

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Mysimba 8 mg/90 mg comprimate cu eliberare prelungită

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține clorhidrat de naltrexonă 8 mg, echivalent cu naltrexonă 7,2 mg, și clorhidrat de bupropionă 90 mg, echivalent cu bupropionă 78 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține lactoză monohidrat 73,2 mg (vezi pct. 4.4).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat cu eliberare prelungită.

Comprimate rotunde, biconvexe, de culoare albastră, cu diametrul de 12-12,2 mm, având marcat textul „NB-890” pe una dintre fețe.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Mysimba este indicat ca tratament adjuvant, pe lângă o dietă cu conținut caloric redus și o activitate fizică crescută, pentru controlul greutateii corporale la pacienți adulți (≥ 18 ani) având o valoare inițială a indicelui de masă corporală (IMC) de

- ≥ 30 kg/m² (obez), sau
- ≥ 27 kg/m² și < 30 kg/m² (supraponderal) în prezența uneia sau mai multor co-morbidități legate de greutatea corporală (de exemplu, diabet zaharat de tip 2, dislipidemie sau hipertensiune arterială controlată)

Tratamentul cu Mysimba trebuie să fie întrerupt după 16 săptămâni dacă pacientul nu a pierdut cel puțin 5% din greutatea corporală inițială (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

După inițierea tratamentului, doza trebuie crescută pe o perioadă de 4 săptămâni, după cum urmează:

- Săptămâna 1: un comprimat dimineața
- Săptămâna 2: un comprimat dimineața și un comprimat seara
- Săptămâna 3: două comprimate dimineața și un comprimat seara
- Săptămâna 4 și ulterior: două comprimate dimineața și două comprimate seara

Doza de Mysimba zilnică maximă recomandată este de două comprimate luate de câte două ori pe zi, doza totală fiind de 32 mg de clorhidrat de naltrexonă și 360 mg de clorhidrat de bupropionă.

Necesitatea continuării tratamentului trebuie evaluată după 16 săptămâni (vezi pct. 4.1) și apoi re-evaluată anual.

Doză omisă

Dacă este omisă o doză, pacientul nu trebuie să ia o doză suplimentară, ci să ia următoarea doză prescrisă, la ora obișnuită.

Grupe speciale de pacienți

Pacienții vârstnici (cu vârsta peste 65 ani)

Combinatia naltrexonă/bupropionă trebuie să fie utilizată cu precauție la pacienții cu vârsta peste 65 de ani și nu este recomandată la pacienții cu vârsta peste 75 de ani (vezi pct. 4.4, 4.8 și 5.2).

Pacienți cu insuficiență renală

Combinatia naltrexonă/bupropionă este contraindicată la pacienții cu insuficiență renală în stadiu terminal (vezi pct. 4.3). La pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă, doza zilnică maximă recomandată pentru naltrexonă/bupropionă este de două comprimate (un comprimat dimineața și un comprimat seara) (vezi pct. 4.4, 4.8 și 5.2). La pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă se recomandă inițierea tratamentului cu un comprimat dimineața în prima săptămână de tratament și apoi creșterea dozei la un comprimat dimineața și un comprimat seara începând cu săptămâna 2. Scăderea dozei nu este necesară la pacienții cu insuficiență renală ușoară. La persoanele care prezintă un risc crescut de insuficiență renală, în special la diabetici și la vârstnici, rata estimată a filtrării glomerulare (eRFG) trebuie evaluată înainte de inițierea tratamentului cu naltrexonă/bupropionă.

Pacienți cu insuficiență hepatică

Combinatia naltrexonă/bupropionă este contraindicată la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3). Combinatia naltrexonă/bupropionă nu este recomandată la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (vezi pct. 4.4 și 5.2). La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, doza zilnică maximă recomandată pentru naltrexonă/bupropionă este de două comprimate (un comprimat dimineața și un comprimat seara) (vezi pct. 4.4 și 5.2). La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară se recomandă inițierea tratamentului cu un comprimat dimineața în prima săptămână de tratament și apoi creșterea dozei la un comprimat dimineața și un comprimat seara începând cu săptămâna 2. Gradul de insuficiență hepatică trebuie evaluat folosind scorul Child-Pugh.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea asocierii naltrexonă/bupropionă la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu a fost încă stabilită. Prin urmare, combinația naltrexonă/bupropionă nu trebuie utilizată la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Mod de administrare

Administrare orală. Comprimatele trebuie înghițite întregi, cu o cantitate de apă. Comprimatele trebuie luate, de preferință, împreună cu alimente (vezi pct. 5.2). Comprimatele nu trebuie tăiate, mestecate sau sfărâmate.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța(e) activă(e) sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1
- Pacienți cu hipertensiune arterială arterială necontrolată (vezi pct. 4.4)
- Pacienți cu afecțiuni curente caracterizate prin crize convulsive sau cu antecedente de crize convulsive (vezi pct. 4.4)
- Pacienți cu o tumoră cunoscută la nivelul sistemului nervos central
- Pacienți cu manifestări acute de sevraj, legate de alcool etilic etilic sau benzodiazepine
- Pacienți cu antecedente de tulburare bipolară

- Pacienți cărora li se administrează orice tratament concomitent conținând bupropionă sau naltrexonă
- Pacienți cu diagnostic curent sau anterior de bulimie sau anorexie nervoasă
- Pacienți care sunt în prezent dependenți de tratamentul cronic cu opioide (vezi pct. 4.4 și 4.5) sau agoniști de opioide (de exemplu, metadonă), ori pacienți cu sindrom acut de sevraj legat de opioide
- Pacienții cărora li se administrează tratament concomitent cu inhibitori de monoaminooxidază (IMAO). Trebuie să treacă cel puțin 14 zile de la oprirea tratamentului cu IMAO până la inițierea tratamentului cu naltrexonă/bupropionă (vezi pct. 4.5)
- Pacienți cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.2 și 5.2)
- Pacienți cu insuficiență renală în stadiu terminal (vezi pct. 4.2 și 5.2)

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Siguranța și tolerabilitatea tratamentului cu combinația naltrexonă/bupropionă trebuie evaluată la intervale regulate.

Tratamentul trebuie întrerupt dacă există motive de îngrijorare privind siguranța sau tolerabilitatea tratamentului curent, inclusiv motive de îngrijorare privind creșterea tensiunii arteriale (vezi pct. 4.8).

Suicid și comportament suicidar

Combinația naltrexonă/bupropionă conține bupropionă. Bupropiona este indicată pentru tratamentul depresiei în unele țări. O meta-analiză cuprinzând studii clinice, controlate cu placebo, referitoare la tratamentul cu medicamente antidepresive al pacienților adulți cu tulburări psihice, a indicat o creștere a riscului de comportament suicidar în cazul tratamentului cu antidepresive, comparativ cu placebo, la pacienții cu vârste sub 25 de ani.

Cu toate că în cadrul studiilor clinice, controlate cu placebo ce au utilizat combinația naltrexonă/bupropionă pentru tratamentul obezității la pacienții adulți, nu au fost raportate evenimente de suicid sau tentative de suicid în studiile cu durată de până la 56 de săptămâni privind tratamentul cu naltrexonă/bupropionă, s-au raportat evenimente legate de suicid (inclusiv ideeație suicidară) la pacienții de toate vârstele tratați cu naltrexonă/bupropionă ulterior punerii pe piață.

Tratamentul cu naltrexonă/bupropionă trebuie să fie însoțit de o supraveghere atentă a pacienților, îndeosebi a celor cu un grad ridicat de risc, și în mod special în fazele precoce ale tratamentului și în urma modificărilor de doză. Pacienții (și persoanele care îi îngrijesc) trebuie să fie avertizați cu privire la necesitatea monitorizării pentru detectarea oricărei agravări clinice, comportamentului sau ideeației cu caracter suicidar, precum și modificărilor neobișnuite de comportament, și să solicite imediat asistență medicală în cazul apariției acestor simptome.

Crize convulsive

Bupropiona se asociază cu un risc de crize convulsive care este dependent de doză, formularea de bupropionă cu eliberare susținută (SR) 300 mg generând o incidență estimată a crizelor convulsive de 0,1%. Concentrațiile plasmatice ale bupropionei și metaboliților acesteia în urma administrării unei doze unice de 180 mg de bupropionă sub forma comprimatelor de bupropionă/naltrexonă sunt comparabile cu concentrațiile observate după administrarea unei doze unice de 150 mg de bupropionă SR; totuși, nu a fost efectuat niciun studiu care să determine concentrațiile bupropionei și metaboliților acesteia după administrarea repetată de comprimate cu naltrexonă/bupropionă, comparativ cu comprimatele de bupropionă SR. Întrucât nu se știe dacă riscul de crize convulsive asociat bupropionei este legat de bupropionă sau de un metabolit al acesteia și având în vedere că nu există date care să demonstreze comparabilitatea concentrațiilor plasmatice obținute prin administrarea de doze repetate, nu se poate spune cu siguranță dacă administrarea de doze repetate de naltrexonă/bupropionă poate fi asociată cu o rată a crizelor convulsive similară cu cea din cazul dozei de 300 mg de bupropionă SR. Incidența crizelor convulsive la pacienții cărora li s-a administrat tratament cu naltrexonă/bupropionă în cadrul studiilor clinice a fost de aproximativ 0,06% (2/3239 pacienți) față de 0,0% (0/1515 pacienți)

în cazul placebo. Această incidență a crizelor convulsive, împreună cu incidența crizelor convulsive la pacienții cărora li s-a administrat tratament cu naltrexonă/bupropionă în cadrul unui studiu referitor la rezultate cardiovasculare (SRCV) de mari dimensiuni, nu a fost mai mare decât incidența crizelor convulsive înregistrată cu bupropionă în monoterapie, la dozele aprobate.

Riscul de apariție a crizelor convulsive este, de asemenea, dependent de factori specifici pacientului, de situația clinică și de medicațiile concomitente, care trebuie luate în considerare la selectarea pacienților ce urmează să li se administreze cu naltrexonă/bupropionă. Tratamentul cu combinația naltrexonă/bupropionă trebuie întrerupt fără a mai fi reluat la pacienții care prezintă o criză convulsivă în timp ce se află sub tratament cu acest medicament. Prescrierea asocierii naltrexonă/bupropionă trebuie să se facă cu precauție la pacienții care prezintă factori predispozanți ce pot crește riscul de crize convulsive, incluzând:

- antecedente de traumatism cranio-cerebral
- consum excesiv alcool etilic sau dependență de cocaină sau substanțe stimulante
- întrucât tratamentul cu naltrexonă/bupropionă poate conduce la scăderea glicemiei la pacienții cu diabet, doza de insulină și/sau medicamente antidiabetice orale trebuie evaluată pentru a minimiza riscul de hipoglicemie, care poate predispuce pacienții la crize convulsive
- administrarea concomitentă de medicamente care pot scădea pragul de apariție a crizelor convulsive, incluzând antipsihotice, antidepressive, antimalarice, tramadol, teofilină, steroizi cu administrare sistemică, chinolone și antihistamine cu efect sedativ

Consumul de alcool etilic în cursul tratamentului cu naltrexonă/bupropionă trebuie redus sau evitat.

Pacienți cărora li se administrează analgezice opioide

Combinația naltrexonă/bupropionă nu trebuie să fie administrată pacienților cărora li se administrează tratament cronic cu opioide (vezi pct. 4.3). Dacă este necesar tratamentul cronic cu opioide, tratamentul cu naltrexonă/bupropionă trebuie oprit. La pacienții care necesită tratament intermitent cu opioide, tratamentul cu naltrexonă/bupropionă trebuie întrerupt temporar, iar doza de opioid nu trebuie crescută mai mult de doza standard. În studiile clinice cu naltrexonă/bupropionă, utilizarea concomitentă a medicamentelor opioide și de tip opioid, inclusiv analgezice sau antitusive, a fost interzisă. Totuși, la aproximativ 12% din pacienți li s-a administrat concomitent un medicament opioid sau de tip opioid în timp ce participau la studiile clinice cu naltrexonă/bupropionă, majoritatea acestor pacienți continuând tratamentul de studiu fără întreruperea administrării asocierii naltrexonă/bupropionă, fără a suferi consecințe nedorite.

Încercarea de depășire a blocajului

Orice încercare de a depăși un blocaj opioidian cu naltrexonă prin administrarea unor cantități mari de opioide exogene este foarte periculoasă și poate conduce la o supradoză letală sau la intoxicare opioidiană cu risc vital (de exemplu, stop respirator, colaps circulator). Pacienții trebuie să fie conștienți de faptul că pot fi mai sensibili la doze mai mici de opioide după întreruperea tratamentului cu naltrexonă/bupropionă.

Reacții alergice

În cadrul studiilor clinice cu bupropionă au fost raportate reacții anafilactice/anafilactoide, caracterizate prin simptome, cum sunt pruritul, urticaria, angioedemul și dispneea, care necesită tratament medical. În plus, au existat raportări spontane rare, ulterioare punerii pe piață, de eritem multiform, sindrom Stevens-Johnson și șoc anafilactic asociate cu bupropionă. Pacientul trebuie să oprească administrarea asocierii naltrexonă/bupropionă și să consulte un medic dacă prezintă reacții alergice sau anafilactice/anafilactoide (de exemplu, erupții pe piele, prurit, dureri în piept, edem și respirație dificilă) în cursul tratamentului.

La administrarea bupropionei a fost raportată apariția artralgiei, mialgiei și febrei, cu erupții cutanate și alte simptome ce sugerează hipersensibilitatea tardivă. Aceste simptome pot semăna cu boala

serului. Pacienții trebuie sfătuiți să anunțe medicul prescriptor dacă prezintă aceste simptome. Dacă se suspectează boala serului, tratamentul cu naltrexonă/bupropionă trebuie întrerupt.

Creșterea tensiunii arteriale

În studiile clinice de fază 3 cu naltrexonă/bupropionă au fost observate creșteri tranzitorii ale valorilor medii ale tensiunii arteriale sistolice și diastolice față de momentul inițial de cel mult 1 mmHg. În cadrul unui studiu referitor la rezultate cardiovasculare (SRCV) efectuat la pacienți cu un risc crescut de apariție a unui eveniment cardiovascular, au fost observate, de asemenea, creșteri medii ale valorilor tensiunii arteriale sistolice și diastolice față de momentul inițial de aproximativ 1 mmHg comparativ cu grupul căruia i se administra placebo. În practica clinică cu alte medicamente ce conțin bupropionă, a fost raportată apariția hipertensiunii arteriale, în unele cazuri severă și care a necesitat tratament acut. În plus, după punerea pe piață, în timpul fazei inițiale de creștere treptată a dozei cu naltrexonă/bupropionă s-au raportat cazuri de criză hipertensivă.

Trebuie măsurate tensiunea arterială și pulsul înainte de inițierea tratamentului cu naltrexonă/bupropionă, după care acestea trebuie evaluate la intervale regulate, conform practicii clinice uzuale. Dacă pacientul prezintă creșteri relevante clinic și susținute ale tensiunii arteriale sau pulsului, ca urmare a tratamentului cu naltrexonă/bupropionă, acest tratament trebuie întrerupt.

