos com comorbidades. O Estudo NB-302 teve um programa de mudança de comportamento mais intensivo, sendo que o principal *endpoint* do Estudo NB-303 foi à Semana 28 para permitir nova randomização para a toma de doses diferentes na última fase do estudo. O Estudo NB-304 foi realizado em indivíduos com excesso de peso ou obesos que tinham diabetes *mellitus* Tipo 2.

Dos indivíduos com dados observados na Semana 16 nos quatro ensaios clínicos de Fase 3, 50,8% dos indivíduos randomizados para receber naltrexona/bupropiom tinham perdido $\geq 5\%$ do peso corporal no ponto basal, comparativamente a 19,3% dos indivíduos tratados com placebo (responsivos da Semana 16). Num ano, a perda de peso média (usando a metodologia LOCF) entre os responsivos da Semana 16, que receberam naltrexona/bupropiom, foi 11,3% com 55% a perder $\geq 10\%$ do peso corporal. Adicionalmente, os responsivos da Semana 16 tratados com naltrexona/bupropiom tiveram uma taxa de retenção elevada com 87% a completar 1 ano de tratamento. O limiar de perda de peso de $\geq 5\%$ na Semana 16 teve 86,4% de valor previsto positivo e 84,8% de valor previsto positivo para determinar se um sujeito tratado com naltrexona/bupropiom atingiria, pelo menos, 5% de perda de peso na Semana 56. Os doentes que não satisfizeram os primeiros critérios de resposta não demonstraram ter uma tolerabilidade acrescida ou questões de segurança relativamente aos doentes que tiveram uma resposta inicial favorável.

Efeito sobre os parâmetros cardiovasculares e metabólicos

Foram observadas melhorias no perímetro abdominal (incluindo indivíduos com diabetes de Tipo 2), triglicéridos, HDL-C e rácio de LDL-C/HDL-C para doentes tratados com naltrexona/bupropiom *versus* placebo em todos os estudos de Fase 3 (Tabela 4). Foram observadas melhorias nos triglicéridos, HDL-C e rácio de LDL-C/HDL-C nos doentes tratados com naltrexona/bupropiom diagnosticados com dislipidemia no ponto basal, independentemente do tratamento da dislipidemia. As alterações na média da tensão arterial são descritas na Secção 4.4. Além disso, em sujeitos que não tinham diabetes de Tipo 2, houve reduções na insulina em jejum e na HOMA-IR, uma medida de resistência à insulina, em doentes tratados com naltrexona/bupropiom.

Efeitos sobre o controlo glicémico em doentes obesos com diabetes de tipo 2

Após 56 semanas de tratamento de indivíduos com diabetes Tipo 2 (NB-304), a associação naltrexona/bupropiom demonstrou melhorias nos parâmetros de controlo glicémico, comparativamente ao placebo (Tabela 4). Foi observada uma maior melhoria de HbA1c, comparativamente ao placebo, na primeira pesagem pós-ponto basal (Semana 16, $p < 0,001$). A

alteração média de HbA1c desde o ponto basal na Semana 56 foi -0,63% para indivíduos tratados com naltrexona/bupropiom, comparativamente a indivíduos tratados com placebo -0,14% ($p < 0,001$). Em indivíduos com HbA1c $> 8\%$ (64 mmol/mol) no ponto basal, as alterações de HbA1c no *endpoint* foram -1,1% e -0,5% para a associação naltrexona/bupropiom, comparativamente ao placebo respetivamente. Foram observadas melhorias na glucose em jejum, insulina em jejum, HOMA-IR e na percentagem de indivíduos a precisar de medicação de resgate para a diabetes no grupo dos doentes tratados com naltrexona/bupropiom *versus* placebo.

Tabela 4.

Alteração nos parâmetros cardiovasculares e metabólicos desde o ponto basal à Semana 56 nos Estudos de Fase 3 NB 301, NB 302 e NB-304 e desde o ponto basal à Semana 28 no Estudo de Fase 3 NB 303

	Dados das 56 semanas						Dados das 28 semanas	
	NB-301		NB-302		NB-304		NB-303	
	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO
Determinação de análise completa⁺								
N	471	511	482	193	265	159	825	456
Perímetro abdominal em cm	-6,2*	-2,5	-10,0*	-6,8	-5,0*	-2,9	-6,2*	-2,7
Triglicéridos, % de alteração	-12,7*	-3,1	-16,6*	-8,5	-11,2*	-0,8	-7,3*	-1,4
HDL-C, mg/dl	3,4*	-0,1	4,1*	0,9	3,0*	-0,3	1,2*	-1,4
Rácio LDL-C/HDL-C	-0,21*	-0,05	-0,05*	0,12	-0,15*	0,04	-0,15*	0,07
HbA1c/%	Não aplicável				-0,6*	-0,1	Não aplicável	
Glucose em jejum, mg/dl	-3,2*	-1,3	-2,4	-1,1	-11,9	-4,0	-2,1	-1,7
Insulina em jejum, % de alteração	-17,1*	-4,6	-28,0*	-15,5	-13,5	-10,4	-14,1*	-0,5
HOMA-IR, % de alteração	-20,2*	-5,9	-29,9*	-16,6	-20,6	-14,7	-16,4*	-4,2

+ Com base na LOCF com a última observação realizada durante o tratamento.

* Valor-P $< 0,05$ (valores nominais) comparativamente ao grupo do placebo.

Os Estudos NB-301, NB-302 e NB-303 foram realizados em indivíduos obesos, ou com excesso de peso, ou obesos com comorbidades. O Estudo NB-302 teve um programa de mudança de comportamento mais intensivo, sendo que o principal endpoint do Estudo NB-303 foi à Semana 28 para permitir nova randomização para a toma de doses diferentes na última fase do estudo. O Estudo NB-304 foi realizado em indivíduos com excesso de peso ou obesos que tinham diabetes mellitus Tipo 2.