Tratamentul cu naltrexonă/bupropionă trebuie administrat cu precauție la pacienții cu hipertensiune arterială controlată și nu trebuie administrat la pacienții cu hipertensiune arterială necontrolată (vezi pct. 4.3).

Boala cardiovasculară

Nu există o experiență clinică pe baza căreia să se poată stabili siguranța utilizării asocierii naltrexonă/bupropionă la pacienții cu istoric recent de infarct miocardic, boală cardiacă instabilă sau insuficiență cardiacă congestivă de clasa III sau IV NYHA. Combinația naltrexonă/bupropionă trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu boală arterială coronariană activă (de exemplu, angină în desfășurare sau antecedente recente de infarct miocardic) sau istoric de boală cerebrovasculară.

Toxicitate hepatică

În studiile cu naltrexonă/bupropionă finalizate, în care dozele zilnice de clorhidrat de naltrexonă au fost cuprinse în intervalul 16 mg – 48 mg, s-a raportat afectare hepatică indusă de medicament (*drug-induced liver injury*, DILI). Au existat, de asemenea, cazuri de valori crescute ale enzimelor hepatice în raportările ulterioare punerii pe piață. Un pacient care prezintă o DILI suspectată trebuie să întrerupă administrarea naltrexonă/bupropionă.

Pacienții vârstnici

Studiile clinice efectuate cu combinația naltrexonă/bupropionă nu au inclus un număr suficient de pacienți cu vârsta de 65 de ani și peste, pentru a se putea determina dacă aceștia răspund la tratament în mod diferit față de pacienții mai tineri. Pacienții vârstnici pot fi mai sensibili la reacțiile adverse de la nivelul sistemului nervos central, generate de combinația naltrexonă/bupropionă. Se cunoaște faptul că naltrexona și bupropiona sunt excretate, în mod substanțial, prin rinichi, iar riscul de reacții adverse la combinația naltrexonă/bupropionă poate fi mai mare la pacienții cu funcție renală afectată, o situație mai frecvent întâlnită la vârstnici. Din aceste motive, combinația naltrexonă/bupropionă trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste, nefiind recomandată la pacienții cu vârsta peste 75 de ani.

Insuficiența renală

Combinația naltrexonă/bupropionă nu a fost evaluată pe larg la pacienții cu insuficiență renală. Combinația naltrexonă/bupropionă este contraindicată la pacienții cu insuficiență renală în stadiu terminal. La pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă, doza zilnică maximă recomandată

pentru naltrexonă/bupropionă trebuie redusă, deoarece acești pacienți pot prezenta concentrații mai crescute de medicament, care pot duce la o creștere a reacțiilor adverse la medicament (vezi pct. 4.2, 4.8 și 5.2). La persoanele care prezintă un risc crescut de insuficiență renală, în special la diabetici și la vârstnici, rata estimată a filtrării glomerulare (eRFG) trebuie evaluată înainte de inițierea tratamentului cu naltrexonă/bupropionă.

Insuficiența hepatică

Combinatia naltrexonă/bupropionă nu a fost evaluată în mod extensiv la pacienții cu insuficiență hepatică. Combinatia naltrexonă/bupropionă este contraindicată la pacienții cu insuficiență hepatică severă, nefiind recomandată la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (vezi pct. 4.2, 4.3 și 5.2). La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, doza zilnică maximă recomandată pentru naltrexonă/bupropionă trebuie redusă, deoarece acești pacienți pot prezenta concentrații mai crescute de medicament, care pot duce la o creștere a reacțiilor adverse la medicament (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Sindrom serotoninergic

După punerea pe piață, au fost raportate cazuri de sindrom serotoninergic, o afecțiune care poate pune viața în pericol, când naltrexona/bupropiona a fost administrată concomitent cu un medicament serotoninergic, precum inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) sau inhibitori ai recaptării serotoninei și norepinefrinei (IRSN) (vezi pct. 4.5 și 4.8). Dacă tratamentul concomitent cu alte medicamente serotoninergice este justificat clinic, se recomandă monitorizarea strictă a pacientului, în special în timpul inițierii tratamentului și creșterii dozei.

Sindromul serotoninergic poate include modificări ale statusului mental (de exemplu, agitație, halucinații, comă), instabilitate a sistemului nervos vegetativ (de exemplu tahicardie, presiune arterială oscilantă, hipertermie), tulburări neuromusculare (de exemplu, hiperreflexie, lipsă de coordonare, rigiditate) și/sau simptome gastro-intestinale (de exemplu greață, vărsături, diaree). Dacă se suspectează sindromul serotoninergic, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului.

Simptome neuropsihiatrice și activarea maniei

A fost raportată activarea maniei și hipomaniei la pacienți cu tulburări de dispoziție care au fost tratați cu alte medicamente similare pentru tulburare depresivă majoră. Nu a fost raportată activarea maniei sau hipomaniei în cadrul studiilor clinice care au evaluat efectele asocierii naltrexonă/bupropionă la pacienții obezi și din care au fost excluși pacienții cărora li s-a administrat antidepresive. Combinatia naltrexonă/bupropionă trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu episoade de manie în antecedente.

S-au raportat atacuri de panică, în special la pacienți cu antecedente de tulburări psihice, la utilizarea combinației naltrexonă/bupropionă. Cazurile au apărut în cea mai mare parte în timpul fazei inițiale de titrare și în urma modificărilor dozei. Combinatia naltrexonă/bupropionă trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu tulburări psihice în antecedente.

Datele obținute la animale sugerează existența unui potențial de abuz în cazul bupropionei. Totuși, studiile referitoare la posibilitatea apariției abuzului la om și experiența clinică extinsă arată faptul că bupropiona prezintă potențial de abuz scăzut.

Influența asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Utilizarea naltrexonei/bupropionului a fost asociată cu somnolență și episoade de pierdere a cunoștinței, uneori cauzate de convulsii. Pacienții trebuie sfătuiți să acționeze cu atenție când conduc vehicule sau folosesc utilaje în timpul tratamentului cu naltrexonă/bupropionă, în special la începutul tratamentului sau în timpul fazei de titrare. Pacienții care prezintă amețeli, somnolență, pierderea cunoștinței sau convulsii trebuie sfătuiți să evite conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor până când aceste efecte adverse dispar. În mod alternativ, poate fi luată în considerare oprirea tratamentului (vezi pct. 4.7 și 4.8).

Lactoză

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză, nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Inhibitorii de monoaminooxidază (IMAO)

Întrucât inhibitorii de monoaminooxidază A și B amplifică, de asemenea, căile catecolaminergice printr-un mecanism diferit, declanșat de bupropionă, combinația naltrexonă/bupropionă nu trebuie să fie utilizată împreună cu IMAO (vezi pct. 4.3).

Analgezice opioide

Combinația naltrexonă/bupropionă este contraindicată la pacienții care prezintă o dependență curentă de tratamentul cronic cu opioide sau agoniști de opioide (de exemplu, metadonă) sau pacienți cu sindrom acut de sevraj legat de opioide (vezi pct. 4.3). Datorită efectului antagonist al naltrexonei pe receptorii pentru opioide, pacienții care utilizează combinația naltrexonă/bupropionă ar putea să nu beneficieze pe deplin de tratamentul cu medicamente cu conținut de opioide, cum sunt remedii pentru tuse și răceală, preparate antidiareice și analgezice opioide. La pacienții care necesită tratament intermitent cu opioide, tratamentul cu naltrexonă/bupropionă trebuie întrerupt temporar, iar doza de opioid nu trebuie crescută dincolo de doza standard (vezi pct. 4.4). Dacă este necesar tratamentul cronic cu opioide, tratamentul cu naltrexonă/bupropionă trebuie oprit. Combinația naltrexonă/bupropionă poate fi utilizată cu precauție după ce utilizarea cronică a opioidelor a fost întreruptă timp de 7 până la 10 zile, pentru a preveni apariția sevrajului.

Medicamente metabolizate de enzimele citocromului P450 (CYP)

Bupropiona este metabolizată la metabolitul său activ principal, hidroxibupropionă, în principal, de către citocromul P450 CYP2B6; astfel, există potențial de interacțiune în cazul administrării împreună cu medicamente care induc sau inhibă CYP2B6. Deși nu este metabolizată prin intermediul izoenzimei CYP2D6, bupropiona și metabolitul său principal, hidroxibupropiona, inhibă calea CYP2D6 și există potențial de afectare a medicamentelor metabolizate de către CYP2D6.

Substraturile CYP2D6

În cadrul unui studiu clinic, combinația naltrexonă/bupropionă (32 mg clorhidrat de naltrexonă/360 mg clorhidrat de bupropionă zilnic) a fost administrată concomitent cu o doză de 50 mg de metoprolol (un substrat al CYP2D6). Combinația naltrexonă/bupropionă a crescut ASC și C_{max} pentru metoprolol de aproximativ 4, respectiv 2 ori, comparativ cu metoprololul în monoterapie. Interacțiuni medicamentoase similare, care au condus la o expunere farmacocinetică crescută a substraturilor CYP2D6, au fost observate și în cazul bupropionei administrate, în monoterapie, concomitent cu desipramină și venlafaxină.

Administrarea concomitentă a bupropionei cu medicamente care sunt metabolizate de către izoenzima CYP2D6, incluzând anumite antidepresive (ISRS și multe antidepresive triciclice, de exemplu, desipramina, imipramina, paroxetina), antipsihotice (de exemplu, haloperidolul, risperidona și tioridazina), beta-blocanți (de exemplu, metoprololul) și antiaritmice de tipul 1C (de exemplu, propafenona și flecainida) trebuie abordată cu precauție și trebuie inițiată folosind o doză a medicamentului administrat concomitent aflată la limita de jos a intervalului de dozare. Cu toate că citalopramul nu este metabolizat în principal de către CYP2D6, în cadrul unui studiu, bupropiona a crescut valorile C_{max} și ASC pentru citalopram cu 30%, respectiv 40%.

După punerea pe piață, au fost raportate cazuri de sindrom serotoninergic, o afecțiune care poate pune viața în pericol, când naltrexona/bupropiona a fost administrată concomitent cu un medicament serotoninergic, precum inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) sau inhibitori ai recaptării serotoninei și norepinefrinei (IRSN) (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Medicamentele care au nevoie de activare metabolică prin CYP2D6 pentru a fi eficiente (de exemplu, tamoxifenul) pot avea o eficacitate redusă atunci când sunt administrate concomitent cu inhibitori de CYP2D6, cum este bupropiona. Atunci când combinația naltrexonă/bupropionă este adăugată la regimul de tratament al unui pacient căruia i se administrează deja un medicament metabolizat de către CYP2D6, trebuie avută în vedere necesitatea de scădere a dozei medicamentului inițial, în special în cazul acelor medicamente administrate concomitent care au un indice terapeutic îngust. Când este fezabil, trebuie luată în considerare opțiunea monitorizării terapeutice a medicamentului pentru medicamentele cu indice terapeutic îngust, cum sunt antidepressivele triciclice.

Inductorii, inhibitorii și substraturile CYP2B6

Bupropiona este metabolizată la metabolitul său activ principal, hidroxibupropiona, în principal, de către izoenzima CYP2B6. Există un potențial de interacțiune medicamentoasă între combinația naltrexonă/bupropionă și medicamentele care induc izoenzima CYP2B6 sau reprezintă substraturi ale acesteia.

Întrucât bupropiona este metabolizată în mod extensiv, se recomandă precauție în cazul în care combinația naltrexonă/bupropionă este administrată concomitent cu medicamente despre care se știe că au un efect inductor asupra CYP2B6 (de exemplu, carbamazepină, fenitoină, ritonavir, efavirenz) întrucât acestea pot afecta eficacitatea clinică a asocierii naltrexonă/bupropionă. În cadrul unei serii de studii efectuate pe voluntari sănătoși, ritonavir (100 mg de două ori pe zi sau 600 mg de două ori pe zi) sau ritonavir 100 mg plus lopinavir 400 mg de două ori pe zi au scăzut expunerea pentru bupropionă și metabolii săi principali într-un mod dependent de doză, cu 20 până la 80%. În mod similar, efavirenz 600 mg administrat o dată pe zi, timp de două săptămâni, a scăzut expunerea pentru bupropionă cu aproximativ 55% la voluntarii sănătoși.

Administrarea concomitentă de medicamente care pot inhiba metabolizarea bupropionei prin intermediul izoenzimei CYP2B6 (de exemplu, substraturi ale CYP2B6: ciclofosamidă, ifosamidă și inhibitori ai CYP2B6: orfenadrină, ticlopidină, clopidogrel) poate genera valori plasmatiche crescute ale bupropionei și valori mai scăzute ale metabolitului activ, hidroxibupropionă. Consecințele clinice ale inhibării metabolizării bupropionei prin intermediul enzimei CYP2B6 și modificările consecutive ale raportului bupropionă-hidroxibupropionă nu sunt cunoscute în prezent, însă pot duce la o scădere a eficacității asocierii naltrexonă/bupropionă.

Substraturile OCT2

Bupropiona și metabolii săi inhibă în mod competitiv OCT2 în membrana bazolaterală a tubulilor renali responsabili cu secreția creatininei, într-un mod similar cu cimetidina, de asemenea un substrat al OCT2. Prin urmare, creșterile ușoare ale creatininei care sunt observate după tratamentul pe termen lung cu naltrexonă/ bupropionă sunt determinate, probabil, de inhibarea OCT2 și nu indică schimbări în ceea ce privește clearance-ul creatininei. Utilizarea combinației naltrexonă/bupropionă cu alte substraturi ale OCT2 (de exemplu, metformin) în cadrul studiilor clinice nu a indicat necesitatea unei ajustări a dozei sau alte măsuri de precauție.

Alte interacțiuni

Deși datele clinice nu indică prezența unei interacțiuni farmacocinetice între bupropionă și alcool etilic, au fost raportate cazuri rare de evenimente neuropsihiatrice sau de toleranță redusă la alcool etilic la pacienții care consumă alcool etilic în cursul tratamentului cu bupropionă. Nu există interacțiuni farmacocinetice cunoscute între naltrexonă și alcool etilic. Consumul de alcool etilic în cursul tratamentului cu naltrexonă/bupropionă trebuie redus sau evitat.

Prescrierea asocierii naltrexonă/bupropionă trebuie să se facă cu precauție la pacienții care prezintă factori predispozanți ce pot crește riscul de crize convulsive, incluzând:

- întrucât tratamentul cu naltrexonă/bupropionă poate conduce la scăderea glicemiei la pacienții cu diabet zaharat, doza de insulină și/sau medicamente antidiabetice orale trebuie evaluată pentru a minimiza riscul de hipoglicemie, care poate predis pune pacienții la crize convulsive

- administrarea concomitentă de medicamente care pot scădea pragul de apariție a crizelor convulsive, incluzând antipsihotice, antidepresive, antimalarice, tramadol, teofilină, steroizi cu administrare sistemică, chinolone și antihistamine cu efect sedativ

Combinatia naltrexonă/bupropionă este contraindicată la pacienții cărora li se administrează tratament concomitent cu inhibitori de monoaminooxidază, bupropionă sau naltrexonă, pacienții aflați în perioadă acută de sevraj cauzat de alcool etilic sau benzodiazepine, pacienți care sunt în prezent dependenți de opioide sau agoniști de opioide (vezi pct. 4.3).

Administrarea asocierii naltrexonă/bupropionă trebuie să se facă cu precauție la pacienții cărora li se administrează tratament concomitent cu levodopa sau amantadina. Date clinice limitate sugerează o incidență mai crescută a reacțiilor adverse (de exemplu, greață, vărsături și reacții adverse de tip neuropsihiatric – vezi pct. 4.8) la pacienții cărora li se administrează bupropionă concomitent cu levodopa sau cu amantadină.

Administrarea asocierii naltrexonă/bupropionă împreună cu inhibitori sau inductor de UGT 1A2 și 2B7 trebuie să se facă cu precauție, acestea putând afecta expunerea la naltrexonă.

Administrarea de naltrexonă/bupropionă concomitent cu digoxină poate scădea concentrațiile plasmatiche de digoxină. Se vor monitoriza concentrațiile plasmatiche de digoxină la pacienții tratați concomitent cu naltrexonă/bupropionă și digoxină. Medicii trebuie să cunoască posibilitatea creșterii concentrațiilor de digoxină la întreruperea naltrexonei/bupropionei și faptul că pacientul trebuie monitorizat din punct de vedere al unei posibile toxicități a digoxinei.

Nu a fost studiată administrarea concomitentă a asocierii naltrexonă/bupropionă cu blocați alfa-adrenergici sau clonidină.

Întrucât bupropionă este metabolizată în mod extensiv, se recomandă precauție în cazul în care combinația naltrexonă/bupropionă este administrată concomitent cu medicamente despre care se știe că inhibă metabolismul (de exemplu, valproat) întrucât acestea îi pot afecta eficacitatea clinică și siguranța.

Combinatia naltrexonă/bupropionă se ia, de preferință, cu alimente și se cunoaște faptul că, atât pentru naltrexonă, cât și pentru bupropionă, concentrațiile plasmatiche sunt crescute de prezența alimentelor; datele de siguranță și eficacitate provenite din studiile clinice se bazează pe administrarea împreună cu alimente.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date sau există o cantitate limitată de date privind utilizarea asocierii naltrexonă/bupropionă la femeile gravide. Combinatia nu a fost testată în cadrul studiilor de toxicitate asupra funcției de reproducere. Studiile cu naltrexonă la animale nu au indicat existența unei toxicități asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3); studiile cu bupropionă la animale nu indică dovezi clare de afectare a funcției reproductive. Riscul potențial pentru om este necunoscut.

Combinatia naltrexonă/bupropionă nu trebuie utilizată în timpul sarcinii sau la femei care încearcă să rămână gravide.

Alăptarea

Naltrexona, bupropionă și metaboliții acestora se excretă în laptele matern.

Întrucât informațiile privind expunerea sistemică la naltrexonă și bupropionă la sugari/nou-născuți hrăniți la sân sunt limitate, nu poate fi exclusă prezența unui risc pentru nou-născuți/sugari. Combinatia naltrexonă/bupropionă nu trebuie utilizată în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu există date referitoare la fertilitate pentru utilizarea asocierii naltrexonei și bupropionei. Pentru bupropionă nu au fost observate efecte asupra fertilității, în cadrul studiilor de toxicitate asupra funcției de reproducere. Naltrexona administrată oral la șobolan a cauzat o creștere semnificativă a pseudo-gestației și o scădere a ratelor gestației, la o doză de aproximativ 30 de ori mai mare decât doza de naltrexonă furnizată de combinația naltrexonă/bupropionă. Relevanța acestor observații pentru fertilitatea la om nu este cunoscută (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Combinația naltrexonă/bupropionă are influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Atunci când se conduc vehicule sau se folosesc utilaje, trebuie să se țină cont de faptul că în cursul tratamentului pot apărea amețeli, somnolență, pierderea cunoștinței și convulsii.

Pacienții trebuie avertizați cu privire la conducerea vehiculelor sau la folosirea utilajelor periculoase în cazul în care naltrexona/bupropionul le poate afecta capacitatea de a desfășura astfel de activități (vezi pct. 4.4 și 4.8).

4.8 Reacții adverse

Sumarul profilului de siguranță

În studiile clinice, 23,8% dintre pacienții cărora li s-a administrat combinația naltrexonă/bupropionă și 11,9% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo au întrerupt tratamentul din cauza unei reacții adverse. Cele mai frecvente reacții adverse pentru naltrexonă/bupropionă sunt greața (foarte frecventă), constipația (foarte frecventă), vărsăturile (foarte frecvente), amețea (frecventă) și xerostomia (frecventă). Cele mai frecvente reacții adverse care duc la întreruperea tratamentului cu naltrexonă/bupropionă sunt greața (foarte frecventă), cefaleea (foarte frecventă), amețea (frecventă) și vărsăturile (foarte frecvente).

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Profilul de siguranță al asocierii naltrexonă/bupropionă (NB) rezumat în Tabelul 1 mai jos se bazează pe studiile clinice efectuate cu combinația cu doză fixă (reacții adverse cu o incidență de cel puțin 0,1% și cel puțin dublă față de placebo) și/sau pe surse de date ulterioare lansării pe piață. Lista de termeni din Tabelul 2 furnizează, totodată, informații privind reacțiile adverse generate de componentele individuale naltrexonă (N) și bupropionă (B), identificate în RCP-urile lor aprobate respective pentru diferite indicații.

Frecvența reacțiilor adverse este clasificată după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 1. Reacțiile adverse raportate la pacienții cărora li se administrează combinația naltrexonă/bupropionă, sub formă de combinație cu doză fixă

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Tulburări hematologice și limfactice	Rare	Scăderea hematocritului Scăderea numărului limfocitelor
	Cu frecvență necunoscută	Limfadenopatie
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente	Hipersensibilitate Urticarie
	Rare	Angioedem

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Tulburări metabolice și de nutriție	Rare	Deshidratare
Tulburări psihice	Frecvente	Anxietate insomnie
	Mai puțin frecvente	Vise anormale Agitație Schimbări de dispoziție Nervozitate Tensiune Disociație (senzație de detașare de realitate)
	Rare	Halucinații
	Cu frecvență necunoscută	Atacuri de panică
	Cu frecvență necunoscută	Tulburări afective Agresivitate Stare confuzională Idei delirante Depresie Dezorientare Tulburări de atenție Ostilitate Pierderea libidoului Coșmaruri Paranoia Tulburare psihotică Ideație suicidară* Tentativă de suicid Comportament suicidar
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Cefalee
	Frecvente	Amețeală Tremor Disgeuzie Letargie Somnolență
	Mai puțin frecvente	Tremor intențional Tulburări de echilibru Amnezie
	Rare	Pierderea cunoștinței Parestezie Pre-sincopă Crize convulsive** Sincopă
	Cu frecvență necunoscută	Distonie Tulburări de memorie Parkinsonism Stare de neliniște Sindrom serotoninergic****
Tulburări oculare	Cu frecvență necunoscută	Iritație oculară Durere oculară sau astenopie Tumefierea ochilor Lacrimație în exces Fotofobie Vedere încețoșată
Tulburări acustice și vestibulare	Frecvente	Tinitus Vertij

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
	Mai puțin frecvente	Rău de mișcare
	Cu frecvență necunoscută	Disconfort la nivelul urechii Otalgie
Tulburări cardiace	Frecvente	Palpitații Creșterea frecvenței cardiace
	Mai puțin frecvente	Tahicardie
Tulburări vasculare	Frecvente	Bufeuri Hipertensiune arterială***** Creșterea tensiunii arteriale
	Cu frecvență necunoscută	Fluctuații ale tensiunii arteriale
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Cu frecvență necunoscută	Tuse Dispnee Disfonie Congestie nazală Disconfort nazal Durere orofaringiană Rinoree Tulburări ale sinusurilor Strănut Căscat
Tulburări gastrointestinale	Foarte frecvente	Greață Constipație Vărsături
	Frecvente	Xerostomie Durere în etajul abdominal superior Durere abdominală
	Mai puțin frecvente	Disconfort abdominal Dispepsie Erucții
	Rare	Hematochezie Hernie Tumefiere a buzelor Durere în etajul abdominal inferior Carii dentare*** Dureri dentare***
	Cu frecvență necunoscută	Diaree Flatulență Hemoroizi Ulcer
Tulburări hepatobiliare	Mai puțin frecvente	Colecistită Creșterea ALT Creșterea AST Creșterea valorilor serice ale enzimelor hepatice
	Rare	Afectare hepatică indusă de medicament
	Cu frecvență necunoscută	Hepatită
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Hiperhidroză Prurit Alopecie Erupții cutanate tranzitorii

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
	Cu frecvență necunoscută	Acnee Eritem multiform și sindrom Stevens Johnson Lupus eritematos cutanat Sindrom agravat de lupus eritematos sistemic
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Rare	Durere de maxilar
	Cu frecvență necunoscută	Artralgie Durere inghinală Mialgie Rabdomioliză
Tulburări renale și ale căilor urinare	Mai puțin frecvente	Creșterea valorilor creatininei plasmatice
	Rare	Micțiune imperioasă
	Cu frecvență necunoscută	Disurie Polakiurie Urinare frecventă și/sau retenție
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Mai puțin frecvente	Disfuncție erectilă
	Rare	Menstruație neregulată Hemoragie vaginală Uscăciune vulvovaginală
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Fatigabilitate Stare de nervozitate Iritabilitate
	Mai puțin frecvente	Astenie Stare anormală Sensație de căldură Creșterea apetitului pentru alimente Sete
	Rare	Durere la nivelul toracelui Extremități reci Pirexie
	Cu frecvență necunoscută	Frisoane Energie crescută

* Au fost raportate cazuri de ideeație suicidară și comportament suicidar în cursul tratamentului cu NB (vezi pct. 4.4).

** Incidența crizelor convulsive este de aproximativ 0,1% (1/1000). Cel mai frecvent tip de crize convulsive sunt crizele tonico-clonice generalizate, un tip de crize convulsive care pot duce, în unele cazuri, la confuzie sau tulburări de memorie după criză (vezi pct. 4.4).

*** Durerile dentare și cariile dentare, deși nu întrunesc criteriile de includere în acest tabel, sunt menționate pe baza subșetului de pacienți cu xerostomie, la care a fost observată o incidență mai crescută a durerilor dentare și cariilor dentare la pacienții tratați cu NB, comparativ cu cei la care s-a administrat placebo.

**** Sindromul serotoninergic poate apărea ca o consecință a unei interacțiuni între bupropionă și un medicament serotoninergic, precum inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) sau inhibitorii ai recaptării serotoninei și norepinefrinei (IRSN) (vezi pct. 4.4 și 4.5).

***** Cazurile apărute după punerea pe piață, care raportează o criză hipertensivă au apărut în timpul fazei inițiale de creștere a dozei.

Întrucât combinația NB este o combinație fixă de două ingrediente active, în afară de termenii prezentați în Tabelul 1, pot avea loc reacții adverse suplimentare observate în cazul uneia dintre substanțele active. Reacțiile adverse suplimentare care au loc în cazul oricăreia dintre componentele individuale (bupropionă sau naltrexonă), atunci când sunt utilizate pentru indicații care nu au legătură cu obezitatea, sunt rezumate în Tabelul 2.

Tabelul 2. Reacțiile adverse generate de componentele individuale naltrexonă și bupropionă, identificate în RCP-urile aprobate respective.

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Infecții și infestări	Mai puțin frecvente	Herpes oral (N) Tinea pedis (N)
Tulburări hematologice și limfatice	Mai puțin frecvente	Purpură trombocitopenică idiopatică (N)
Tulburări ale sistemului imunitar	Foarte rare	Reacții de hipersensibilitate mai severe, incluzând angioedem, dispnee/bronhospasm și șoc anafilactic. A fost raportată și apariția artralgiei, mialgiei și febrei, cu erupții cutanate și alte simptome ce sugerează hipersensibilitatea tardivă. Aceste simptome pot semăna cu boala serului. (B)
Tulburări metabolice și de nutriție	Frecvente	Scăderea apetitului (N)
	Mai puțin frecvente	Anorexie (B) Tulburări ale glicemiei (B)
Tulburări psihice	Frecvente	Tulburări de concentrare (B)
	Mai puțin frecvente	Iluzii (B) Depersonalizare (B) Tulburări de libido (N) Ideație paranoidă (B)
Tulburări ale sistemului nervos	Mai puțin frecvente	Ataxie (B) Lipsă de coordonare (B)
Tulburări oculare	Mai puțin frecvente	Tulburări vizuale (B)
Tulburări cardiace	Frecvente	Modificări ale electrocardiogramei (N)
Tulburări vasculare	Mai puțin frecvente	Hipotensiune arterială ortostatică (B) Vasodilatație (B)
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Mai puțin frecvente	Creșterea producției de spută (N)
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	Tulburări ale gustului (B)
Tulburări hepatobiliare	Mai puțin frecvente	Creșterea bilirubinei sanguine (N), Icter (B)
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Mai puțin frecvente	Exacerbarea psoriazisului (B) Seboree (N)
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mai puțin frecvente	Fasciculații musculare (B)
Tulburări ale aparatului genital și sânelui	Frecvente	Ejaculare tardivă (N)
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Mai puțin frecvente	Creștere ponderală (N)

Descrierea anumitor reacții adverse

Crize convulsive

Incidența crizelor convulsive cu naltrexonă/bupropionă în cursul programului clinic a fost de 0,06% (2/3239 pacienți). În grupul de pacienți tratați cu combinația naltrexonă/bupropionă ambele cazuri de crize convulsive au fost considerate severe și au condus la întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.4). Nu au existat cazuri de crize convulsive în grupul cu placebo.