Efeito sobre a composição do corpo

Num subgrupo de indivíduos, a composição do corpo foi calculada através da absorciometria de raio-X de energia dupla (DEXA) (naltrexona/bupropiom = 79 indivíduos e placebo = 45 indivíduos) e de tomografia computadorizada (TAC) multicorte (34 indivíduos e placebo = 24 indivíduos). A avaliação DEXA demonstrou que o tratamento com naltrexona/bupropiom esteve associado a maiores reduções desde o ponto basal na gordura corporal total e no tecido adiposo visceral do que o placebo. Como esperado, os doentes tratados com naltrexona/bupropiom tiveram um aumento médio mais elevado desde o ponto basal, comparativamente aos indivíduos tratados com placebo, em percentagem total de massa corporal magra. Estes resultados sugerem que a maioria da perda de peso total se deveu a um redução no tecido adiposo, incluindo tecido adiposo visceral.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Mysimba em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento da obesidade (ver

secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica). A associação naltrexona/bupropiom não deve ser utilizada em crianças e adolescentes.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Os resultados de um estudo de estabilidade relativa com dose única em indivíduos saudáveis demonstrou que os comprimidos de naltrexona/bupropiom, quando a dose foi ajustada, são bioequivalentes, com base na razão média da $AUC_{0-\infty}$ e nos intervalos de confiança de 90% para os comprimidos de libertação imediata (LI) de naltrexona ou aos comprimidos de libertação prolongada (LP) de bupropiom administrados como agentes únicos.

Absorção

Após uma única administração oral de comprimidos de naltrexona/bupropiom a indivíduos saudáveis, as concentrações máximas de naltrexona e bupropiom ocorreram aproximadamente 2 e 3 horas após a administração de naltrexona e bupropiom, respetivamente. Não houve diferenças na biodisponibilidade, como medida pela AUC, da naltrexona ou do bupropiom quando administradas em associação, comparativamente à administração em monoterapia de cada substância. No entanto, dada a natureza prolongada da libertação farmacológica da associação naltrexona/bupropiom, a C_{max} da naltrexona foi acentuadamente reduzida comparativamente aos 50 mg de cloridrato de naltrexona LI administrados em monoterapia (uma diferença de cerca de 2 vezes após ajuste da dose). A C_{max} do bupropiom da associação naltrexona/bupropiom (180 mg de cloridrato de bupropiom) foi equivalente à C_{max} do bupropiom LP (150 mg de cloridrato de bupropiom), indicando que a C_{max} do bupropiom atingida com a associação naltrexona/bupropiom (360 mg de cloridrato de bupropiom/dia) é comparável com a atingida com o bupropiom LP disponível no mercado (300 mg de cloridrato de bupropiom/dia) administrada em monoterapia.

A naltrexona e o bupropiom são bem absorvidas pelo trato gastrointestinal (>90% absorvidas), mas a naltrexona tem um efeito de primeira passagem significativo, limitando assim a biodisponibilidade sistémica, visto que só 5-6% atingem a circulação sistémica intactos.

Efeito dos alimentos:

Quando a associação da naltrexona/bupropiom foi administrada com uma refeição com um elevado teor de gordura, a AUC e a C_{max} da naltrexona aumentou 2,1 vezes e 3,7 vezes e a AUC e a C_{max} do bupropiom aumentou 1,4 vezes e 1,8 vezes, respetivamente. Em estado estacionário, o efeito dos alimentos resultou em aumentos da AUC e da C_{max} em 1,7 vezes e 1,9 vezes para a naltrexona e em 1,1 vezes e 1,3 vezes para o bupropiom, respetivamente. A experiência clínica incluiu condições prandiais variáveis e sustenta a toma dos comprimidos de naltrexona/bupropiom com alimentos.

Distribuição

O volume médio de distribuição em estado estacionário da naltrexona e bupropiom oral, administrada como associação de naltrexona/bupropiom, V_{ss}/F , foi 5.697 litros e 880 litros, respetivamente. A ligação das proteínas plasmáticas não é extensiva para a naltrexona (21%) ou para o bupropiom (84%) indicando um baixo potencial para interações medicamentosas por deslocamento.

Biotransformação e eliminação:

Após administração oral única de comprimidos de naltrexona/bupropiom a indivíduos saudáveis, a semivida de eliminação média $T_{1/2}$ foi aproximadamente 5 horas para a naltrexona e 21 horas para o bupropiom.

Naltrexona

O principal metabolito da naltrexona é o 6-beta-naltrexol. Apesar de ser menos potente, o 6-beta-naltrexol é eliminado mais lentamente e, por conseguinte, circula em concentrações mais elevadas do que a naltrexona. A naltrexona e o 6-beta-naltrexol não são metabolizados pelas enzimas do citocromo P450, e os estudos *in vitro* indicam que não há qualquer potencial para a inibição ou indução de isoenzimas importantes. A naltrexona é metabolizada principalmente em 6-beta-naltrexol pelas dihidrodiol desidrogenases (DD1, DD2 e DD4). Outras grandes vias metabólicas são a formação dos metabolitos 2-hidroxi-3-O-metilnaltrexona e 2-hidroxi-3-O-metil-6-beta-naltrexol, que se pensa serem

mediados por catecol-O-metiltransferases (COMT) e glucuronidação, possivelmente mediadas por UGT1A1 e UGT2B7.

A naltrexona e os seus metabolitos são excretados principalmente pelos rins (37 a 60% da dose). O valor derivado para a excreção renal da naltrexona após administração oral, ajustando para a ligação às proteínas plasmáticas, é de 89 ml/minuto. Desconhece-se a enzima responsável pela principal via de eliminação. A excreção fecal é uma via de eliminação insignificante.