Reacții adverse gastrointestinale

Marea majoritate a pacienților tratați cu combinația naltrexonă/bupropionă care au prezentat greață au raportat reacția în primele 4 săptămâni de la începerea tratamentului. Reacțiile au fost, în general, auto-limitate; majoritatea reacțiilor s-au remis în decurs de 4 săptămâni și aproape toate s-au remis până în săptămâna 24. Similar, majoritatea reacțiilor de constipație la pacienții tratați cu combinația naltrexonă/bupropionă au fost raportate în cursul fazei de creștere a dozei. Timpul până la remiterea constipației a fost similar la pacienții tratați cu combinația naltrexonă/bupropionă și cei la care s-a administrat placebo. Aproximativ jumătate dintre pacienții tratați cu combinația naltrexonă/bupropionă care au prezentat vărsături au raportat pentru prima oară reacția în cursul fazei de creștere a dozei. Timpul până la remiterea vărsăturilor a fost, de obicei, scurt (cel mult o săptămână) și aproape toate reacțiile s-au remis în decurs de 4 săptămâni. Incidența acestor reacții adverse gastrointestinale frecvente la naltrexonă/bupropionă, comparativ cu placebo, a fost următoarea: greață (31,8% față de 6,7%), constipație (18,1% față de 7,2%) și vărsături (9,9% față de 2,9%). Incidența grețurilor severe, a constipației severe și a vărsăturilor severe a fost scăzută, însă a fost mai mare la pacienții tratați cu naltrexonă/bupropionă decât la cei la care s-a administrat placebo (greață severă: naltrexonă/bupropionă (1,9%), placebo (<0,1%); constipație severă: naltrexonă/bupropionă (0,6%), placebo (0,1%); vărsături severe: naltrexonă/bupropionă (0,7%), placebo (0,3%)). Nicio reacție cu greață, constipație sau vărsături nu a fost considerată ca fiind gravă.

Alte reacții adverse frecvente

Majoritatea pacienților tratați cu combinația naltrexonă/bupropionă care au raportat amețeală, cefalee, insomnie sau xerostomie au raportat pentru prima oară aceste reacții în cursul fazei de creștere a dozei. Xerostomia poate fi asociată cu dureri dentare și carii dentare; într-un subgrup de pacienți cu xerostomie, a fost observată o incidență mai mare a durerilor dentare și cariilor dentare la pacienții tratați cu combinația naltrexonă/bupropionă decât la cei la care s-a administrat placebo. Incidența cefaleei severe, a amețelii severe și a insomniei severe a fost scăzută, însă a fost mai mare la pacienții tratați cu naltrexonă/bupropionă decât la cei la care s-a administrat placebo (cefalee severă: naltrexonă/bupropionă (1,1%), placebo (0,3%); amețeală severă: naltrexonă/bupropionă (0,6%), placebo (0,2%); insomnie severă: naltrexonă/bupropionă (0,4%), placebo (<0,1%)). Nicio reacție cu amețeală, xerostomie, cefalee sau insomnie la pacienții tratați cu naltrexonă/bupropionă nu a fost considerată ca fiind gravă.

Pacienți vârstnici

Pacienții vârstnici pot fi mai sensibili la unele reacții adverse de la nivelul sistemului nervos central, generate de combinația naltrexonă/bupropionă (în principal, amețeală și tremor). La grupele de vârstă mai înaintată, există o incidență crescută a tulburărilor gastrointestinale. Reacțiile frecvente care au condus la oprirea tratamentului, în rândul vârstnicilor, au fost greața, vărsăturile, amețeala, constipația.

Diabet zaharat de tip 2

Pacienții cu diabet zaharat de tip 2 care au fost tratați cu combinația naltrexonă/bupropionă au prezentat o incidență crescută a reacțiilor adverse gastrointestinale, în principal, greață, vărsături și diaree, decât pacienții fără diabet. Pacienții cu diabet zaharat de tip 2 pot avea o mai mare înclinație de a dezvolta astfel de reacții din cauza medicamentelor utilizate concomitent (de exemplu, metformin) sau pot avea o probabilitate mai mare de a prezenta tulburări gastrointestinale subiacente (de exemplu, gastropareză) care predispun la simptome gastrointestinale.

Insuficiența renală

Pacienții cu insuficiență renală moderată au prezentat o incidență mai mare a reacțiilor adverse gastrointestinale și a celor legate de sistemul nervos central, acești pacienți prezentând astfel o tolerabilitate mai scăzută pentru naltrexonă/bupropionă la o doză zilnică totală de 32 mg de clorhidrat de naltrexonă/360 mg de clorhidrat de bupropionă, care se consideră că este provocată de concentrațiile plasmatice mai crescute ale metaboliților activi. Tipurile de reacții legate de tolerabilitate au fost similare cu cele observate la pacienții cu funcție renală normală (vezi pct. 4.2, 4.8 și 5.2).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Experiența privind supradozajul la om

Nu există experiență clinică privind supradozajul în utilizarea asocierii bupropionei și naltrexonei. Doza zilnică maximă de bupropionă și naltrexonă în administrare combinată, în cadrul studiilor clinice, a fost de 50 mg clorhidrat de naltrexonă și 400 mg clorhidrat de bupropionă. Implicațiile clinice cele mai grave ale supradozajului în utilizarea asocierii bupropionei și naltrexonei sunt, cel mai probabil, legate de bupropionă.

Bupropionă

A fost raportată ingerarea acută a unor doze de 10 ori mai mari decât doza terapeutică maximă de bupropionă (echivalentă cu o doză de aproximativ 8 ori mai mare decât doza zilnică recomandată de naltrexonă/bupropionă). Crizele convulsive au fost raportate în aproximativ o treime din cazurile de supradozaj. Alte reacții adverse severe raportate în cazul supradozajului numai cu bupropionă au inclus halucinații, pierderea cunoștinței, tahicardie sinusală și modificări ale ECG, de exemplu, tulburări de conducere (incluzând alungirea QRS) sau aritmii. Au fost raportate cazuri de febră, rigiditate musculară, rabdomioliză, hipotensiune arterială, stupoare, comă și insuficiență respiratorie, în special în situații în care bupropionă a fost parte a unui supradozaj cu mai multe medicamente.

Cu toate că majoritatea pacienților s-au recuperat fără sechele, au fost raportate decese asociate cu supradozajul numai cu bupropionă la pacienți care au ingerat cantități mari din acest medicament. Sindromul serotoninergic a fost, de asemenea, raportat.

Naltrexonă

Experiența privind supradozajul cu naltrexonă în monoterapie la om este limitată. În cadrul unui studiu, pacienții au primit 800 mg clorhidrat de naltrexonă pe zi (echivalent cu o doză de 25 de ori mai mare decât doza zilnică recomandată de combinație naltrexonă/bupropionă) timp de cel mult o săptămână, fără să prezinte niciun semn de toxicitate.

Naltrexonă

Experiența privind supradozajul cu naltrexonă în monoterapie la om este limitată. În cadrul unui studiu, pacienții au primit 800 mg clorhidrat de naltrexonă pe zi (echivalent cu o doză de 25 de ori mai mare decât doza zilnică recomandată de combinație naltrexonă/ bupropionă) timp de cel mult o săptămână, fără să prezinte niciun semn de toxicitate.

Tratamentul supradozajului

Trebuie asigurate permeabilitatea permeabilitatea căilor aeriene, oxigenare și ventilație adecvate. Trebuie monitorizate ritmul cardiac și semnele vitale. De asemenea, se recomandă monitorizarea EEG în primele 48 de ore după ingerare. De asemenea, se recomandă instituirea de măsuri generale de suport și tratament simptomatic. Nu este recomandată inducerea emezei.

Trebuie administrat cărbune activ. Nu există experiență privind utilizarea diurezei forțate, dializei, hemoperfuziei sau transfuziei de schimb în managementul supradozajului din utilizarea asocierii bupropionei și naltrexonei. Nu se cunosc antidoturi specifice pentru utilizarea asocierii bupropionei și naltrexonei.

Datorită riscului de crize convulsive indus de bupropionă, care este dependent de doză, trebuie avută în vedere spitalizarea în caz de suspiciune de supradozaj cu naltrexonă/bupropionă. Pe baza studiilor efectuate la animale, se recomandă ca tratamentul crizelor convulsive să se efectueze cu benzodiazepină administrată intravenos și alte măsuri de susținere, după caz.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Preparate antiobezitate cu excepția produselor dietetice, produse antiobezitate cu acțiune centrală, codul ATC: A08AA62.

Mecanism de acțiune și efecte farmacodinamice

Efectele neurochimice exacte de inhibare a apetitului, exercitate de combinația naltrexonă/bupropionă, nu sunt pe deplin înțelese. Medicamentul are două componente: naltrexona, un antagonist al receptorilor miu opioizi, și bupropiona, un inhibitor slab al recaptării neuronale a dopaminei și norepinefrinei. Aceste componente afectează două zone principale din creier, și anume nucleul arcuat din hipotalamus și sistemul dopaminergic de recompensă mezolimbic.

În nucleul arcuat al hipotalamusului, bupropiona stimulează neuronii pro-opiomelanocortină (POMC) care eliberează hormonul stimulator al alfa-melanocitelor (α -MSH), care, la rândul său, se leagă de receptorii melanocortinei 4 (MC4-R) și îi stimulează. Când este eliberat α -MSH, neuronii POMC eliberează simultan β -endorfină, un agonist endogen al receptorilor miu opioizi. Legarea β -endorfinei la receptorii miu opioizi de pe neuronii POMC mediază o buclă de feedback negativ pe neuronii POMC, conducând la scăderea eliberării de α -MSH. Se presupune că blocarea acestei bucle de feedback cu rol inhibitor cu ajutorul naltrexonei facilitează o activare mai puternică și mai de durată a neuronilor POMC, amplificând astfel efectele bupropionei asupra balanței energetice. Datele preclinice sugerează faptul că naltrexona și bupropiona ar putea avea efecte mai mari decât cele aditive în această regiune, reducând aportul alimentar atunci când sunt administrate împreună.

Eficacitate și siguranță clinică

Efectele asocierii naltrexonă/bupropionă asupra scăderii ponderale, menținerii greutatei, circumferinței taliei, compoziției organismului, markerilor legați de obezitate privind parametrii cardiovasculari și metabolici, precum și evaluările bazate pe raportările pacienților, au fost examinate în cadrul unor studii de fază 2 și 3, de tip dublu orb, controlate cu placebo, pentru obezitate (intervalul IMC 27-45 kg/m²), având durate cuprinse între 16 și 56 săptămâni, în care pacienții au fost randomizați pentru a utiliza clorhidrat de naltrexonă (între 16 și 50 mg/zi) și/sau clorhidrat de bupropionă (între 300 și 400 mg/zi) sau placebo.

Efecte asupra scăderii ponderale și menținerii greutatei

Au fost efectuate patru studii de fază 3, multicentrice, de tip dublu orb, controlate cu placebo, pentru obezitate (NB-301, NB-302, NB-303 și NB-304) pentru a evalua efectul asocierii naltrexonă/bupropionă în conjuncție cu modificările stilului de viață la 4536 de pacienți randomizați pentru a utiliza combinația naltrexonă/bupropionă sau placebo. Tratamentul a fost inițiat cu o perioadă de creștere a dozei. Trei dintre aceste studii (NB-301, NB-302 și NB-304) și-au stabilit obiectivul primar la 56 săptămâni, iar un studiu (NB-303) și-a stabilit obiectivul primar la 28 săptămâni, dar a continuat până la 56 săptămâni. Studiile NB-301, NB-303 și NB-304 au inclus instrucțiuni periodice, emise de centrele de studiu, pentru a reduce aportul caloric și a crește activitatea fizică, în timp ce NB-302 a inclus un program intensiv de modificare comportamentală constând din 28 de ședințe de consiliere în grup, desfășurate pe perioada a 56 săptămâni, precum și prescrierea unei diete și a unui regim de exerciții fizice riguroase. NB-304 a evaluat pacienți cu diabet zaharat de tip 2 care nu au atins obiectivul glicemic constând în HbA1c <7% (53 mmol/mol) cu medicație antidiabetică orală sau numai cu dietă și exerciții fizice. NB-303 a inclus o re-randomizare în regim orb și adăugarea unei doze mai mari de naltrexonă (48 mg clorhidrat de naltrexonă/360 mg clorhidrat de bupropionă) în săptămâna 28 la jumătate din cohorta de pacienți aflați pe brațul cu tratament activ care nu au răspuns în mod adecvat la tratament, și astfel obiectivul primar, de comparare a modificării greutatei corporale cu regimul 32 mg clorhidrat de naltrexonă/360 mg clorhidrat de bupropionă și cu placebo a fost evaluat în săptămâna 28.

Din populația totală de 4536 pacienți înrolați în studiile cu naltrexonă/bupropionă de fază 3, 25% au avut hipertensiune arterială, 33% au avut valori ale glicemiei à jeun ≥ 100 mg/dl (5,6 mmol/l) la momentul inițial, 54% au avut dislipidemie la intrarea în studiu și 11% au avut diabet zaharat de tip 2.

În studiile combinate de fază 3, media vârstei a fost de 46 ani, 83% dintre pacienți au fost femei și 77% aparțineau rasei albe, 11% rasei negre și 5% altor rase. Valoarea medie a IMC la momentul inițial a fost de 36 kg/m², iar circumferința taliei a fost de 110 cm. Cele două obiective primare au fost modificarea procentuală a greutateii corporale față de momentul inițial și proporția pacienților care au obținut o scădere totală $\geq 5\%$ a greutateii corporale. Sumarul datelor pentru modificarea medie a greutateii corporale reflectă populația în intenție de tratament (ITT), definită ca fiind totalitatea pacienților care au fost randomizați, li s-a măsurat greutatea corporală la momentul inițial, după care li s-a măsurat greutatea corporală cel puțin o dată după momentul inițial, în cursul fazei de tratament definite, folosind analiza prin extrapolarea rezultatelor ultimei observații (LOCF) precum și analiza pe pacienții care au finalizat studiul. Sumarul pentru proporția pacienților care au obținut o scădere $\geq 5\%$ sau $\geq 10\%$ a greutateii corporale utilizează o analiză prin extrapolarea rezultatelor observației de la momentul inițial (BOCF) pentru toți pacienții randomizați. Aderența globală a fost similară între studii, precum și între grupuri de tratament. Ratele de aderență la tratament pentru studiile integrate de fază 3 au fost: 67% NB față de 74% placebo după 16 săptămâni, 63% NB față de 65% placebo după 26 săptămâni, 55% NB față de 55% placebo după 52 săptămâni.

După cum se observă în Tabelul 2, în studiul NB-301 pacienții au prezentat o scădere medie procentuală a greutateii corporale de -5,4% în cazul celor tratați cu combinația naltrexonă/bupropionă și de -1,3% în cazul celor la care s-a administrat placebo. Scăderea ponderală de cel puțin 5% din greutatea corporală la momentul inițial a fost observată mai frecvent la pacienții tratați cu combinația naltrexonă/bupropionă (31%) decât la cei la care s-a administrat placebo (12%) (Tabelul 3). O scădere mai pronunțată a greutateii corporale a fost observată în cohorta de pacienți care au încheiat 56 săptămâni de tratament cu combinația naltrexonă/bupropionă (-8,1%) decât la cei la care s-a administrat placebo (-1,8%). Rezultate comparabile au fost observate în studiul NB-303, care a avut un design similar, cu o scădere semnificativă a greutateii corporale observată la pacienții tratați cu combinația naltrexonă/bupropionă comparativ cu cei la care s-a administrat placebo la obiectivul primar în săptămâna 28, acest rezultat fiind păstrat până la 56 săptămâni după momentul inițial (Tabelul 3).