Bupropiom

O bupropiom é extensivamente metabolizado com três metabolitos ativos: hidroxibupropiom, treohidrobupropiom e eritrohidrobupropiom. Os metabolitos possuem semividas de eliminação mais prolongadas que o bupropiom e acumulam-se em maior extensão. As descobertas *in vitro* sugerem que a CYP2B6 é a principal isoenzima envolvida na formação da hidroxibupropiom, enquanto CYP1A2, 2A6, 2C9, 3A4 e 2E1 estão menos envolvidas. Em contraste, a formação da treohidrobupropiom foi notificada na literatura como sendo mediada pela 11-beta-hidroxisteroide desidrogenase 1. Desconhece-se a via metabólica responsável pela formação da eritrohidrobupropiom.

O bupropiom e os seus metabolitos inibem a CYP2D6. A ligação às proteínas plasmáticas da hidroxibupropiom é semelhante à do bupropiom (84%), enquanto os outros dois metabolitos têm aproximadamente metade da ligação.

Após a administração oral de 200 mg de cloridrato de bupropiom ¹⁴C em seres humanos, 87% e 10% da dose radioativa foram recuperados na urina e nas fezes, respetivamente. A fração da dose oral de bupropiom excretada sob a forma inalterada foi 0,5%, uma descoberta consistente com o extensivo metabolismo do bupropiom.

Acumulação:

Após a administração de naltrexona/bupropiom, duas vezes ao dia, a naltrexona não se acumula, enquanto o 6-beta-naltrexol se acumula com o tempo. Com base na sua semivida, calcula-se que o 6-beta-naltrexol atinja concentrações em estado estacionário em aproximadamente 3 dias. Os metabolitos do bupropiom (e em menor extensão o bupropiom não metabolizado) acumulam-se e atingem concentrações de estado estacionário em aproximadamente uma semana. Não foi realizado qualquer estudo comparativo da AUC ou da C_{max} dos comprimidos de libertação prolongada de naltrexona/bupropiom com o bupropiom LP ou a naltrexona LI administradas como agentes únicos, num cenário de doses múltiplas (isto é, em condições de estado estacionário).

Populações especiais

Género e raça: Uma análise combinada dos dados da naltrexona/bupropiom não revelou quaisquer diferenças significativas relacionadas com o género ou raça nos parâmetros farmacocinéticos do bupropiom ou naltrexona. No entanto, só os indivíduos de raça caucasiana ou negra foram investigados de forma significativa. Não é necessário qualquer ajuste de dose com base no género ou raça.

Idosos: A farmacocinética da naltrexona/bupropiom não foi avaliada na população idosa. Como a naltrexona e os produtos metabólicos do bupropiom são excretados na urina, e os idosos são mais propensos a ter uma função renal diminuída, é necessária precaução na escolha da dose e pode ser benéfico vigiar a função renal. A associação naltrexona/bupropiom não é recomendada em doentes com mais de 75 anos.

Fumadores: Os dados da análise combinada de naltrexona/bupropiom não revelaram diferenças significativas nas concentrações plasmáticas do bupropiom ou naltrexona nos fumadores, comparativamente aos não fumadores. Os efeitos do tabaco na farmacocinética do bupropiom foram estudados em 34 voluntários saudáveis de ambos os sexos; 17 eram fumadores crónicos e 17 eram não fumadores. Após a administração oral de uma dose única de 150 mg de cloridrato de bupropiom, não houve quaisquer diferenças estatisticamente significativas na C_{max}, semivida, T_{max}, AUC ou depuração do bupropiom ou dos seus metabolitos ativos entre fumadores e não fumadores.

Compromisso hepático: Não há dados farmacocinéticos disponíveis sobre a associação naltrexona/bupropiom em doentes com compromisso hepático. Com base na informação disponível na literatura publicada e nos rótulos dos medicamentos existentes com cada um dos componentes, a exposição sistêmica é significativamente mais elevada para o bupropiom e para os seus metabolitos (duas a três vezes mais) e para a naltrexona e para os seus metabolitos (até 10 vezes mais) em indivíduos com cirrose que apresentem compromisso hepático moderado a grave. A associação naltrexona/bupropiom é contraindicada em doentes com compromisso hepático grave e não é recomendada em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado.

Compromisso renal: Não foi realizado um estudo farmacocinético dedicado para a associação naltrexona/bupropiom em indivíduos com compromisso renal. Com base na informação disponível na literatura publicada e nos rótulos dos medicamentos existentes com cada um dos componentes, a exposição sistêmica é significativamente mais elevada para o bupropiom e para os seus metabolitos (duas a três vezes mais), assim como para a naltrexona e para os seus metabolitos, em indivíduos com compromisso hepático moderado a grave. A associação naltrexona/bupropiom é contraindicada em doentes com insuficiência renal terminal ou com compromisso renal grave, e não é recomendada em doentes com compromisso renal moderado.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os efeitos da utilização combinada de bupropiom e naltrexona não foi estudada em animais.

Os dados não clínicos dos componentes individuais não revelam qualquer perigo especial para os seres humanos, com base nos tradicionais estudos de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e potencial carcinogénico. Apenas se observaram efeitos não clínicos a partir de níveis de exposição considerados suficientemente excessivos em relação ao nível máximo de exposição humana, indicando pouca relevância para a utilização clínica. No entanto, há algumas provas de hepatotoxicidade com o aumento da dose, visto que foram detetadas subidas reversíveis das enzimas hepáticas nos seres humanos com doses terapêuticas e com doses mais elevadas (ver secções 4.4 e 4.8). Foram observadas alterações hepáticas em estudos realizados com bupropiom em animais, mas estas refletem a ação de um indutor das enzimas hepáticas. Com as doses recomendadas para os seres humanos, o bupropiom não induz o seu próprio metabolismo. Isto sugere que as descobertas hepáticas em animais de laboratório (cobaias) só têm relevância limitada na avaliação e determinação do risco do bupropiom.