De asemenea, tratamentul cu naltrexonă/bupropionă a fost evaluat în combinație cu programul intensiv de consiliere pentru modificare comportamentală în cadrul studiului NB-302. În mod corespunzător, s-a constatat o valoare mai mare a scăderii medii în greutate față de momentul inițial pentru tratamentul cu naltrexonă/bupropionă (-8,1%) comparativ cu studiul NB-301 (-5,4%) în săptămâna 56, precum și pentru tratamentul cu placebo (-4,9%) comparativ cu studiul NB-301 (-1,3%).

Efectele tratamentului, observate la pacienții obezi și supraponderali cu diabet zaharat de tip 2 (studiul NB-304), au fost oarecum mai puțin pronunțate decât cele observate în alte studii de fază 3. Tratamentul cu combinația naltrexonă/bupropionă (-3,7%) a fost semnificativ ($p < 0,001$) mai eficace decât cel cu placebo (-1,7%) la această populație.

Tabelul 3. Scăderea medie în greutate (% modificare) de la momentul inițial la săptămâna 56 în studiile de fază 3 cu naltrexonă/bupropionă NB-301, NB-302 și NB-304 și de la momentul inițial la săptămâna 28 în studiul de fază 3 NB-303

	Datele pentru 56 săptămâni						Datele pentru 28 săptămâni	
	NB-301		NB-302		NB-304		NB-303	
	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO
Setul de analiză pe pacienții cu intenție de tratament⁺								
N	538	536	565	196	321	166	943	474
Momentul inițial (kg)	99,8	99,5	100,3	101,8	104,2	105,3	100,4	99,4
Media LS % (95% ÎÎ) față de momentul inițial	-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)
Setul de analiză pe pacienții care au finalizat studiul⁺⁺								
N	296	290	301	106	175	100	619	319
Momentul inițial (kg)	99,8	99,2	101,2	100,4	107,0	105,1	101,2	99,0
Media LS % (95% ÎÎ) față de momentul inițial	-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)

ÎÎ, interval de încredere; LS, metoda celor mai mici pătrate.

Intervalele de încredere de 95% au fost calculate ca Media LS $\pm 1,96 \times$ Eroarea standard

+ Pacienți care au fost randomizați, li s-a măsurat greutatea corporală la momentul inițial, după care li s-a măsurat greutatea corporală cel puțin o dată după momentul inițial, în cursul fazei de tratament definite.

Rezultatele se bazează pe extrapolarea rezultatelor ultimei observații (LOCF).

++ Pacienți la care s-a efectuat o măsurare a greutateii corporale la momentul inițial și una ulterior momentului inițial și care au încheiat 56 săptămâni (studiile NB-301, NB-302 și NB-304) sau 28 săptămâni (NB-303) de tratament.

* Diferența față de placebo, $p < 0,001$

Studiile NB-301, NB-302 și NB-303 au fost efectuate la pacienți care erau obezi, supraponderali sau obezi cu comorbidități. Studiul NB-302 a beneficiat de un program de modificare comportamentală mai intensiv, în timp ce obiectivul primar în studiul NB-303 a fost stabilit în săptămâna 28 pentru a permite re-randomizarea pentru tratamentul cu diferite doze în ultima parte a studiului. Studiul NB-304 a fost efectuat la pacienți care erau supraponderali sau obezi și aveau diabet zaharat de tip 2.

Procentul pacienților cu scădere $\geq 5\%$ sau $\geq 10\%$ a greutateii corporale față de momentul inițial a fost mai mare la administrarea combinației naltrexonă/bupropionă comparativ cu placebo în toate cele patru studii de fază 3 pentru obezitate (Tabelul 3).

Tabelul 4. Procentul (%) pacienților care au prezentat o scădere $\geq 5\%$ și $\geq 10\%$ din greutatea corporală de la momentul inițial până în săptămâna 56 în studiile de fază 3 NB 301, NB 302 și NB-304, și de la momentul inițial până în săptămâna 28 în studiul de fază 3 NB 303

	Datele pentru 56 săptămâni						Datele pentru 28 săptămâni	
	NB-301		NB-302		NB-304		NB-303	
	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO
Populație randomizată⁺								
N	583	581	591	202	335	170	1001	495
$\geq 5\%$ scădere în greutate	31*	12	46**	34	28*	14	42*	14
$\geq 10\%$ scădere în greutate	17*	5	30*	17	13**	5	22*	6
Pacienți care au finalizat studiul⁺⁺								
N	296	290	301	106	175	100	619	319
$\geq 5\%$ scădere în greutate	62	23	80	60	53	24	69	22
$\geq 10\%$ scădere în greutate	34	11	55	30	26	8	36	9

⁺ Cu extrapolarea rezultatelor observației de la momentul inițial (BOCF)

⁺⁺ Pacienți la care s-a efectuat o măsurare a greutatei corporale la momentul inițial și una post-momentul inițial și care au încheiat 56 săptămâni (studiile NB-301, NB-302 și NB-304) sau 28 săptămâni (NB-303) de tratament.

* Diferența față de placebo, $p < 0,001$

** Diferența față de placebo, $p < 0,01$

Studiile NB-301, NB-302 și NB-303 au fost efectuate la pacienți care erau obezi, supraponderali sau obezi cu comorbidități. Studiul NB-302 a beneficiat de un program de modificare comportamentală mai intensiv, în timp ce obiectivul primar în studiul NB-303 a fost stabilit în săptămâna 28 pentru a permite re-randomizarea pentru tratamentul cu diferite doze în ultima parte a studiului. Studiul NB-304 a fost efectuat la pacienți care erau supraponderali sau obezi și aveau diabet zaharat de tip 2.

Dintre pacienții pentru care au fost disponibile date de observație în săptămâna 16 în cadrul celor patru studii clinice de fază 3, 50,8% dintre cei randomizați pentru a utiliza combinația naltrexonă/bupropionă au înregistrat o scădere a greutatei corporale $\geq 5\%$ față de momentul inițial, față de 19,3% în cazul pacienților la care s-a administrat placebo (respondenții din săptămâna 16). La un an, scăderea medie în greutate (utilizând metodologia LOCF) în rândul acestor respondenți din săptămâna 16 cărora li s-a administrat combinația naltrexonă/bupropionă a fost de 11,3%, cu un procent de 55% care au înregistrat o scădere $\geq 10\%$ a greutatei corporale. În plus, respondenții din săptămâna 16 cărora li s-a administrat combinația naltrexonă/bupropionă au avut o rată de retenție mai crescută, 87% dintre aceștia încheind 1 an de tratament. Pragul de $\geq 5\%$ scădere ponderală a avut o valoare predictivă pozitivă de 86,4% și o valoare predictivă negativă de 84,4% pentru a determina dacă un pacient tratat cu combinația naltrexonă/bupropionă ar atinge o scădere ponderală de cel puțin 5% în săptămâna 56. Pacienții care nu au întrunit criteriul de răspuns precoce nu au prezentat probleme sporite legate de tolerabilitate sau siguranță, comparativ cu pacienții care au prezentat un răspuns precoce favorabil.

Efectul asupra parametrilor cardiovasculari și metabolici

Au fost observate îmbunătățiri privind circumferința taliei (incluzând pacienții cu diabet zaharat de tip 2), trigliceridele, HDL-C și raportul LDL-C/HDL-C la pacienții tratați cu combinația naltrexonă/bupropionă față de placebo, în toate studiile de fază 3 (Tabelul 4). Îmbunătățirile privind trigliceridele, HDL-C și raportul LDL-C/HDL-C au fost observate la pacienții tratați cu combinația naltrexonă/bupropionă diagnosticați cu dislipidemie la momentul inițial, indiferent de tratamentul pentru dislipidemie. Modificările tensiunii arteriale medii sunt descrise la pct. 4.4. În plus, la pacienții care nu aveau diabet zaharat de tip 2 s-a constatat o scădere a insulinei à jeun și HOMA-IR, o măsură a rezistenței la insulină, la pacienții tratați cu combinația naltrexonă/bupropionă.

Efecte asupra controlului glicemic la pacienții obezi cu diabet zaharat de tip 2

După 56 săptămâni de tratament, la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 (NB-304), combinația naltrexonă/bupropionă a obținut îmbunătățiri ale parametrilor controlului glicemic, comparativ cu placebo (Tabelul 4). La prima măsurare după momentul inițial a fost observată o îmbunătățire mai importantă a HbA1c, comparativ cu placebo (săptămâna 16, $p < 0,001$). Modificarea medie a HbA1c față de momentul inițial în săptămâna 56 a fost de -0,63% la pacienții tratați cu combinația naltrexonă/bupropionă, față de -0,14% la pacienții la care s-a administrat placebo ($p < 0,001$). La pacienții cu HbA1c $> 8\%$ (64 mmol/mol) la momentul inițial, modificările HbA1c la momentul de evaluare a obiectivului au fost de -1,1% în cazul asocierii naltrexonă/bupropionă, față de 0,5% în cazul placebo. Au fost observate îmbunătățiri privind glicemia à jeun, insulina à jeun, HOMA-IR și procentul pacienților care necesită medicație antidiabetică suplimentară, la pacienții tratați cu combinația naltrexonă/bupropionă față de cei la care s-a administrat placebo.

Tabelul 5. Modificarea parametrilor cardiovasculari și metabolici de la momentul inițial până în săptămâna 56 în studiile de fază 3 NB 301, NB 302 și NB-304, și de la momentul inițial până în săptămâna 28 în studiul de fază 3 NB 303

	Datele pentru 56 săptămâni						Datele pentru 28 săptămâni	
	NB-301		NB-302		NB-304		NB-303	
	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO
Set complet de analiză⁺								
N	471	511	482	193	265	159	825	456
Circumferința taliei, cm	-6,2*	-2,5	-10,0*	-6,8	-5,0*	-2,9	-6,2*	-2,7
Trigliceride, modificare %	-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
Raport LDL-C/HDL-C	-0,21*	-0,05	-0,05*	0,12	-0,15*	0,04	-0,15*	0,07
HbA1c, %	Nu este cazul				-0,6*	-0,1	Nu este cazul	
Glicemia à jeun, mg/dl	-3,2*	-1,3	-2,4	-1,1	-11,9	-4,0	-2,1	-1,7
Insulina à jeun, modificare %	-17,1*	-4,6	-28,0*	-15,5	-13,5	-10,4	-14,1*	-0,5
HOMA-IR, modificare %	-20,2*	-5,9	-29,9*	-16,6	-20,6	-14,7	-16,4*	-4,2

+ Bazat pe LOCF cu extrapolarea datelor de la ultima observație asupra medicamentului.

* Valoarea $p < 0,05$ (valori nominale) comparativ cu grupul tratat cu placebo.

Studiile NB-301, NB-302 și NB-303 au fost efectuate la pacienți care erau obezi, supraponderali sau obezi cu comorbidități. Studiul NB-302 a beneficiat de un program de modificare comportamentală mai intensiv, în timp ce obiectivul primar în studiul NB-303 a fost stabilit în săptămâna 28 pentru a permite re-randomizarea pentru tratamentul cu diferite doze în ultima parte a studiului. Studiul NB-304 a fost efectuat la pacienți care erau supraponderali sau obezi și aveau diabet zaharat de tip 2.

Efectul asupra compoziției organismului

La un subgrup de pacienți, compoziția organismului a fost măsurată folosind absorbtimetria duală cu raze X (DEXA) (naltrexonă/bupropionă = 79 pacienți și placebo = 45 pacienți) și tomografia computerizată (TC) pe secțiuni multiple (naltrexonă/bupropionă = 34 pacienți și placebo = 24 pacienți). Evaluarea DEXA a arătat că tratamentul cu combinația naltrexonă/bupropionă s-a asociat cu reduceri mai mari, față de momentul inițial, ale grăsimii totale din corp și ale țesutului adipos visceral, comparativ cu placebo. După cum era de așteptat, pacienții tratați cu combinația naltrexonă/bupropionă au înregistrat o creștere medie mai importantă, față de momentul inițial, a procentului de masă corporală slabă a organismului, comparativ cu pacienții la care s-a administrat placebo. Aceste rezultate sugerează că scăderea greutății corporale a fost atribuită, în cea mai mare parte, reducerii țesutului adipos, inclusiv adipozitatea viscerală.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Mysimba la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în obezitate (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți). Combinația naltrexonă/bupropionă nu trebuie utilizată la copii și adolescenți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Rezultatele unui studiu de biodisponibilitate relativă, cu doză unică, la pacienți sănătoși, au demonstrat faptul că comprimatele de naltrexonă/bupropionă, după ajustarea de doză, sunt bioechivalente, pe baza raportului mediilor $ASC_{0-\infty}$ și a unor interval de încredere de 90% cu naltrexona cu eliberare imediată (IR) sau bupropiona cu eliberare prelungită (PR) administrate în monoterapie.

Absorbție

După administrarea orală unică a comprimatelor de naltrexonă/bupropionă la pacienții sănătoși, concentrațiile maxime pentru naltrexonă și bupropionă au intervenit la aproximativ 2, respectiv 3 ore după administrarea de naltrexonă/bupropionă. Nu au existat diferențe în ceea ce privește biodisponibilitatea, conform ASC măsurate, între administrarea naltrexonei și bupropionei în combinație și administrarea acestora ca medicamente singulare. Totuși, dată fiind natura prelungită a eliberării de medicament pentru combinația naltrexonă/bupropionă, C_{max} pentru naltrexonă a fost semnificativ scăzută comparativ cu doza de 50 mg de clorhidrat de naltrexonă IR, administrată în monoterapie (o valoare aproape dublă, după ajustarea de doză). Valoarea C_{max} pentru bupropiona din combinația naltrexonă/bupropionă (180 mg clorhidrat de bupropionă) a fost echivalentă cu valoarea C_{max} pentru bupropiona PR (150 mg clorhidrat de bupropionă), indicând faptul că C_{max} pentru bupropionă atinsă prin intermediul asocierii naltrexonă/bupropionă (360 mg clorhidrat de bupropionă/zi) este comparabilă cu cea obținută prin administrarea bupropionei PR disponibilă pe piață (300 mg clorhidrat de bupropionă/zi), administrate în monoterapie.

Naltrexona și bupropiona sunt bine absorbite din tractul gastrointestinal (absorbție >90%), însă naltrexona suferă un efect semnificativ al primului pasaj, ceea ce limitează biodisponibilitatea sistemică, numai 5-6% din cantitate ajungând în formă intactă în circulația sistemică.

Efectul alimentelor

În cazurile în care combinația naltrexonă/bupropionă a fost administrată împreună cu o masă bogată în lipide, ASC și C_{max} pentru naltrexonă au crescut de 2,1 ori, respectiv de 3,7 ori, iar ASC și C_{max} pentru bupropionă au crescut de 1,4 ori, respectiv de 1,8 ori. La starea de echilibru, efectul indus de alimente a generat o creștere a ASC și C_{max} de 1,7 ori, respectiv de 1,9 ori pentru naltrexonă, și de 1,1 ori, respectiv de 1,3 ori pentru bupropionă. Experiența clinică a inclus diverse condiții prandiale și încurajează utilizarea asocierii naltrexonă/bupropionă comprimate împreună cu alimente.

Distribuție

Volumul de distribuție mediu la starea de echilibru pentru naltrexona și bupropiona administrate pe cale orală sub forma asocierii naltrexonă/bupropionă, V_{ss}/F , a fost de 5697 litri, respectiv 880 litri. Legarea pe proteinele plasmatică nu este una extensivă pentru naltrexonă (21%) sau bupropionă (84%), ceea ce indică un potențial scăzut de interacțiune medicamentoasă prin dislocuire.

Metabolizare și eliminare

În urma administrării orale unice de comprimate de naltrexonă/bupropionă la pacienți sănătoși, timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare $T_{1/2}$ a fost de aproximativ 5 ore pentru naltrexonă și 21 ore pentru bupropionă.

Naltrexona

Metabolitul principal al naltrexonei este 6-beta-naltrexolul. Deși are o potență mai mică decât cea a naltrexonei, 6-beta-naltrexolul este eliminat mai lent și, astfel, se regăsește în circulație la concentrații mult mai mari decât cele ale naltrexonei. Naltrexona și 6-beta-naltrexolul nu sunt metabolizate prin intermediul enzimelor citocromului P450 și, în cadrul studiilor *in vitro*, nu prezintă un potențial de inhibare sau inducție a izoenzimelor importante. Naltrexona este, în principal, metabolizată la 6-beta-naltrexol de către dihidrodiol dehidrogenaze (DD1, DD2 și DD4). Alte căi metabolice majore sunt formarea metaboliților 2-hidroxi-3-O-metil naltrexonă și 2-hidroxi-3-O-metil-6-beta-naltrexol, considerată a fi mediată de catecol-O-metil transferaze (COMT) și glucuronidare, considerată a fi mediată de UGT1A1 și UGT2B7.

Naltrexona și metaboliții săi se excretă, în principal, la nivel renal (între 37% și 60% din doză). Valoarea derivată pentru excreția renală a naltrexonei după administrarea orală, cu ajustare pentru legarea pe proteinele plasmatiche, este de 89 ml/min. Enzima responsabilă pentru principala cale de eliminare nu este cunoscută. Excreția fecală reprezintă o cale de eliminare minoră.

Bupropiona

Bupropiona este metabolizată extensiv, cu generarea a trei metaboliți activi: hidroxibupropiona, treohidrobupropiona și eritrohidrobupropiona. Metaboliții au timpi de înjumătățire mai lungi decât cel al bupropionei și se acumulează în mai mare măsură. Constatările *in vitro* sugerează faptul că CYP2B6 este principala izoenzimă implicată în formarea hidroxibupropionei, în timp ce CYP1A2, 2A6, 2C9, 3A4 și 2E1 sunt mai puțin implicate. Prin contrast, conform literaturii de specialitate, formarea treohidrobupropionei este mediată de 11-beta-hidroxisteroid dehidrogenaza 1. Calea metabolică responsabilă pentru formarea eritrohidrobupropionei este necunoscută.

Bupropiona și metaboliții săi inhibă CYP2D6. Legarea pe proteinele plasmatiche a hidroxibupropionei este similară cu cea a bupropionei (84%), în timp ce ceilalți doi metaboliți au un nivel de legare de aproximativ jumătate.

În urma administrării orale la om a 200 mg de clorhidrat de bupropionă marcat cu ^{14}C , 87% și 10% din doza de radioactivitate a fost recuperat din urină, respectiv din fecale. Frația excretată în formă nemodificată din doza orală de bupropionă a fost de 0,5%, o constatare concordantă cu caracterul extensiv al metabolizării bupropionei.

Acumulare

În urma administrării de două ori pe zi a asocierii naltrexonă/bupropionă, naltrexona nu se acumulează, în timp ce 6-beta-naltrexolul se acumulează în timp. Pe baza timpului său de înjumătățire, se estimează că 6-beta-naltrexolul atinge concentrația stabilă în aproximativ 3 zile. Metaboliții bupropionei (și, într-o mai mică măsură, bupropiona nemetabolizată) se acumulează și ating o stare de echilibru al concentrațiilor în aproximativ o săptămână. Nu au fost efectuate studii de comparare a valorilor ASC sau C_{\max} pentru combinația naltrexonă/bupropionă, comprimate cu eliberare prelungită cu cele pentru bupropiona PR sau naltrexona IR, administrate ca medicamente singulare în cadrul unui regim terapeutic cu doze multiple (de exemplu, la starea de echilibru al concentrațiilor).

Grupe speciale de pacienți

Sex și rasă

Analiza centralizată a datelor pentru combinația naltrexonă/bupropionă nu a relevat existența unor diferențe semnificative, bazate pe sex sau rasă, în parametrii farmacocinetici pentru bupropionă sau naltrexonă. Pe de altă parte, numai pacienții aparținând rasei albe și rasei negre au fost investigați într-o măsură semnificativă. Nu este necesară o ajustare a dozei în funcție de sex sau rasă.

Vârstnici

Farmacocinetica asocierii naltrexonă/bupropionă nu a fost evaluată la populația de vârstnici. Întrucât producția de metabolizare ai naltrexonei și bupropionei sunt excretați pe cale renală, iar vârstnicii prezintă o probabilitate mai mare de a prezenta o scădere a funcției renale, selectarea dozei trebuie să

se facă cu precauție și poate fi util să se monitorizeze funcția renală. Tratamentul cu combinația naltrexonă/bupropionă nu este recomandat la pacienții cu vârste peste 75 de ani.

Fumători

Analiza centralizată a datelor pentru combinația naltrexonă/bupropionă nu a relevat existența unor diferențe semnificative între fumători și nefumători, în ceea ce privește concentrațiile plasmatice ale bupropionei sau naltrexonei. Efectele fumatului de țigarete asupra farmacocineticii bupropionei au fost studiate la 34 de voluntari sănătoși, de ambele sexe; 17 dintre ei erau fumători cronici de țigarete și 17 erau nefumători. După administrarea orală a unei doze unice de 150 mg clorhidrat de bupropionă, nu s-a constatat o diferență semnificativă statistic între fumători și nefumători în ceea ce privește valorile C_{max} , timpului de înjumătățire, T_{max} , ASC sau clearance-ul bupropionei sau metaboliților săi activi.

Insuficiența hepatică

A fost efectuat un studiu farmacocinetic cu doză unică pentru combinația naltrexonă/bupropionă la pacienții cu insuficiență hepatică. Rezultatele acestui studiu au demonstrat că la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (scoruri Child-Pugh de 5-6 [Clasa A]) a existat o creștere modestă a concentrațiilor de naltrexonă, dar concentrațiile de bupropionă și a majorității altor metaboliți au fost în mare parte comparabile și nu au fost mai mari decât dublul concentrațiilor pacienților cu funcție hepatică normală. La pacienții cu insuficiență hepatică moderată (scoruri Child-Pugh de 7-9 [Clasa B]) și severă (scoruri Child-Pugh de 10 sau mai mari [Clasa C]), au fost observate creșteri ale concentrației maxime de naltrexonă de aproximativ 6 și 30 de ori mai mari pentru pacienții cu insuficiență hepatică moderată și respectiv severă, în timp ce creșterile bupropionei au fost de aproximativ 2 ori mai mari pentru ambele grupuri. Au fost observate creșteri de aproximativ 2 și 4 ori mai mari ale ariei de sub curbă pentru bupropionă la pacienții cu insuficiență hepatică moderată și respectiv severă. Nu au existat modificări consecvente ale metaboliților naltrexonei și bupropionei cu privire la diferitele grade de insuficiență hepatică. Combinația naltrexonă/bupropionă este contraindicată la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3), nefiind recomandată la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (vezi pct. 4.4). La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, doza zilnică maximă recomandată pentru naltrexonă/bupropionă trebuie redusă (vezi pct. 4.2).

Insuficiența renală

A fost efectuat un studiu farmacocinetic cu doză unică pentru combinația naltrexonă/bupropionă la pacienți cu insuficiență renală ușoară, moderată și severă, în comparație cu pacienții cu funcție renală normală. Rezultatele acestui studiu au demonstrat că aria de sub curbă pentru concentrația plasmatică de naltrexonă și metaboliți și pentru concentrația plasmatică de bupropionă și metaboliți a fost mai crescută de mai puțin de două ori la pacienții cu insuficiență renală moderată și severă, observându-se creșteri mai mici la pacienții cu insuficiență renală ușoară. Pe baza acestor rezultate, nu se recomandă ajustări ale dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară. La pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă, doza zilnică maximă recomandată pentru naltrexonă/bupropionă trebuie redusă (vezi pct. 4.2). Combinația naltrexonă/bupropionă este contraindicată la pacienții cu insuficiență renală în stadiu terminal (vezi pct. 4.3).

5.3 Date preclinice de siguranță

Efectele utilizării asocierii bupropionei și naltrexonei nu au fost studiate la animale.

Datele non-clinice referitoare la componentele individuale nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și potențialul carcinogen. Toate efectele din cadrul studiilor non-clinice au fost observate numai la expuneri considerate suficient de mari față de expunerea maximă la om, fapt ce indică o relevanță mică pentru utilizarea clinică. Totuși, există unele dovezi de hepatotoxicitate odată cu creșterea dozei, întrucât au fost constatate creșteri reversibile ale enzimelor hepatice la om, la doze terapeutice și mai mari (vezi pct. 4.4 și 4.8). În studiile efectuate la animale sunt observate modificări hepatice, dar acestea reflectă acțiunea unui inductor enzimatic hepatic. La dozele recomandate pentru om, bupropionă nu își induce propria metabolizare. Aceasta sugerează că datele hepatice constatate la animalele de laborator au doar o importanță limitată pentru evaluarea riscului pe

care îl implică utilizarea bupropionei.

Efecte toxice asupra funcției de reproducere

Naltrexona (100 mg/kg și zi, o doză de aproximativ 30 de ori mai mare decât cea furnizată de combinația naltrexonă/bupropionă, conform valorii în mg/m²) a cauzat o creștere semnificativă a cazurilor de pseudo-gestație la șobolan. De asemenea, a avut loc o scădere a ratei de gestație la femelele de șobolan care au participat la împerechere. La aceste valori de dozare, nu a existat niciun efect asupra fertilității masculine. Nu se cunoaște relevanța acestor observații pentru fertilitatea umană.

S-a constatat că naltrexona are un efect embriocid la șobolanii la care s-a administrat doza de 100 mg/kg și zi de naltrexonă (de 30 de ori mai mare decât doza furnizată de combinația naltrexonă/bupropionă) înainte de gestație și pe toată perioada acesteia, precum și la iepurii la care s-a administrat doza de 60 mg/kg și zi de naltrexonă (de 36 de ori mai mare decât doza furnizată de combinația naltrexonă/bupropionă) în perioada organogenezei.

Un studiu de fertilitate cu bupropionă, efectuat la șobolani, cu doze de până la 300 mg/kg și zi, ceea ce înseamnă de 8 ori mai mult decât doza furnizată de combinația naltrexonă/bupropionă, nu a relevat nicio dovadă privind afectarea fertilității.

Genotoxicitate

Naltrexona a înregistrat rezultate negative în următoarele studii *in vitro* de genotoxicitate: testul de mutație inversă bacteriană (testul Ames), testul pentru translocarea moștenită, testul de schimb între cromatidele surori pe celule CHO și testul mutației genetice pentru limfom de șoarece. Naltrexona a înregistrat, de asemenea, rezultate negative în cadrul unui test *in vivo* cu micronuclei de șoarece. În schimb, naltrexona a înregistrat rezultate pozitive la următoarele teste: testul frecvenței genei letale recesive la *Drosophila*, testele pentru defecte nespecifice la reparația ADN pe celule de *E. coli* și WI-38 și analiza urinară pentru reziduuri de histidină metilată. Relevanța clinică a acestor constatări echivoce nu este cunoscută.

Datele de genotoxicitate indică faptul că bupropionă este un mutagen slab la bacterii, însă nu și un mutagen la mamifere, prin urmare, nu reprezintă un pericol potențial ca agent genotoxic pentru om. Studiile efectuate la șoarece și șobolan confirmă absența carcinogenității la aceste specii.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

Clorhidrat de cisteină
Celuloză microcristalină
Hidroxipropil celuloză
Stearat de magneziu
Lactoză anhidră
Lactoză monohidrat
Crospovidonă tip A
Lac de aluminiu indigo-carmin (E132)
Hipromeloză
Edetat disodic
Dioxid de siliciu coloidal

Film:

Alcool polivinilic
Dioxid de titan (E171)
Macrogol (3350)

Talc
Lac de aluminiu indigo-carmin (E132)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

30 luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din PVC/PCTFE/PVC/Aluminiu
Mărimea ambalajului: 28, 112 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/988/001-002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 26 martie 2015
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 16 ianuarie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

MIAS Pharma Ltd
Suite 2 Stafford House, Strand Road, Portmarnock, Co. Dublin,
Irlanda

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoarte periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicate pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

• Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului

DAPP se va asigura că, în fiecare Stat Membru în care Mysimba este comercializat, tuturor profesioniștilor din domeniul sănătății pentru care există posibilitatea să prescrie Mysimba li se pune la dispoziție un ghid de prescriere. Înainte de punerea pe piață a Mysimba în fiecare Stat Membru, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) va ajunge la un acord cu autoritatea națională competentă cu privire la conținutul și formatul ghidului de prescriere.

Ghidul de prescriere trebuie să conțină următoarele elemente-cheie:

- reamintire a indicației și necesitatea de a întrerupe tratamentul dacă există motive de îngrijorare cu privire la siguranța sau tolerabilitatea tratamentului curent, sau dacă după 16 săptămâni pacientul a pierdut mai puțin de 5% din greutatea corporală inițială;
- reamintire a contraindicațiilor, avertizărilor și precauțiilor, precum și a acelor caracteristici ale pacienților care sporesc riscul de reacții adverse la Mysimba pentru pacienți, pentru a facilita selectarea adecvată a pacienților.