Toxicidade reprodutiva:

A naltrexona (100 mg/kg/dia, aproximadamente 30 vezes a dose de naltrexona na associação naltrexona/bupropiom numa base de mg/m²) causou um aumento significativo de pseudogravidez no rato. Também ocorreu uma diminuição na taxa de gravidez dos ratos fêmeas acasalados. Não houve qualquer efeito sobre a fertilidade masculina com este nível de dosagem. Desconhece-se a relevância destas observações para a fertilidade humana.

A naltrexona demonstrou ter um efeito embriocida nos ratos tratados com 100 mg/kg/dia de naltrexona (30 vezes a dose de naltrexona/bupropiom) antes e durante a gestação, e nos coelhos tratados com 60 mg/kg/dia de naltrexona (36 vezes a dose de naltrexona/bupropiom) durante o período de organogénese.

Um estudo de fertilidade realizado com bupropiom em ratos, com doses até 300 mg/kg/dia, ou 8 vezes a dose de bupropiom fornecida pela associação naltrexona/bupropiom, não revelou quaisquer indícios de fertilidade comprometida.

Genotoxicidade:

A naltrexona obteve resultados negativos nos seguintes estudos de genotoxicidade *in vitro*: ensaio de mutação reversa bacteriana (teste de Ames), ensaio de translocação hereditária, ensaio de troca das cromátides irmãs nas células CHO e teste de mutação do gene do linfoma em ratinhos. A naltrexona também obteve resultados negativos num ensaio *in vivo* do micronúcleo em ratinho. Pelo contrário, a

naltrexona obteve resultados positivos nos seguintes ensaios: ensaio da frequência recessiva letal na drosófila, teste de detecção de danos não específicos no ADN (teste do Cometa) com E. coli e WI-38 células e urinálise para resíduos de histidina metilada. Desconhece-se a relevância clínica destes resultados ambíguos.

Os dados de genotoxicidade indicam que o bupropiom é um fraco agente mutagénico bacteriano, mas não um agente mutagénico para os mamíferos e, por conseguinte, não levanta preocupações como agente genotóxico humano. Os estudos realizados em ratos e ratinhos confirmam a ausência da carcinogenicidade nestas espécies.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido:

Cloridrato de cisteína
Celulose microcristalina
Hidroxipropilcelulose
Estearato de magnésio
Lactose anidra
Lactose mono-hidratada
Crospovidona Tipo A
Laca de alumínio de carmim de indigo E 132
Hipromelose
Edetato dissódico
Dióxido de silicone coloidal

Revestimento da película:

Álcool polivinílico
Dióxido de titânio (E171)
Macrogol 3350
Talco
Laca de alumínio de Carmin indigo E 132

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de PVC/PCTFE/PVC/Alumínio.
Apresentação: 112 comprimidos

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais para a eliminação.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Orexigen Therapeutics Ireland Limited
2nd Floor
Palmerston House, Fenian Street
Dublin 2
Irlanda

8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/14/988/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 26 Março 2015

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

Central Pharma Contract Packaging Ltd.
Caxton Road, Bedford, Bedfordshire, MK41 0XZ
Reino Unido

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios Periódicos de Segurança

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar o primeiro relatório periódico de segurança para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização. Subsequentemente, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar relatórios periódicos de segurança para este medicamento de acordo com os requisitos estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE. Esta lista encontra-se publicada no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

• Medidas adicionais de minimização do risco

O Titular da AIM assegurará que em cada Estado Membro, em que Mysimba seja comercializado, todos os profissionais de saúde que possam prescrever Mysimba têm acesso a um guia de prescrição. Antes do lançamento de Mysimba em cada Estado Membro, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) tem de concordar com o conteúdo e formato do guia de prescrição das Autoridades Nacionais competentes.

O guia de prescrição deve conter os seguintes elementos chave:

- um lembrete da indicação e necessidade de descontinuar o tratamento se houver receios com a segurança ou tolerabilidade do tratamento em curso, ou se após 16 semanas, os doentes tiverem perdido menos de 5% do seu peso corporal inicial;
- um lembrete das contraindicações, advertências e precauções, assim como das características do doente que colocam os doentes em risco mais elevado de reações adversas ao Mysimba, para ajudar a assegurar a adequada seleção dos doentes.

- **Obrigaç o de concretizar as medidas de p s-autoriza o**

O Titular da Autoriza o de Introdu o no Mercado dever  completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descri�o	Data limite
<p><i>Estudo de Segurança P�s-Autoriza�o:</i></p> <p>O Titular da AIM deve realizar e submeter os resultados de um estudo de fase 4, multicêntrico, randomizado com dupla ocultaa�o e controlado com placebo para avaliar o efeito da naltrexona de libertaa�o prolongada/ bupropiom de libertaa�o prolongada sobre a ocorrência de acontecimentos cardiovasculares adversos major (ACAM) em indivíduos com excesso de peso e obesos. O estudo será monitorizado regularmente por um Comit� de Monitoriza�o de Dados (CMD). O protocolo do estudo, incluindo aspetos chave dos estatutos do CMD, terá de ser acordado antes do início do estudo.</p>	<p>Submissão do relatório final do estudo até 31 de março de 2022</p> <p>Submissão do protocolo até 31 de março de 2015</p>

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Mysimba™ 8 mg/90 mg comprimidos de liberação prolongada
cloridrato de naltrexona / cloridrato de bupropiom

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 8 mg de cloridrato de naltrexona, equivalente a 7,2 mg de naltrexona, e 90 mg de cloridrato de bupropiom, equivalente a 78 mg de bupropiom.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Consultar folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

112 comprimidos de liberação prolongada

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.
Não partir, mastigar ou esmagar os comprimidos.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Orexigen Therapeutics Ireland Limited
2nd Floor
Palmerston House, Fenian Street
Dublin 2
Irlanda

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/14/988/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

mysimba
8 mg / 90 mg

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS "BLISTER" OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Mysimba™ 8 mg/90 mg comprimidos de liberação prolongada
cloridrato de naltrexona / cloridrato de bupropiom

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Orexigen

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Mysimba 8 mg/90 mg comprimidos de libertação prolongada cloridrato de naltrexona / cloridrato de bupropiom

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Mysimba e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Mysimba
3. Como tomar Mysimba
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Mysimba
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Mysimba e para que é utilizado

Mysimba contém duas substâncias ativas: cloridrato de naltrexona e cloridrato de bupropiom, e é utilizado em adultos obesos ou com excesso de peso para reduzir o peso, aliado a uma dieta de baixo teor calórico e exercício físico. Este medicamento atua nas zonas do cérebro envolvidas no controlo da ingestão de alimentos e consumo de energia.

A obesidade em adultos com mais de 18 anos de idade é definida como um índice de massa corporal superior ou igual a 30 e o excesso de peso em adultos com mais de 18 anos de idade é definida como um índice de massa corporal superior ou igual a 27 e inferior a 30. O índice de massa corporal é calculado pela divisão do peso corporal (kg) pela altura ao quadrado (m²).

Mysimba está aprovado para ser utilizado em doentes com um índice de massa corporal inicial de 30 ou superior; também pode ser administrado a pessoas com um índice de massa corporal entre 27 e 30, caso tenham problemas adicionais relacionados com o peso, como tensão arterial elevada controlada (hipertensão), diabetes Tipo 2 ou níveis elevados de lípidos (gordura) no sangue.

Mysimba pode ser descontinuado pelo seu médico após 16 semanas, se não tiver perdido, pelo menos, 5% do seu peso corporal inicial. O seu médico também pode recomendar a interrupção do tratamento, se houver preocupações com o aumento da tensão arterial, ou outras preocupações com a segurança ou tolerabilidade deste medicamento.

2. O que precisa de saber antes de tomar Mysimba

Não tome Mysimba:

- se tem alergia à naltrexona, ao bupropiom ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6);
- se tem uma tensão arterial anormalmente elevada (hipertensão) que não está controlada com medicação;

- se tem uma doença que causa ataques (convulsões) ou se tem antecedentes de convulsões;
- se tem um tumor cerebral;
- se bebe normalmente muito álcool ou deixou de beber álcool, ou vai parar enquanto estiver a tomar Mysimba;
- se parou recentemente de tomar sedativos ou medicamentos para tratar a ansiedade (especialmente benzodiazepinas), ou se vai parar de tomar durante o tratamento com Mysimba;
- se tem uma doença bipolar (alterações de humor extremas);
- se está a utilizar quaisquer outros medicamentos que contenham bupropiom ou naltrexona;
- se tem um distúrbio alimentar ou se teve um no passado (por exemplo, bulimia ou anorexia nervosa);
- se tem atualmente uma dependência crónica de opiáceos ou agonistas opiáceos (por exemplo, metadona), ou se está a passar por uma síndrome de abstinência aguda (“ressaca”);
- se está a tomar medicamentos para a depressão ou doença de Parkinson, conhecidos por inibidores da monoamina oxidase (IMAOs), ou se os tomou nos últimos 14 dias.
- se tem uma doença de fígado grave;
- se tem uma doença de rins grave ou em fase terminal.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Mysimba.

Isto é importante porque algumas condições tornam-no mais propenso a ter efeitos secundários (ver também secção 4).

Caso se sinta **deprimido, com ideias suicidas, tenha antecedentes de tentativa de suicídio ou quaisquer outros problemas de saúde mental**, deve informar o seu médico antes de tomar este medicamento.

Ataques (convulsões)

Foi demonstrado que Mysimba causa ataques (convulsões) até 1 em 1.000 doentes (ver também secção 4). Deve informar o seu médico antes de tomar este medicamento:

- se teve alguma lesão cerebral grave ou traumatismo craniano;
- se bebe regularmente álcool (ver “Mysimba com álcool”),
- se usa regularmente medicamentos para o ajudar a dormir (sedativos);
- se está atualmente dependente ou viciado em cocaína ou em quaisquer outras substâncias estimulantes;
- se tem diabetes que controla com insulina ou outros medicamentos orais, visto que estes fármacos podem causar níveis baixos de açúcar no sangue (hipoglicemia); ou
- se está a tomar medicamentos que podem aumentar o risco de convulsões (ver “Outros medicamentos e Mysimba”).

Se tiver um ataque (convulsão), deve parar de tomar Mysimba e consultar o seu médico de imediato.

Deve parar imediatamente de tomar Mysimba e consultar o seu médico, se tiver quaisquer sintomas de uma **reação alérgica**, como inchaço da garganta, língua, lábios ou rosto, dificuldade em engolir ou respirar, tonturas, febre, erupção cutânea, dor nas articulações ou nos músculos, comichão ou urticária depois de tomar este medicamento (ver também secção 4).

Deve falar com o seu médico, especialmente se:

- tem **tensão arterial elevada** antes de tomar Mysimba, porque a situação pode agravar-se. A sua tensão arterial e ritmo cardíaco serão medidos antes de começar a tomar Mysimba e durante o tratamento. Se a sua tensão arterial ou ritmo cardíaco aumentar significativamente, pode precisar de parar de tomar Mysimba.
- se tem uma **doença arterial coronária** não controlada (uma doença causada por um fraco fluxo sanguíneo nos vasos sanguíneos do coração) com sintomas como angina de peito (caracterizada por dor no peito) ou um ataque cardíaco recente.
- se tem ou teve uma doença que afete a circulação do sangue no cérebro (**doença vascular cerebral**).
- se tem quaisquer **problemas no fígado** antes de começar a tomar Mysimba.

- se tem quaisquer **problemas de rins** antes de começar a tomar Mysimba.
- Se tem antecedentes de **mania** (sensação de euforia ou grande excitação que resulta em comportamentos estranhos).

Idosos

Aconselha-se precaução quando tomar Mysimba se tiver 65 anos ou mais. Mysimba não é recomendado se tiver mais de 75 anos.