- **Obligații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare**

DAPP trebuie să finalizeze în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	Data de finalizare
<p><i>Studiu de siguranță post-autorizare:</i></p> <p>DAPP va efectua și va depune rezultatele unui studiu de fază 4, multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat față de placebo, pentru evaluarea efectului naltrexonei cu eliberare extinsă (ER)/bupropionei ER asupra incidenței reacțiilor adverse cardiovasculare majore (RACM) la pacienții supraponderali și obezi. Studiul va fi monitorizat cu regularitate de către Comisia de Monitorizare a Datelor (CMD). Protocolul de studiu, care include aspectele esențiale ale relației cu CMD, trebuie să constituie obiectul unui acord încheiat înainte de începerea studiului.</p>	<p>Depunerea raportului final al studiului până la 31 martie 2022</p> <p>Depunerea protocolului studiului până la 31 martie 2015</p>

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Mysimba 8 mg/90 mg comprimate cu eliberare prelungită
clorhidrat de naltrexonă/clorhidrat de bupropionă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține clorhidrat de naltrexonă 8 mg, echivalent cu naltrexonă 7,2 mg și clorhidrat de bupropionă 90 mg, echivalent cu bupropionă 78 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. Pentru informații suplimentare, consultați prospectul.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

28 comprimate cu eliberare prelungită
112 comprimate cu eliberare prelungită

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.
A nu se tăia, mesteca sau zdrobi.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/988/001 112 comprimate
EU/1/14/988/002 28 comprimate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

mysimba
8 mg/90 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic inclus.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Mysimba 8 mg/90 mg comprimate cu eliberare prelungită
clorhidrat de naltrexonă/clorhidrat de bupropionă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Orexigen

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Mysimba 8 mg/90 mg comprimate cu eliberare prelungită clorhidrat de naltrexonă/clorhidrat de bupropionă

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Mysimba și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Mysimba
3. Cum să luați Mysimba
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Mysimba
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Mysimba și pentru ce se utilizează

Mysimba conține 2 substanțe active: clorhidratul de naltrexonă și clorhidratul de bupropionă, fiind utilizat la adulții obezi sau supraponderali pentru controlul greutatei corporale, împreună cu o dietă cu aport redus de calorii și exercițiu fizic. Acest medicament acționează pe zone ale creierului care sunt implicate în controlul aportului de alimente și consumului de energie.

Obezitatea la adulții cu vârsta peste 18 ani este definită printr-un indice de masă corporală mai mare sau egală cu 30, iar supraponderalitatea la adulții cu vârsta peste 18 ani este definită printr-un indice de masă corporală mai mare sau egal cu 27 și mai mic de 30. Indicele de masă corporală se calculează ca fiind greutatea corporală măsurată (kg) împărțit la pătratul înălțimii măsurate (m²).

Mysimba este aprobat pentru utilizare la pacienții cu un indice de masă corporală inițial de 30 sau mai mare; de asemenea, poate fi administrat celor cu un indice de masă corporală cuprins între 27 și 30, dacă au afecțiuni suplimentare legate de greutatea corporală, de exemplu, tensiune arterială mare controlată (hipertensiune arterială), diabet zaharat de tip 2 sau valori mari ale lipidelor (grăsimilor) în sânge.

Tratamentul cu Mysimba poate fi întrerupt de către medicul dumneavoastră după 16 săptămâni dacă nu ați scăzut cu cel puțin 5 procente din greutatea corporală inițială. De asemenea, medicul dumneavoastră poate recomanda oprirea tratamentului dacă există motive de îngrijorare legate de creșterea tensiunii arteriale sau alte motive de îngrijorare privind siguranța sau tolerabilitatea cu acest medicament.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Mysimba

Nu luați Mysimba:

- dacă sunteți alergic la naltrexonă, la bupropionă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6)
- dacă aveți o tensiune arterială anormal de ridicată (hipertensiune arterială), care nu este controlată prin utilizarea unui medicament
- dacă aveți o afecțiune care cauzează convulsii (crize convulsive) sau ați suferit convulsii în trecut
- dacă aveți o tumoră la nivelul creierului
- dacă consumați mult, de obicei, însă ați încetat de curând să mai consumați alcool etilic sau intenționați să încetați să mai consumați în timp ce luați Mysimba
- dacă ați încetat de curând să luați sedative sau medicamente pentru tratamentul anxietății (în special benzodiazepine) sau intenționați să încetați să le mai luați în timp ce luați Mysimba
- dacă aveți sau ați avut în trecut o tulburare bipolară (schimbări extreme ale dispoziției)
- dacă utilizați orice alt medicament care conține bupropionă sau naltrexonă
- dacă aveți sau ați avut în trecut o tulburare de alimentație (de exemplu, bulimie sau anorexie nervoasă)
- dacă sunteți, în prezent, dependent de tratamentul cronic cu opioide sau agoniști de opioide (de exemplu, metadona), sau treceți printr-o perioadă acută de sevraj (acțiunile și simptomele unei persoane care oprește brusc un factor de dependență)
- dacă luați medicamente pentru depresie sau boala Parkinson, numite inhibitori de monoaminooxidază (MAO) sau ați luat astfel de medicamente în ultimele 14 zile
- dacă aveți o boală hepatică gravă
- dacă aveți o boală de rinichi în stadiu terminal.

Atenționări și precauții

Înainte să luați Mysimba, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Acest lucru este important deoarece unele afecțiuni cresc probabilitatea de a avea reacții adverse (vezi și pct. 4.4).

Dacă vă simțiți deprimat, vă gândiți la sinucidere, ați mai avut în trecut tentative de sinucidere, atacuri de panică sau orice alte probleme de sănătate mintală, trebuie să informați medicul dumneavoastră înainte de a lua acest medicament.

Convulsii (crize convulsive)

S-a constatat că Mysimba provoacă convulsii (crize convulsive) la cel mult 1 din 1.000 de pacienți (vezi punctul 4.4). Trebuie să informați medicul dumneavoastră înainte de a lua acest medicament:

- dacă ați avut o rană sau un traumatism grav la cap
- dacă consumați cu regularitate alcool etilic (vezi „Mysimba împreună cu alcool etilic”)
- dacă utilizați cu regularitate medicamente care vă ajută să dormiți (sedative)
- dacă, în prezent, sunteți dependent de cocaină sau alte produse stimulante
- dacă aveți diabet zaharat, pentru care utilizați insulină sau medicamente orale care pot cauza scăderea valorilor zahărului în sânge (hipoglicemie), sau
- dacă luați medicamente care pot crește riscul de convulsii (consultați „Mysimba împreună cu alte medicamente”)

Dacă aveți o criză convulsivă (criză convulsivă), trebuie să încetați imediat să luați Mysimba și să consultați un medic.

Trebuie să încetați imediat să luați Mysimba și să consultați medicul dumneavoastră dacă aveți orice simptome ale unei **reacții alergice**, cum sunt tumefierea gâtului, limbii, buzelor sau feței, dificultăți de înghițire sau respirație, amețeală, febră, erupții trecătoare pe piele, durere la nivelul articulațiilor sau mușchilor, mâncărimi sau papule apărute după ce ați luat acest medicament (vezi și pct. 4).

Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră în mod special dacă:

- aveți **hipertensiune arterială** înainte să luați Mysimba, deoarece se poate agrava. Vi se vor măsura tensiunea arterială și frecvența cardiacă înainte de a începe să luați Mysimba și pe

perioada cât luați acest medicament. Dacă aveți o creștere semnificativă a tensiunii arteriale sau frecvenței cardiace, este posibil să trebuiască să încetați să luați Mysimba.

- aveți **boală arterială coronariană** necontrolată (o boală cardiacă ce este cauzată de existența unui flux sanguin precar în vasele de sânge ale inimii), cu simptome cum este angina (caracterizată prin dureri în piept) sau un infarct miocardic recent
- aveți deja sau ați avut o problemă de sănătate care afectează circulația sângelui în creier (**boală cerebrovasculară**)
- aveți orice **probleme cu ficatul** înainte de a începe tratamentul cu Mysimba
- aveți orice **probleme cu rinichii** înainte de a începe tratamentul cu Mysimba
- aveți antecedente de **manie** (vă simțiți euforic sau supraexcitat, ceea ce cauzează un comportament neobișnuit).
- Dacă luați medicamente pentru **depresie**, administrarea acestor medicamente împreună cu Mysimba poate duce la sindromul serotoninergic, o afecțiune care poate pune viața în pericol (vezi „Mysimba împreună cu alte medicamente” la acest punct și punctul 4.)

Vârstnici

Dacă aveți vârsta de 65 ani sau peste, trebuie să luați Mysimba cu precauție. Mysimba nu este recomandată la persoanele cu vârsta peste 75 ani.

Copii și adolescenți

Nu au fost efectuate studii la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Prin urmare, Mysimba nu trebuie utilizat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Mysimba împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Nu luați Mysimba împreună cu:

- **Inhibitori de monoaminooxidază** (medicamente pentru tratamentul depresiei sau al bolii parkinson), cum sunt fenelzina, selegilina sau rasagilina. Trebuie să încetați să luați aceste medicamente cu cel puțin 14 zile înainte de a începe să luați Mysimba (consultați „Nu luați Mysimba”)
- **Opioide și medicamente care conțin opioide**, de exemplu, pentru tratamentul tusei și răcelii (cum sunt amestecurile ce conțin dextrometorfan sau codeină), dependența de opioide (cum este metadona), durerea (de exemplu, morfina și codeina), diareea (de exemplu, paregoric). Trebuie să încetați să luați orice medicamente de tip opioid cu cel puțin 7-10 zile înainte de a începe să luați Mysimba. Medicul dumneavoastră poate efectua un test de sânge pentru a se asigura, înainte de începerea tratamentului, că organismul dumneavoastră a eliminat aceste medicamente. Naltrexona blochează efectele opioidelor; dacă luați doze mai înalte de opioide pentru a depăși acest efect al naltrexonei, puteți suferi o intoxicație acută cu opioide, care poate pune viața în pericol. După ce încetați tratamentul cu Mysimba, este posibil să fiți mai sensibil la dozele scăzute de opioide (vezi „Nu luați Mysimba”).

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați oricare dintre următoarele medicamente, întrucât medicul dumneavoastră vă va monitoriza cu atenție pentru a detecta eventualele reacții adverse:

- Medicamente care pot, atunci când sunt utilizate singure sau împreună cu combinația naltrexonă/bupropionă, să crească **riscul de apariție a convulsiilor**, cum sunt:
 - medicamente pentru depresie și alte probleme de sănătate mintală
 - steroizi (cu excepția picăturilor, cremelor sau loțiunilor pentru probleme ale ochilor și pielii sau medicamentelor inhalatorii pentru tulburări ale respirației, cum este astmul)
 - medicamente utilizate pentru prevenirea malariei
 - chinolone (antibiotice, cum este ciprofloxacina, pentru tratarea infecțiilor)
 - tramadol (un medicament împotriva durerii, care aparține clasei opioidelor)
 - teofilină (utilizată la tratamentul astmului)
 - antihistaminice (medicamente pentru tratarea febrei fânului, mâncărimilor sau altor reacții de natură alergică) ce cauzează somnolență (cum este clorfeniramina)

- medicamente pentru scăderea valorilor zahărului în sânge (cum sunt insulina, sulfonilureele, cum sunt gliburidul sau glibenclamida, și meglitinidele, cum sunt nateglinida sau repaglinida)
- medicamente care vă ajută să dormiți (sedative, cum este diazepamul)
- Medicamente pentru tratarea **depresiei** (cum sunt amitriptilina, desipramina, imipramina, venlafaxina, paroxetina, fluoxetina, citalopramul, escitalopram) sau alte probleme de sănătate mintală (cum sunt risperidona, haloperidolul, tiordazina). Mysimba poate interacționa cu unele medicamente utilizate pentru tratarea depresiei și este posibil să aveți un așa-numit sindrom serotoninergic. Simptomele sunt modificări ale stării mentale (de exemplu, agitație, halucinații, comă) și alte efecte, cum sunt temperatură corporală peste 38 °C, creștere a ritmului bătăilor inimii, tensiune arterială instabilă și exagerare a reflexelor, rigiditate musculară, lipsa coordonării și/sau simptome gastro-intestinale (de exemplu greață, vărsături, diaree) (vezi pct. 4.)
- Unele medicamente utilizate pentru tratamentul **hipertensiunii arteriale** (beta-blocante, cum este metoprololul, și clonidina, un antihipertensiv cu acțiune la nivel central)
- Unele medicamente utilizate pentru tratamentul **ritmului cardiac neregulat** (cum sunt propafenona, flecainida)
- Unele medicamente utilizate pentru tratamentul **cancerului** (cum sunt ciclofosfamida, ifosfamida, tamoxifenul)
- Unele medicamente utilizate pentru tratamentul bolii **Parkinson** (cum sunt levodopa, amantadina sau orfenadrina)
- Ticlopidina sau clopidogrelul, utilizate, în principal, pentru tratamentul **bolii cardiace sau accidentului vascular cerebral**
- Medicamente utilizate pentru tratamentul **infecției cu HIV și al SIDA**, cum sunt efavirenzul și ritonavirul
- Medicamente utilizate pentru tratamentul **epilepsiei**, cum sunt valproatul, carbamazepina, fenitoina sau fenobarbitalul.

Medicul dumneavoastră vă va monitoriza cu atenție pentru a detecta eventualele reacții adverse și/sau ar putea fi necesar să ajusteze doza celorlalte medicamente sau a Mysimba.

Mysimba poate face ca alte medicamente să fie mai puțin eficiente atunci când sunt luate în același timp:

- **Dacă luați digoxină pentru inimă**

Dacă acest lucru este valabil pentru dumneavoastră, spuneți medicului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră poate lua în considerare ajustarea dozei de digoxină.

Mysimba împreună cu alcool etilic

Consumul excesiv de alcool etilic în timpul tratamentului cu Mysimba poate crește riscul de apariție a convulsiilor (crizelor convulsive), a tulburărilor mentale sau poate reduce toleranța la alcool etilic. Medicul dumneavoastră v-ar putea sugera să nu beți alcool etilic în timp ce luați Mysimba sau să încercați să beți cât mai puțin posibil. Dacă, în prezent, beți mult, nu încetați brusc să beți deoarece vă puteți expune riscului de a avea o criză convulsivă.

Sarcina și alăptarea

Mysimba nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, la femeile care intenționează să rămână gravide sau în timpul sarcinii.

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a conduce vehicule și de a folosi utilaje, deoarece Mysimba vă poate face să vă simțiți amețit și somnoros, ceea ce vă poate slăbi capacitatea de concentrare și reacție.

Nu conduceți vehicule, nu folosiți unelte sau utilaje și nu efectuați activități periculoase până când nu știți cum vă afectează acest medicament.

Dacă prezentați leșin, slăbiciune musculară sau crize în timpul tratamentului, nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje.

În cazul în care aveți îndoieli, adresați-vă medicului dumneavoastră, care ar putea lua în considerare întreruperea tratamentului, în funcție de situația dumneavoastră.

Mysimba conține lactoză (un tip de zahăr)

Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

3. Cum să luați Mysimba

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza inițială uzuală este de un comprimat (8 mg clorhidrat de naltrexonă/90 mg clorhidrat de bupropionă), o dată pe zi, dimineața. Doza va fi adaptată în mod treptat, după cum urmează:

- **Săptămâna 1:** un comprimat o dată pe zi, dimineața
- **Săptămâna 2:** două comprimate pe zi, unul dimineața și unul seara
- **Săptămâna 3:** trei comprimate pe zi, două dimineața și unul seara
- **Săptămâna 4 și ulterior:** patru comprimate pe zi, două dimineața și două seara

Doza zilnică maximă recomandată pentru Mysimba este de două comprimate de două ori pe zi. După 16 săptămâni de la inițierea tratamentului, și apoi în fiecare an, medicul dumneavoastră va evalua dacă trebuie să continuați să luați Mysimba.