Crianças e adolescentes

Não foram realizados estudos em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos. Por conseguinte, Mysimba não deve ser utilizado em crianças e adolescentes com menos de 18 anos.

Outros medicamentos e Mysimba

Informe o seu médico ou farmacêutico, se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Não tome Mysimba com:

- **Inibidores da monoamina oxidase** (medicamentos para tratar a depressão ou doença de Parkinson), como fenelzina, selegilina ou rasagilina. Tem de parar de tomar estes medicamentos pelo menos 14 dias antes do início do tratamento com Mysimba (ver “Não tome Mysimba”).
- **Opiáceos e medicamentos contendo opiáceos**, por exemplo, para tratar a tosse e as constipações (tais como preparações contendo dextrometorfano ou codeína), dependência a opiáceos (como a metadona), a dor (por exemplo, morfina e codeína) e a diarreia (por exemplo, paregórico). Tem de parar de tomar quaisquer opiáceos pelo menos 7-10 dias antes do início do tratamento com Mysimba. O seu médico sujeitá-lo-á análises clínicas para se certificar que o seu organismo já não tem vestígios destes medicamentos antes de iniciar o tratamento. A naltrexona bloqueia os efeitos dos opiáceos; se tomar doses mais elevadas de opiáceos para superar estes efeitos da naltrexona, pode sofrer uma intoxicação aguda de opiáceos que pode pôr em risco a sua vida. Depois de interromper o tratamento com Mysimba, pode estar mais sensível a doses mais baixas de opiáceos (ver “Não tome Mysimba”).

Informe o seu médico se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos, assim o seu médico irá acompanhá-lo de perto para efeitos secundários:

- Medicamentos que podem, quando utilizados em monoterapia ou em associação com a naltrexona/bupropiom, aumentar o **risco de ataques**, como por exemplo:
 - medicamentos para tratar a depressão e outros problemas de saúde mental;
 - esteroides (exceto gotas, cremes ou loções para os olhos e problemas de pele, ou inaladores para problemas respiratórios, como asma);
 - medicamentos utilizados para evitar a malária;
 - quinolonas (antibióticos como a ciprofloxacina para tratar infeções);
 - tramadol (um analgésico pertencente à classe dos opiáceos);
 - teofilina (utilizado no tratamento da asma);
 - anti-histamínicos (medicamentos para tratar a febre dos fenos, comichão e outras reações alérgicas) que causam sonolência (como por exemplo, a clorfenamina);
 - medicamentos para baixar os níveis de açúcar no sangue (como a insulina, sulfonilureias, como a gliburida ou glibenclamida, e meglitinidas, como a nateglinida ou a repaglinida);
 - medicamentos para o ajudar a dormir (sedativos como o diazepam).
- Medicamentos para tratar a **depressão** (como desipramina, venlafaxina, imipramina, paroxetina, citalopram) ou outros problemas de saúde mental (como risperidona, haloperidol, tioridazina);
- Outros medicamentos utilizados para tratar a **tensão arterial elevada** (beta-bloqueadores como o metoprolol, e a clonidina, um anti-hipertensivo de ação central);
- Alguns medicamentos utilizados para tratar o **ritmo cardíaco irregular** (como a propafenona, a flecainida);
- Alguns medicamentos utilizados para tratar o **cancro** (como a ciclofosfamida, ifosfamida, tamoxifeno);

- Alguns medicamentos para a **doença de Parkinson** (como a levodopa, amantadina ou orfenadrina);
- Ticlopidina ou clopidogrel, utilizados principalmente no tratamento de **doenças cardíacas ou AVC**;
- Medicamentos utilizados no tratamento de **infecção por VIH e SIDA**, tal como efavirenz e ritonavir;
- Medicamentos utilizados para tratar a **epilepsia**, como o valproato, carbamazepina, fenitoína ou fenobarbital.

O seu médico monitorizá-lo-á atentamente para detetar eventuais efeitos secundários e/ou talvez precise de ajustar a dose de outros medicamentos ou de Mysimba.

Mysimba com álcool

O consumo excessivo de álcool durante o tratamento com Mysimba pode aumentar o risco de ataques (convulsões), episódios de distúrbios mentais ou até pode reduzir a tolerância ao álcool. O seu médico pode sugerir-lhe que não beba álcool durante a toma de Mysimba ou que tente beber o mínimo possível. Se neste momento bebe muito, não faça uma paragem repentina porque isso pode pô-lo em risco de ter um ataque.

Gravidez e amamentação

Mysimba não deve ser utilizado durante a gravidez ou no período de amamentação.

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Mysimba pode causar-lhe tonturas, o que pode prejudicar a sua capacidade de concentração e reação.

Caso se sinta tonto, não conduza nem utilize máquinas.

Mysimba contém lactose (um tipo de açúcar)

Se lhe foi dito que tem uma intolerância a certos açúcares, contacte o seu médico antes de tomar este medicamento.

3. Como tomar Mysimba

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose inicial é normalmente um comprimido (8 mg de cloridrato de naltrexona/90 mg de cloridrato de bupropiom) tomado uma vez ao dia, de manhã. A dose será gradualmente ajustada da seguinte forma:

- **Semana 1:** Um comprimido por dia, de manhã
- **Semana 2:** Um comprimido duas vezes ao dia, ou seja, um de manhã e outro à noite
- **Semana 3:** Três comprimidos por dia, ou seja, dois de manhã e um à noite
- **Semana 4 e seguintes:** Dois comprimidos duas vezes ao dia, ou seja, dois de manhã e dois à noite

A dose diária máxima recomendada de Mysimba é dois comprimidos em duas tomas por dia.

Após 16 semanas e todos os anos após o início do tratamento, o seu médico avaliará se deve continuar a tomar Mysimba.

Se tiver problemas de **fígado** ou **rins**, ou se **tiver mais de 65 anos**, e consoante a gravidade dos seus problemas, o seu médico avaliará cuidadosamente se este medicamento é adequado para si e vigiá-lo-á mais atentamente para detetar potenciais efeitos secundários. O seu médico far-lhe-á análises ao sangue antes de iniciar o tratamento com Mysimba, se tiver um nível elevado de açúcar no sangue (diabetes) ou se tiver mais de 65 anos, de modo a que o seu médico possa decidir se deve tomar este medicamento.

Este medicamento destina-se a utilização por via oral. Engula os seus comprimidos inteiros. Não os parta, não os mastigue nem os esmague. Os comprimidos devem ser tomados de preferência com os alimentos.

Se tomar mais Mysimba do que deveria

Se tomar demasiados comprimidos, estará mais em risco de ter um ataque ou outros efeitos secundários semelhantes aos descritos na secção 4. **Sem demora**, contacte imediatamente o seu médico ou contacte as Urgências do hospital mais próximo.

Caso se tenha esquecido de tomar Mysimba

Ignore a dose esquecida e tome a dose seguinte à hora habitual. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Mysimba

Pode necessitar de tomar Mysimba ao longo de um período de pelo menos 16 semanas para sentir todo o seu efeito. **Não pare de tomar Mysimba sem falar antes com o seu médico.**

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos secundários graves

Informe imediatamente o seu médico, se tiver algum dos seguintes efeitos secundários graves:

- **Ataques (convulsões):**
Raros – podem afetar até 1 em 1.000 pessoas tratadas com Mysimba com risco de ter um ataque. Os sintomas de um ataque incluem convulsões e, normalmente, perda de consciência. Alguém que acabou de ter um ataque pode ficar confuso depois e pode nem se lembrar do que aconteceu. Os ataques são mais prováveis se tomar uma dose excessiva, se tomar outros medicamentos ou se tiver um risco mais elevado do que é habitual de ter um ataque (ver secção 2).

Outros efeitos secundários incluem:

Efeitos secundários muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- Sensação de enjoos (náuseas) e indisposição (vómitos)
- Dor no abdómen
- Prisão de ventre
- Dor de cabeça
- Dificuldade em dormir (certifique-se de que não toma Mysimba próximo da hora de deitar)
- Ansiedade, agitação
- Dor nas articulações e nos músculos

Efeitos secundários frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- Número reduzido de certos glóbulos brancos (baixa contagem de linfócitos)
- Tonturas, sensação de tonturas ou de “rodopio” (vertigens)
- Sentir-se trémulo (tremores)
- Excesso de energia, irritabilidade
- Sentir-se deprimido, alterações de humor
- Arrepios, febre
- Diminuição do apetite, diarreia
- Alterações no sabor da comida (disgeusia), boca seca, dor de dentes
- Dificuldade de concentração

- Sensação de cansaço, sonolência ou falta de energia (letargia)
- Zumbido nos ouvidos (acufeno)
- Batimento cardíaco acelerado ou irregular
- Afrontamentos
- Olhos a lacrimejar
- Dor na zona superior do abdómen
- Ejaculação retardada
- Dor no peito, alterações no eletrocardiograma (registo da atividade elétrica do coração)
- Sudação excessiva (hiperhidrose)
- Urticária, erupção cutânea, comichão (prurido)
- Queda de cabelo (alopecia)

Efeitos secundários pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- Lábios rebentados (herpes oral)
- Comichão, bolhas, gretas e escamação da pele entre os dedos dos pés (pé-de-atleta ou *tinea pedis*)
- Inchaço de glândulas no pescoço, axila ou virilha (linfadenopatia)
- Perda excessiva de líquidos (desidratação)
- Perda de apetite (anorexia)
- Aumento de apetite, aumento de peso
- Sonhos estranhos, pesadelos
- Rubores
- Nervosismo, sensação de “estar longe”, tensão, agitação, alterações de humor, alucinações, confusão, desconfiança grave (paranoia) desorientação
- Perda de desejo sexual
- Tremor na cabeça ou num membro que aumenta quando tentar realizar uma determinada função (tremores de intenção)
- Perturbação no equilíbrio
- Perda de memória (amnésia), compromisso mental
- Ameaça de desmaio (pré-síncope)
- Enjoos
- Dor de ouvidos, desconforto nos ouvidos
- Perturbações visuais, visão enevoada, irritação ocular, dor ou inchaço, aumento da sensibilidade à luz (fotofobia).
- Desconforto nasal, congestionamento, nariz a pingar, espirros, distúrbio sinusal.
- Dor de garganta, aumento de expectoração, dificuldade em respirar, alterações de voz, tosse, bocejos
- Flutuação ou aumento da tensão arterial (às vezes, grave)
- Dor na zona inferior do abdómen
- Arrotos
- Inchaço dos lábios
- Excreção de sangue vivo pelo ânus, normalmente com e no meio das fezes (hematoquézia)
- Projeção de um órgão ou tecido envolvente de um órgão através da parede da cavidade onde se encontra normalmente (hérnia)
- Gases (flatulência), hemorroidas, úlcera, cáries
- Inflamação da vesícula biliar (colecistite)
- Um problema de coluna, quando o disco de suporte entre dois ossos (vértebras) sai para fora (protrusão discal intervertebral)
- Dor no maxilar e na virilha
- Um distúrbio caracterizado por uma necessidade repentina e urgente de urinar (micção urgente), micção anormalmente frequente, micção dolorosa
- Ciclo menstrual irregular, hemorragia vaginal, secura da vulva e vagina
- Dificuldade em conseguir ou manter uma ereção
- Sentir-se estranho, fraco (astenia)
- Sede, sensação de calor
- Extremidades frias (mãos, pés)
- Aumento dos níveis de creatinina no sangue (indicativo de perda da função renal)

- Aumento dos níveis de enzimas hepáticas e de bilirrubina, distúrbios hepáticos e hepatite
- Hematócrito reduzido (indicativo da perda de volume de glóbulos vermelhos)
- Acne, pele oleosa

Efeitos secundários raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas):

- Hemorragia involgar ou hematomas na pele
- Alterações nos níveis de açúcar no sangue
- Sensação de irritabilidade ou hostilidade
- Pensamentos suicidas, tentativas de suicídio, sensação de se observar de fora do seu corpo ou sensação de distanciamento da realidade que o rodeia (despersonalização)
- Rigidez muscular, movimentos descontrolados, problemas a nível do andar ou coordenação
- Problemas de memória
- Desmaio
- Formigueliro ou dormência nas mãos ou nos pés
- Dilatação dos vasos sanguíneos, diminuição da tensão arterial ao levantar-se, depois de ter estado sentado ou deitado (hipotensão postural)
- Amarelecimento da sua pele ou do branco dos seus olhos (icterícia)
- Eritema multiforme (uma doença grave da pele que pode afetar a boca e outras partes do corpo, frequentemente com manchas vermelhas que dão comichão, a começar nos membros), síndrome Stevens-Johnson (uma doença de pele rara com bolhas e hemorragia a nível dos lábios, olhos, boca, nariz e órgãos genitais).
- Agravamento da psoríase (manchas espessas de pele vermelha)
- Contorção dos músculos
- Retenção urinária

Efeitos secundários muito raros (podem afetar até 1 em 10.000 pessoas):

- Inchaço das pálpebras, rosto, lábios, língua ou garganta, o que pode causar grandes dificuldades em respirar (angioedema), reação alérgica repentina potencialmente fatal (choque anafilático)
- Ideias fixas irracionais (ilusões), agressividade
- Rotura muscular anormal que pode causar problemas renais (rabdomiólise)

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):

- Psicose

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança desde medicamento.

5. Como conservar Mysimba

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister após “VAL”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 30°C.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Mysimba

- **As substâncias ativas são** cloridrato de naltrexona e cloridrato de bupropiom. Cada comprimido contém 8 miligramas de cloridrato de naltrexona, equivalente a 7,2 miligramas de naltrexona, e 90 miligramas de cloridrato de bupropiom, equivalente a 78 miligramas de bupropiom.
- **Os outros componentes (excipientes) são:**
Núcleo do comprimido: celulose microcristalina, hidroxipropilcelulose, lactose anidra, lactose mono-hidratada (ver secção 2 “Mysimba contém lactose”), cloridrato de cisteína, crospovidona, estearato de magnésio, hipromelose, edetato dissódico, dióxido de silicone coloidal e laca de alumínio de carmin de índigo (E132).
Revestimento da película: álcool polivinílico, dióxido de titânio (E171), macrogol 3350, talco e laca de alumínio de carmin de índigo (E132).

Qual o aspeto de Mysimba e conteúdo da embalagem

Os comprimidos de libertação prolongada Mysimba são azuis, biconvexos e redondos, contendo a impressão “NB-890” numa das faces. Mysimba está disponível em embalagens de 112 comprimidos.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Orexigen Therapeutics Ireland Limited
2nd Floor
Palmerston House, Fenian Street
Dublin 2
Irlanda

Fabricante

Central Pharma Contract Packaging Ltd.
Caxton Road, Bedford, Bedfordshire, MK41 0XZ
Reino Unido

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

Belgique/België/Belgien

Orexigen Therapeutics Ireland Limited
Tel. 0800-795-10

България

PharmaSwiss EOOD
Тел.: 00 800 21 00 173

Česká republika

PharmaSwiss Česká republika s.r.o.
Tel: 800 090 424

Danmark

Orexigen Therapeutics Ireland Limited
Tel. 8025-3432

Deutschland

Orexigen Therapeutics Ireland Limited
Tel. 0800-183-2002

Eesti

PharmaSwiss Eesti OÜ
Tel: 800 0100703

Ελλάδα

PharmaSwiss Hellas A.E.
Τηλ: 008001 612 2030 465

Lietuva

UAB „PharmaSwiss“
Tel. 880 033 407

Luxembourg/Luxemburg

Orexigen Therapeutics Ireland Limited
Tel. 800-2-3603

Magyarország

Valeant Pharma Magyarország Kft.
Tel: 06 8 010 9471

Malta

Orexigen Therapeutics Ireland Limited
Tel. 800-62351

Nederland

Orexigen Therapeutics Ireland Limited
Tel. 0-800-022-8673

Norge

Orexigen Therapeutics Ireland Limited
Tel. 800-69-888

Österreich

Orexigen Therapeutics Ireland Limited
Tel. 0800-298403

España

Laboratorios Farmacéuticos ROVI, S.A.
Tel.: 90 0808093

France

Orexigen Therapeutics Ireland Limited
Tel. 0800-917765

Hrvatska

PharmaSwiss d.o.o.
Tel: 0 800 666 437

Ireland

Orexigen Therapeutics Ireland Limited
Tel. 1-800-902-210

Ísland

Orexigen Therapeutics Ireland Limited
Tel. 800-7543

Italia

Orexigen Therapeutics Ireland Limited
Tel. 800-781-623

Κύπρος

M.S. Jacovides & Co Ltd
Tel: 800 90 819

Latvija

SIA PharmaSwiss Latvia
Tel: 800 05400

Liechtenstein

Orexigen Therapeutics Ireland Limited
Tel. 0800-564-113

Polska

Valeant sp. z o.o. sp. j.
Tel.: 00 800 112 47 68

Portugal

Orexigen Therapeutics Ireland Limited
Tel. 800-819-976

România

Valeant Pharma SRL
Tel: 0 800 896 562

Slovenija

PharmaSwiss d.o.o.
Tel: 0800 81 944

Slovenská republika

Valeant Slovakia s.r.o.
Tel: 0800 606 097

Suomi/Finland

Orexigen Therapeutics Ireland Limited
Tel. 0800-912-717

Sverige

Orexigen Therapeutics Ireland Limited
Tel. 0200-336-733

United Kingdom

Orexigen Therapeutics Ireland Limited
Tel. 0800-051-6402

Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.