Dacă aveți probleme cu **ficatul** sau **rinichii** sau dacă aveți **vârsta peste 65 de ani**, precum și în funcție de severitatea problemelor, medicul dumneavoastră ar putea să analizeze cu atenție dacă acest medicament este potrivit pentru dumneavoastră sau să vă recomande să luați o doză diferită și să vă monitorizeze mai atent pentru a detecta posibilele reacții adverse. Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă facă analize de sânge înainte de a iniția tratamentul cu Mysimba dacă aveți valori crescute ale zahărului în sânge (diabet zaharat) sau dacă aveți vârsta peste 65 ani, pentru a putea decide dacă este cazul să luați acest medicament sau dacă trebuie să luați o doză diferită.

Acest medicament se administrează pe cale orală. Înghițiți comprimatele întregi. Nu le tăiați, mestecați sau zdrobiți. Comprimatele trebuie luate, de preferință, împreună cu alimente.

Dacă luați mai mult Mysimba decât trebuie

Dacă luați prea multe comprimate, ați putea avea o probabilitate mai mare de a suferi o criză convulsivă sau alte reacții adverse similare cu cele descrise la punctul 4 de mai jos. **Fără întârziere**, contactați imediat medicul dumneavoastră sau departamentul de urgențe al celui mai apropiat spital.

Dacă uitați să luați Mysimba

Omiteți doza uitată și luați următoarea doză la ora obișnuită pentru aceasta. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să luați Mysimba

Este posibil să trebuiască să luați Mysimba timp de cel puțin 16 săptămâni pentru a obține efectul său complet. **Nu încetați să luați Mysimba fără a vă consulta mai întâi cu medicul dumneavoastră.**

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare din următoarele reacții adverse grave:

- **Gânduri suicidare și stare depresivă**
Frecvența acestor reacții adverse: tentative de sinucidere, comportament suicidar, gânduri suicidare și stare depresivă este necunoscută și nu poate fi estimată din datele disponibile la persoanele care utilizează Mysimba.
Au existat raportări de depresie, gânduri suicidare și tentative de sinucidere în timpul tratamentului cu Mysimba. Dacă aveți gânduri de a vă face rău sau alte gânduri îngrijorătoare sau dacă sunteți deprimat și observați că vă simțiți mai rău sau vă apar noi simptome, **adresați-vă medicului dumneavoastră sau mergeți la un spital imediat.**
- **Convulsii (crize convulsive):**
Rare – pot afecta cel mult 1 din 1.000 de persoane care iau Mysimba și care prezintă riscul de a avea o criză convulsivă.
Simptomele unei crize convulsive includ convulsii și, de obicei, pierderea cunoștinței. Cineva care a avut o criză convulsivă poate fi confuz după aceea și este posibil să nu își amintească ce s-a întâmplat. Apariția convulsiilor este mai probabilă dacă luați o cantitate prea mare de medicament, dacă luați anumite alte medicamente sau dacă prezentați un risc mai mare decât cel obișnuit de a avea convulsii (vezi punctul 2).
- **Eritem multiform și sindrom Stevens Johnson**
Cu frecvență necunoscută – frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile la persoanele care utilizează Mysimba.
Eritemul multiform este o afecțiune severă a pielii, care poate afecta gura și alte părți ale corpului, cu pete roșii, de obicei, însoțite de mâncărime, care încep de pe membre. Sindromul Stevens Johnson este o afecțiune rară a pielii, cu apariția severă de bășici și sângerări la nivelul buzelor, ochilor, gurii, nasului și organelor genitale.
- **Rabdomioliză**
Cu frecvență necunoscută – frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile la persoanele care utilizează Mysimba.
Rabdomioliza este o distrugere musculară anormală, care poate conduce la probleme cu rinichii. Simptomele includ crampe musculare, dureri de mușchi sau slăbiciune musculară severă.
- **Erupție de tip lupus pe piele sau agravarea simptomelor de lupus**
Cu frecvență necunoscută – frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile la persoanele care iau Mysimba. Lupusul este o tulburare a sistemului imunitar care afectează pielea și alte organe. Dacă manifestați exacerbări ale lupusului, erupții trecătoare pe piele sau leziuni (în special pe zonele expuse la soare) în timp ce luați Mysimba, contactați-vă imediat medicul, deoarece poate fi necesară oprirea tratamentului.
- **Sindromul serotoninergic** se poate manifesta sub forma unor modificări ale stării mentale (de exemplu, agitație, halucinații, comă) și alte efecte, cum sunt o temperatură a corpului de peste 38°C, creșterea ritmului cardiac, tensiune arterială instabilă și exagerarea reflexelor, rigiditatea musculară, lipsa de coordonare și/sau simptome gastrointestinale (de exemplu greață, vărsături, diaree), în timp ce administrați Mysimba împreună cu medicamente utilizate pentru tratarea depresiei (cum ar fi paroxetină, citalopram, escitalopram, fluoxetină și venlafaxină (vezi pct. 2.)
Necunoscut - frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile ale persoanelor care iau Mysimba)

Alte reacții adverse includ:

Reacții adverse **foarte frecvente** (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- senzație de rău (greață), stare de rău (vărsături)
- constipație
- dureri de cap

Reacții adverse **frecvente** (pot afecta cel mult 1 din 10 persoane):

- anxietate
- amețeală, senzație de amețeală sau învârtire (vertij)

- tremurături (tremor)
- dificultate de a dormi (aveți grijă să nu luați Mysimba aproape de ora de culcare)
- modificări ale simțului gustativ (disgeuzie), uscăciunea gurii
- dificultăți de concentrare
- senzație de oboseală (epuizare) și somnolență, moleșeală sau lipsă de energie (letargie)
- sunete în urechi (tinitus)
- bătăi rapide sau neregulate ale inimii
- bufeuri
- tensiune arterială crescută (uneori severă)
- durere în partea de sus a abdomenului
- durere la nivelul abdomenului
- transpirație în exces (hiperhidroză)
- erupții tranzitorii la nivelul pielii, mâncărimi (prurit)
- căderea părului (alopecie)
- iritabilitate
- stare de nervozitate

Reacții adverse **mai puțin frecvente** (pot afecta cel mult 1 din 100 persoane):

- papule (urticarie)
- hipersensibilitate
- vise anormale
- stare de nervozitate, senzație de desprindere de realitate, tensiune, agitație, schimbări de dispoziție
- tremurături ale capului sau ale unui membru superior, care se accentuează atunci când încercați să faceți un anumit lucru (tremor intenționat)
- tulburări de echilibru
- pierderea memoriei (amnezie)
- senzație de furnicături sau amorțire în mâini sau picioare
- rău de mișcare
- eructații
- disconfort abdominal
- indigestie
- inflamații ale vezicii biliare (colecistită)
- creșterea valorilor creatininei în sânge (indică pierderea funcției renale)
- creșterea valorilor enzimelor hepatice și ale bilirubinei, tulburări hepatice
- dificultate de a obține sau a menține o erecție
- stare anormală, slăbiciune (astenie)
- sete, senzație de căldură
- durere în piept
- creșterea apetitului pentru alimente, creștere în greutate

Reacții adverse **rare** (pot afecta cel mult 1 din 1000 persoane):

- un număr scăzut al anumitor globule albe sanguine (scăderea numărului de limfocite)
- scăderea hematocritului (indică scăderea volumului globulelor roșii sanguine)
- umflarea pleoapelor, feței, buzelor, limbii sau gâtului, ce poate cauza mari dificultăți de respirație (angioedem)
- pierdere excesivă de apă din organism (deshidratare)
- halucinații
- leșin, pierderea cunoștinței, stare aproape de leșin (pre-sincopă)
- convulsii
- pierderea de sânge proaspăt prin anus, de obicei, în scaun sau împreună cu acesta (hematochezie)
- trecerea unui organ sau a țesutului care înconjoară organul prin peretele cavității care îl conține în mod normal (hernie)
- dureri de dinți
- carii dentare
- durere în partea inferioară a abdomenului

- afectarea ficatului din cauza toxicității cauzate de medicamente
- durere de maxilar
- o tulburare caracterizată printr-o nevoie bruscă și imperioasă de a urina (micțiuni cu caracter urgent)
- ciclul menstrual neregulat, sângerare vaginală, uscăciunea vulvei și vaginului la femei
- extremități reci (mâini, picioare)

Reacții adverse **cu frecvență necunoscută** (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile):

- ganglioni umflați la nivelul gâtului, axilă și regiunilor inghinale (limfadenopatie)
- schimbări de dispoziție
- idei iraționale (iluzii)
- psihoză
- senzație de anxietate acută și debilitantă (atac de panică)
- pierderea dorinței sexuale
- stare de ostilitate
- suspiciune severă (paranoia)
- agresivitate
- tulburări de atenție
- coșmaruri
- confuzie, dezorientare
- tulburări de memorie
- stare de neliniște
- rigiditate musculară, mișcări necontrolate, probleme cu mersul sau coordonarea
- vedere încețoșată, durere oculară, iritație a ochilor, tumefiere la nivelul ochilor, secreții apoase la nivelul ochilor, creșterea sensibilității la lumină (fotofobie)
- durere la nivelul urechilor, disconfort la nivelul urechilor
- disconfort la nivelul nasului, congestie, scurgeri la nivelul nasului, strănut, tulburări ale sinusurilor
- dureri în gât, tulburări ale vocii, tuse, căscat
- hemoroizi, ulcer
- diaree
- eliminare de gaze în exces (flatulență)
- hepatită
- acnee
- durere în regiunea inghinală
- dureri de mușchi
- durere de articulații
- șurinare anormal de frecventă, durere la urinare
- frisoane
- energie crescută

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc uranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Mysimba

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe blister după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Mysimba

- **Substanțele active sunt** clorhidratul de naltrexonă și clorhidratul de bupropionă. Fiecare comprimat conține 8 miligrame de clorhidrat de naltrexonă, echivalent cu 7,2 miligrame de naltrexonă, și 90 miligrame de clorhidrat de bupropionă, echivalent cu 78 miligrame de bupropionă.
- **Celelalte componente (excipienți) sunt:**
Nucleul comprimatului: celuloză microcristalină, hidroxipropil celuloză, lactoză anhidră, lactoză monohidrat (consultați punctul 2 „Mysimba conține lactoză”), clorhidrat de cisteină, crospovidonă tip A, stearat de magneziu, hipromeloză, edetat disodic, dioxid de siliciu coloidal și lac de aluminiu indigo-carmin (E132). **Filmul comprimatului:** alcool polivinilic, dioxid de titan (E171), macrogol 3350, talc și lac de aluminiu indigo-carmin (E132).

Cum arată Mysimba și conținutul ambalajului

Mysimba comprimate cu eliberare prelungită sunt comprimate rotunde, biconvexe, de culoare albastră, având ștanțat textul „NB-890” pe una dintre fețe. **Mysimba** este disponibil în ambalaje conținând 28, 112 comprimate. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

MIAS Pharma Ltd
Suite 2 Stafford House, Strand Road, Portmarnock, Co. Dublin,
Irlanda

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

Belgique/België/Belgien

GOODLIFE Pharma SA/NV
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

Navamedic AB
Tel. 8025-3432

Deutschland

Orexigen Therapeutics Ireland Limited
Tel. +44 1223771222

Eesti

Lietuva

UAB „PharmaSwiss“
Tel. 880 033 407

Luxembourg/Luxemburg

GOODLIFE Pharma SA/NV
Tel. 800-2-3603

Magyarország

Bausch Health Magyarország Kft.
Tel: 06 8 010 9471

Malta

Orexigen Therapeutics Ireland Limited
Tel. +44 1223771222

Nederland

GOODLIFE
Tel. 0-800-022-8673

Norge

PharmaSwiss Eesti OÜ

Tel: 800 0100703

Ελλάδα

Bausch Health Hellas

Τηλ: 008001 612 2030 465

España

Orexigen Therapeutics Ireland Limited

Tel. +44 1223771222

France

Orexigen Therapeutics Ireland Limited

Tel. 0800-917765

Hrvatska

Orexigen Therapeutics Ireland Limited

Tel. +44 1223771222

Ireland

Consilient Health Limited

Tel. 1-800-902-210

Ísland

Navamedic AB

Tel. +45 89871665

Italia

Bruno Farmaceutici S.p.A.

Tel. 800-781-623

Κύπρος

M.S. Jacovides & Co Ltd

Tel: 800 90 819

Latvija

UAB „PharmaSwiss“

Tel: 800 05400

Liechtenstein

Orexigen Therapeutics Ireland Limited

Tel. +49 89121409178

Navamedic AB

Tel. 800-69-888

Österreich

Kwizda Pharma GmbH

Tel. 0800-298-403

Polska

Bausch Health Poland sp. z o.o.

Tel.: 00 800 112 47 68

Portugal

Laboratório Medinfar - Produtos Farmacêuticos, S.A.

Tel. 800-819-976

România

Orexigen Therapeutics Ireland Limited

Tel. +44 1223771222

Slovenija

Orexigen Therapeutics Ireland Limited

Tel. +44 1223771222

Slovenská republika

Bausch Health Slovakia s.r.o.

Tel: 0800 606 097

Suomi/Finland

Navamedic AB

Puh. 0800-912-717

Sverige

Navamedic AB

Tel. 0200-336-733

United Kingdom (Northern Ireland)

Orexigen Therapeutics Ireland Limited

Tel. 0800-051-6402

Acest prospect a fost revizuit în .

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu/>

Anexa IV

Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC cu privire la RPAS(-uri) pentru naltrexonă/bupropionă, concluziile științifice ale CHMP sunt următoarele:

Având în vedere datele disponibile din analizele cumulative, inclusiv cazurile cu o relație temporală rezonabilă și în vedere unui mecanism plauzibil de interacțiune farmacocinetică cu medicamente serotonergice, PRAC consideră că relația cauzală dintre administrarea naltrexonei/bupropionului și sindromul serotonergic este cel puțin o posibilitate rezonabilă.

În plus, pe baza datelor provenite din analizele cumulative, inclusiv în unele cazuri o relație temporală apropiată, PRAC consideră că există cel puțin o posibilitate rezonabilă pentru o asociere cauzală între administrarea naltrexonei/bupropionului și crizei hipertensive.

CHMP este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru naltrexonă/bupropionă, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conțin naltrexonă/bupropionă este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață.

Annex IV

**Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor
de punere pe piață**

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC cu privire la RPAS(-uri) pentru naltrexonă/bupropionă, concluziile științifice ale CHMP sunt următoarele:

Având în vedere datele disponibile privind riscul de atacuri de panică din cadrul unui studiu clinic și din raportările spontane, PRAC consideră că o relație cauzală între naltrexonă/bupropionă și atacurile de panică reprezintă cel puțin o posibilitate rezonabilă.

PRAC a concluzionat că informațiile referitoare la medicament pentru medicamentele care conțin naltrexonă/bupropionă trebuie modificate în consecință.

CHMP este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru naltrexonă/bupropionă, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conțin naltrexonă/bupropionă este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață.