

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον ταχύ προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Mysimba 8 mg/90 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 8 mg υδροχλωρικής ναλτρεξόνης, ισοδύναμα με 7,2 mg ναλτρεξόνης, και 90 mg υδροχλωρικής βουπροπιόνης, ισοδύναμα με 78 mg βουπροπιόνης.

Έκδοχο με γνωστές δράσεις:

Κάθε δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει 73,2 mg λακτόζης (βλ. παράγραφο 4.4).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης.

Γαλάζιο, αμφίκυρτο, στρογγυλό δισκίο διαμέτρου 12,0-12,2 mm που φέρει σφράγιση με την ένδειξη «NB-890» στη μία πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Mysimba ενδείκνυται ως συμπλήρωμα μιας δίαιτας μειωμένης πρόσληψης θερμίδων και μιας αυξημένης φυσικής δραστηριότητας για τη διαχείριση του βάρους σε ενήλικες ασθενείς (≥ 18 ετών) με αρχικό δείκτη μάζας σώματος (BMI)

- $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (παχύσαρκους), ή
- $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ έως $< 30 \text{ kg/m}^2$ (υπέρβαρους) παρουσία μιας ή περισσότερων σχετιζόμενων με το βάρος συννοσηροτήτων (π.χ. διαβήτη τύπου 2, δυσλιπιδαιμία ή ελεγχόμενης υπέρτασης).

Η θεραπεία με το Mysimba θα πρέπει να διακόπτεται μετά από 16 εβδομάδες, εάν οι ασθενείς δεν έχουν χάσει τουλάχιστον 5% του αρχικού σωματικού βάρους τους (βλ. παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Ενήλικες

Μετά την εκκίνηση της θεραπείας, η δόση θα πρέπει να αυξάνεται βαθμιαία εντός μιας περιόδου 4 εβδομάδων ως ακολούθως:

- Εβδομάδα 1: Ένα δισκίο το πρωί
- Εβδομάδα 2: Ένα δισκίο το πρωί και ένα δισκίο το βράδυ
- Εβδομάδα 3: Δύο δισκία το πρωί και ένα δισκίο το βράδυ
- Εβδομάδα 4 και στη συνέχεια: Δύο δισκία το πρωί και δύο δισκία το βράδυ

Η μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση Mysimba είναι δύο δισκία λαμβανόμενα δύο φορές την ημέρα για συνολική δόση 32 mg υδροχλωρικής ναλτρεξόνης και 360 mg υδροχλωρικής βουπροπιόνης. Η ανάγκη συνεχιζόμενης θεραπείας θα πρέπει να αξιολογείται μετά από 16 εβδομάδες (βλ. παράγραφο 4.1) και να επαναξιολογείται ετησίως.

Εάν παραλειφθεί μία δόση, οι ασθενείς δεν θα πρέπει να πάρουν επιπλέον δόση, αλλά να πάρουν τη συνταγογραφημένη επόμενη δόση, τη συνηθισμένη ώρα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι ασθενείς (άνω των 65 ετών)

Ο συνδυασμός ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών και δεν συνιστάται σε ασθενείς ηλικίας άνω των 75 ετών (βλ. παραγράφους 4.4, 4.8 και 5.2).

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Ο συνδυασμός ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης αντενδείκνυται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία τελικού σταδίου (βλ. παράγραφο 4.3). Σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, η μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση για τη ναλτρεξόνη/βουπροπιόνη είναι δύο δισκία (ένα δισκίο το πρωί και ένα δισκίο το βράδυ) (βλ. παραγράφους 4.4, 4.8 και 5.2). Δεν είναι απαραίτητη μείωση της δόσης σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία. Σε περίπτωση ατόμων με αυξημένη επικινδυνότητα για νεφρική ανεπάρκεια, και ιδιαίτερα ατόμων με διαβήτη ή ηλικιωμένων, θα πρέπει, πριν την εκκίνηση της θεραπείας με συνδυασμό ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης, να αξιολογείται ο εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR).

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Ο συνδυασμός ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης αντενδείκνυται σε ασθενείς με βαριά ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2). Ο συνδυασμός ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης δεν συνιστάται σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Συνεπώς, ο συνδυασμός ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση. Τα δισκία θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με λίγο νερό. Τα δισκία θα πρέπει κατά προτίμηση να λαμβάνονται με τροφή (βλ. παράγραφο 5.2). Τα δισκία δεν θα πρέπει να κόβονται, να μασιούνται ή να θρυμματίζονται.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαίσθησία στη(στις) δραστική(ές) ουσία(ες) ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Ασθενείς με μη ελεγχόμενη υπέρταση (βλ. παράγραφο 4.4)
- Ασθενείς με τρέχουσα παροξυσμική διαταραχή ή ιστορικό παροξυσμών (βλ. παράγραφο 4.4)
- Ασθενείς με γνωστό όγκο του κεντρικού νευρικού συστήματος
- Ασθενείς που βρίσκονται σε οξεία στέρωση οιοπνεύματος ή βενζοδιαζεπινών
- Ασθενείς με ιστορικό διπολικής διαταραχής
- Ασθενείς που λαμβάνουν οποιαδήποτε ταυτόχρονη θεραπεία που περιέχει βουπροπιόνη ή ναλτρεξόνη
- Ασθενείς με τρέχουσα ή προηγούμενη διάγνωση βουλιμίας ή νευρικής ανορεξίας
- Ασθενείς που είναι επί του παρόντος εξαρτημένοι από χρόνια οπιοειδή (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5) ή αγωνιστές των οπιοειδών (π.χ. μεθαδόνη) ή ασθενείς που βρίσκονται σε οξεία στέρωση οπιοειδών

- Ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη χορήγηση αναστολέων της μονοαμινοξειδάσης (ΜΑΟ). Θα πρέπει να μεσολαβούν τουλάχιστον 14 ημέρες μεταξύ της διακοπής των αναστολέων της ΜΑΟ και της εκκίνησης θεραπείας με συνδυασμό ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης (βλ. παράγραφο 4.5)
- Ασθενείς με βαριά ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2)
- Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2)

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η ασφάλεια και η ανεκτικότητα του συνδυασμού ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης θα πρέπει να αξιολογείται τακτικά.

Η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται, εάν υπάρχουν ανησυχίες σχετικά με την ασφάλεια της συνεχιζόμενης θεραπείας ή το πόσο καλά γίνεται ανεκτή, συμπεριλαμβανομένων ανησυχιών αναφορικά με αυξημένη αρτηριακή πίεση (βλ. παράγραφο 4.8).

Αυτοκτονία και αυτοκτονική συμπεριφορά

Ο συνδυασμός ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης περιέχει βουπροπιόνη. Η βουπροπιόνη ενδείκνυται για τη θεραπεία της κατάθλιψης σε ορισμένες χώρες. Μια μεταανάλυση ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο κλινικών δοκιμών αντικαταθλιπτικών φαρμάκων σε ενήλικες ασθενείς με ψυχιατρικές διαταραχές, κατέδειξε αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονικής συμπεριφοράς με αντικαταθλιπτικά σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε άτομα ηλικίας κάτω των 25 ετών.

Παρότι, σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές με τον συνδυασμό ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης για τη θεραπεία της παχυσαρκίας σε ενήλικους ασθενείς, δεν αναφέρθηκαν αυτοκτονίες ή απόπειρες αυτοκτονίας σε μελέτες διάρκειας έως και 56 εβδομάδων με συνδυασμό ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης, συμβάντα αυτοκτονικότητας (συμπεριλαμβανομένου του αυτοκτονικού ιδεασμού) έχουν αναφερθεί σε άτομα όλων των ηλικιών που λάμβαναν θεραπεία με συνδυασμό ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης μετά την κυκλοφορία.

Η φαρμακευτική θεραπεία με συνδυασμό ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης πρέπει να συνοδεύεται από στενή επίβλεψη των ασθενών και ιδιαιτέρως εκείνων που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο, κυρίως κατά την πρώιμη θεραπεία και έπειτα από μεταβολές στη δόση. Οι ασθενείς (και οι φροντιστές τους) πρέπει να ειδοποιούνται σχετικά με την ανάγκη παρακολούθησης για την εμφάνιση οποιασδήποτε κλινικής επιδείνωσης, αυτοκτονικής συμπεριφοράς ή σκέψεων και ασυνήθιστων αλλαγών στη συμπεριφορά και να αναζητούν αμέσως ιατρική συμβουλή, σε περίπτωση που εμφανιστούν αυτά τα συμπτώματα.

Κρίσεις

Η βουπροπιόνη συσχετίζεται με δοσοεξαρτώμενη επικινδυνότητα για κρίσεις, με τη βουπροπιόνη παρατεταμένης αποδέσμευσης (SR) 300 mg να επάγει εκτιμώμενη συχνότητα εμφάνισης κρίσεων 0,1%. Οι συγκεντρώσεις της βουπροπιόνης και των μεταβολιτών της στο πλάσμα μετά από χορήγηση μονής δόσης 180 mg βουπροπιόνης με τη μορφή δισκίων συνδυασμού ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης είναι συγκρίσιμες με συγκεντρώσεις που παρατηρούνται μετά από χορήγηση μονής δόσης βουπροπιόνης SR 150 mg. Ωστόσο, δεν έχει διεξαχθεί καμία μελέτη η οποία να προσδιόρισε τις συγκεντρώσεις της βουπροπιόνης και των μεταβολιτών της βουπροπιόνης μετά από επανειλημμένη χορήγηση δισκίων συνδυασμού ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης σε σύγκριση με δισκία βουπροπιόνης SR. Καθώς δεν είναι γνωστό εάν η επικινδυνότητα για κρίσεις με τη βουπροπιόνη σχετίζεται με τη βουπροπιόνη ή με έναν μεταβολίτη της βουπροπιόνης και δεν υπάρχουν δεδομένα που να καταδεικνύουν τη συγκρισιμότητα των συγκεντρώσεων στο πλάσμα με επανειλημμένη χορήγηση, υπάρχει αβεβαιότητα σχετικά με το εάν η χορήγηση επαναλαμβανόμενων δόσεων συνδυασμού ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης ενδέχεται να συσχετίζεται με παρόμοιο ποσοστό κρίσεων όπως η βουπροπιόνη SR 300 mg. Η συχνότητα εμφάνισης κρίσεων σε συμμετέχοντες που λάμβαναν συνδυασμό ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης σε κλινικές δοκιμές ήταν κατά προσέγγιση 0,06% (2/3239 συμμετέχοντες) έναντι 0,0% (0/1515 συμμετέχοντες) με το εικονικό φάρμακο. Αυτή η συχνότητα εμφάνισης κρίσεων, όπως και η συχνότητα εμφάνισης κρίσεων σε άτομα που λάμβαναν συνδυασμό ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης σε μια μεγάλη δοκιμή καρδιαγγειακών εκβάσεων (CVOT), δεν ήταν

υψηλότερη από τη συχνότητα εμφάνισης κρίσεων με τη βουπροπιόνη ως μονοθεραπεία σε εγκεκριμένες δόσεις.

Η επικινδυνότητα για κρίσεις σχετίζεται επίσης με παράγοντες του ασθενή, με κλινικές καταστάσεις και με συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα, τα οποία πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά την επιλογή των ασθενών στους οποίους θα χορηγηθεί συνδυασμός ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης. Ο συνδυασμός ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης θα πρέπει να διακόπτεται και να μην επανεκκινείται σε ασθενείς που παρουσιάζουν κρίση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το φαρμακευτικό προϊόν. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή, όταν συνταγογραφείται ο συνδυασμός ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης σε ασθενείς με προδιαθεσικούς παράγοντες που ενδέχεται να αυξήσουν την επικινδυνότητα για κρίση, συμπεριλαμβανομένων των ακόλουθων:

- ιστορικό τραύματος της κεφαλής
- υπερβολική χρήση οινοπνεύματος ή εθισμός στην κοκαΐνη ή σε διεγερτικά
- καθώς η θεραπεία με τον συνδυασμό ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης ενδέχεται να έχει ως αποτέλεσμα μειωμένη γλυκόζη σε ασθενείς με διαβήτη, η δόση ινσουλίνης και/ή άλλων από στόματος φαρμακευτικών προϊόντων για τον διαβήτη θα πρέπει να αξιολογείται, προκειμένου να ελαχιστοποιείται η επικινδυνότητα για υπογλυκαιμία, η οποία θα μπορούσε να προδιαθέσει τους ασθενείς για κρίση
- συγχορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων που μπορούν να μειώσουν τον ουδό των κρίσεων, συμπεριλαμβανομένων των αντιψυχωσικών, των αντικαταθλιπτικών, των ανθελονοσιακών, της τραμαδόλης, της θεοφυλλίνης, των συστηματικών στεροειδών, των κινολονών και των κατασταλτικών αντισταμινικών.

Ο συνδυασμός ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης αντενδείκνυται σε ασθενείς με όγκο του κεντρικού νευρικού συστήματος, βαριά ηπατική δυσλειτουργία, τρέχουσα ή παλαιότερη διάγνωση βουλιμίας ή νευρικής ανορεξίας ή ασθενείς σε στέρηση κατασταλτικών (βλ. παράγραφο 4.3).

Η κατανάλωση οινοπνεύματος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με συνδυασμό ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης θα πρέπει να ελαχιστοποιείται ή να αποφεύγεται.

Ασθενείς που λαμβάνουν οπιοειδή αναλγητικά

Ο συνδυασμός ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς που λαμβάνουν χρόνια θεραπεία με οπιοειδή (βλ. παράγραφο 4.3). Εάν απαιτείται χρόνια θεραπεία με οπιοειδή, η θεραπεία με συνδυασμό ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης πρέπει να σταματάει. Σε ασθενείς που απαιτούν διαλείπουσα θεραπεία με οπιοειδή, η θεραπεία με συνδυασμό ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης πρέπει να διακόπτεται προσωρινά και η δόση των οπιοειδών δεν θα πρέπει να αυξάνεται πέραν της συνήθους δόσης. Κατά τη διάρκεια των κλινικών δοκιμών με τον συνδυασμό ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης, η χρήση συγχορηγούμενων οπιοειδών ή παρόμοιων με τα οπιοειδή φαρμακευτικών προϊόντων, συμπεριλαμβανομένων των αναλγητικών και των αντιβηχικών, αποκλείστηκε. Ωστόσο, κατά προσέγγιση 12% των συμμετεχόντων έλαβαν συγχορηγούμενο οπιοειδές ή παρόμοιο με τα οπιοειδή φαρμακευτικό προϊόν κατά τη διάρκεια της συμμετοχής τους σε κλινικές μελέτες του συνδυασμού ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης, η πλειοψηφία των οποίων συνέχισε τη θεραπεία της μελέτης χωρίς διακοπή της δόσης ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης, χωρίς δυσμενείς συνέπειες.

Προσπάθεια υπερνίκησης του αποκλεισμού: Η προσπάθεια να υπερνικηθεί τυχόν αποκλεισμός των οπιοειδών από τη ναλτρεξόνη μέσω χορήγησης υψηλών ποσοτήτων εξωγενών οπιοειδών είναι πολύ επικίνδυνη και ενδέχεται να οδηγήσει σε θανατηφόρα υπερδοσολογία ή σε δηλητηρίαση από οπιοειδή που θέτει τη ζωή σε κίνδυνο (π.χ. αναπνευστικό αποκλεισμό, κυκλοφοριακή κατάρρευση). Οι ασθενείς θα πρέπει να γνωρίζουν ότι ενδέχεται να είναι περισσότερο ευαίσθητοι σε χαμηλότερες δόσεις οπιοειδών μετά τη διακοπή της θεραπείας με συνδυασμό ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης.

Αλλεργικές αντιδράσεις

Σε κλινικές δοκιμές με βουπροπιόνη έχουν αναφερθεί αναφυλακτοειδείς/αναφυλακτικές αντιδράσεις χαρακτηριζόμενες από συμπτώματα όπως κνησμό, κνίδωση, αγγειοοίδημα και δύσπνοια που απαιτήσαν ιατρική θεραπεία. Επιπρόσθετα, υπήρξαν μετά την κυκλοφορία του προϊόντος σπάνιες αυθόρμητες αναφορές πολύμορφου ερυθήματος, συνδρόμου Stevens-Johnson και αναφυλακτικής καταπληξίας συσχετιζόμενης με τη βουπροπιόνη. Ο ασθενής θα πρέπει να σταματήσει τη λήψη του

συνδυασμού ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης και να συμβουλευτεί έναν γιατρό, εάν παρουσιάσει αλλεργικές ή αναφυλακτοειδείς/αναφυλακτικές αντιδράσεις (π.χ. δερματικό εξάνθημα, κνησμό, κνίδωση, θωρακικό άλγος, οίδημα ή δύσπνοια) κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Σε συσχέτιση με τη βουπροπιόνη, έχουν αναφερθεί αρθραλγία, μυαλγία και πυρεξία με εξάνθημα και άλλα συμπτώματα υποδηλωτικά καθυστερημένης υπερευαισθησίας. Αυτά τα συμπτώματα ενδέχεται να ομοιάζουν με ορονοσία. Οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευονται να ειδοποιούν τον συνταγογραφούντα ιατρό, εάν παρουσιάσουν αυτά τα συμπτώματα. Εάν υφίσταται υποψία ορονοσίας, ο συνδυασμός ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης θα πρέπει να διακόπτεται.

Αύξηση της αρτηριακής πίεσης

Σε κλινικές δοκιμές Φάσης 3 με τον συνδυασμό ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης, παρατηρήθηκαν πρώιμες, παροδικές αυξήσεις της συστολικής και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης από την τιμή αναφοράς κατά έως και 1 mmHg. Σε μια δοκιμή καρδιαγγειακών εκβάσεων (CVOT) σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακού επεισοδίου, παρατηρήθηκαν επίσης μέσες αυξήσεις από την τιμή αναφοράς στη συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση της τάξης του 1 mmHg σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Στην κλινική πράξη με άλλα προϊόντα που περιέχουν βουπροπιόνη, έχει αναφερθεί υπέρταση, σε μερικές περιπτώσεις βαριά και απαιτούσα οξεία θεραπεία.

Η αρτηριακή πίεση και ο σφυγμός θα πρέπει να μετρούνται πριν από την εκκίνηση της θεραπείας με τον συνδυασμό ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης και θα πρέπει να αξιολογούνται σε τακτά χρονικά διαστήματα σε συμφωνία με τη συνήθη κλινική πρακτική. Εάν οι ασθενείς αντιμετωπίσουν κλινικά σχετικές και παρατεταμένες αυξήσεις της αρτηριακής πίεσης ή της συχνότητας του σφυγμού ως αποτέλεσμα της θεραπείας με τον συνδυασμό ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης, αυτή θα πρέπει να διακοπεί.

Ο συνδυασμός ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ελεγχόμενη υπέρταση και δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με μη ελεγχόμενη υπέρταση (βλ. παράγραφο 4.3).

Καρδιαγγειακή νόσος

Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία που να τεκμηριώνει την ασφάλεια του συνδυασμού ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης σε ασθενείς με πρόσφατο ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου, ασταθούς καρδιακής νόσου ή συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας τάξης III ή IV κατά NYHA. Ο συνδυασμός ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ενεργή στεφανιαία νόσο (π.χ. συνεχιζόμενη στηθάγχη ή πρόσφατο ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου) ή ιστορικό εγκεφαλικής αγγειακής νόσου.

Ηπατοτοξικότητα

Σε ολοκληρωμένες κλινικές μελέτες με τον συνδυασμό ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης, στις οποίες οι ημερήσιες δόσεις υδροχλωρικής ναλτρεξόνης κυμαίνονταν από 16 mg έως 48 mg, αναφέρθηκε φαρμακοεπαγόμενη ηπατική βλάβη (DILI). Υπήρξαν επίσης περιστατικά αυξημένων ηπατικών ενζύμων από αναφορές μετά την κυκλοφορία. Ο ασθενής με υποψία DILI θα πρέπει να σταματήσει να λαμβάνει ναλτρεξόνη /βουπροπιόνη.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Οι κλινικές μελέτες με τον συνδυασμό ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης δεν συμπεριέλαβαν επαρκείς αριθμούς ασθενών ηλικίας 65 ετών και άνω, ώστε να προσδιοριστεί το εάν ανταποκρίνονται διαφορετικά από τους νεότερους ασθενείς. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς ενδέχεται να είναι πιο ευαίσθητοι σε ανεπιθύμητες ενέργειες του συνδυασμού ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης από το κεντρικό νευρικό σύστημα. Για τη ναλτρεξόνη και τη βουπροπιόνη είναι γνωστό ότι απεκκρίνονται ουσιαστικά από τους νεφρούς και η επικινδυνότητα για ανεπιθύμητες ενέργειες του συνδυασμού ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης ενδέχεται να είναι υψηλότερη σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία, μια κατάσταση που είναι συχνότερη στους ηλικιωμένους ασθενείς. Για τους λόγους αυτούς, ο συνδυασμός ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών και δεν συνιστάται σε ασθενείς ηλικίας άνω των 75 ετών.

Νεφρική δυσλειτουργία

Ο συνδυασμός ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης δεν έχει αξιολογηθεί εκτενώς σε άτομα με νεφρική ανεπάρκεια. Ο συνδυασμός ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης αντενδείκνυται σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου. Σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, η μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση για τον συνδυασμό ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης θα πρέπει να μειωθεί, καθώς αυτοί οι ασθενείς ενδέχεται να έχουν υψηλότερες συγκεντρώσεις φαρμάκου που θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε αύξηση των ανεπιθύμητων αντιδράσεων (βλ. παραγράφους 4.2, 4.8 και 5.2). Σε περίπτωση ατόμων με αυξημένη επικινδυνότητα για νεφρική ανεπάρκεια, και ιδιαίτερα ατόμων με διαβήτη ή ηλικιωμένων, θα πρέπει πριν την εκκίνηση της θεραπείας με συνδυασμό ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης να αξιολογείται ο εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR).

Ηπατική δυσλειτουργία

Ο συνδυασμός ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης δεν έχει αξιολογηθεί σε άτομα με ηπατική δυσλειτουργία. Ο συνδυασμός ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης αντενδείκνυται σε ασθενείς με βαριά ηπατική δυσλειτουργία και δεν συνιστάται σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2, 4.8 και 5.2).

Νευροψυχιατρικά συμπτώματα και ενεργοποίηση μανίας

Έχει αναφερθεί ενεργοποίηση μανίας και υπομανίας σε ασθενείς με διαταραχές της διάθεσης που λάμβαναν άλλα παρόμοια φαρμακευτικά προϊόντα για μείζονα καταθλιπτική διαταραχή. Δεν αναφέρθηκε ενεργοποίηση μανίας ή υπομανίας σε κλινικές δοκιμές που εκτίμησαν τις δράσεις του συνδυασμού ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης σε παχύσαρκα άτομα και οι οποίες απέκλεισαν άτομα που λάμβαναν αντικαταθλιπτικά. Ο συνδυασμός ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό μανίας.

Δεδομένα σε ζώα υποδεικνύουν δυναμικό κατάχρησης της βουπροπιόνης. Ωστόσο, μελέτες σχετικά με τη δυνατότητα κατάχρησης στον άνθρωπο και η εκτεταμένη κλινική εμπειρία καταδεικνύουν ότι η βουπροπιόνη έχει χαμηλό δυναμικό κατάχρησης.

Λακτόζη

Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, έλλειψη λακτάσης Lapp ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (ΜΑΟ)

Καθώς οι αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης Α και Β επίσης ενισχύουν τα κατεχολαμινεργικά μονοπάτια, με διαφορετικό μηχανισμό από ό,τι η βουπροπιόνη, ο συνδυασμός ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης δεν πρέπει να χρησιμοποιείται μαζί με αναστολείς της ΜΑΟ (βλ. παράγραφο 4.3).

Οπιοειδή αναλγητικά

Ο συνδυασμός ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης αντενδείκνυται σε ασθενείς οι οποίοι είναι κατά το τρέχον διάστημα εξαρτημένοι από χρόνια οπιοειδή ή από θεραπεία με αγωνιστές των οπιοειδών (π.χ. μεθαδόνη) ή ασθενείς που βρίσκονται σε οξεία στέρηση οπιοειδών (βλ. παράγραφο 4.3). Λόγω της ανταγωνιστικής δράσης της ναλτρεξόνης στον υποδοχέα των οπιοειδών, οι ασθενείς που λαμβάνουν τον συνδυασμό ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης ενδέχεται να μην ωφεληθούν από τη θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν οπιοειδή, όπως θεραπείες έναντι του βήχα και του κρυολογήματος, αντιδιαρροϊκά παρασκευάσματα και οπιοειδή αναλγητικά. Σε ασθενείς που απαιτούν διαλείπουσα θεραπεία με οπιοειδή, η θεραπεία με συνδυασμό ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης πρέπει να διακόπτεται προσωρινά και η δόση των οπιοειδών δεν θα πρέπει να αυξάνεται πέραν της συνήθους δόσης (βλ. παράγραφο 4.4). Εάν απαιτείται χρόνια θεραπεία με οπιοειδή, η θεραπεία με συνδυασμό ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης πρέπει να σταματάει. Ο συνδυασμός ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης μπορεί να χρησιμοποιηθεί με προσοχή, αφού έχει σταματήσει η χρόνια χρήση οπιοειδών για 7 έως 10 ημέρες, προκειμένου να αποφευχθεί η επιτάχυνση της στέρησης.

Φάρμακα που μεταβολίζονται από τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450 (CYP)

Η βουπροπιόνη μεταβολίζεται προς τον κύριο ενεργό μεταβολίτη της, την υδροξυβουπροπιόνη, κυρίως από το κυτόχρωμα P450 CYP2B6. Ως εκ τούτου, υφίσταται δυνατότητα αλληλεπίδρασης, όταν χορηγείται με φαρμακευτικά προϊόντα που επάγουν ή αναστέλλουν το CYP2B6. Παρόλο που δεν μεταβολίζεται από το ισοένζυμο CYP2D6, η βουπροπιόνη και ο κύριος μεταβολίτης της, υδροξυβουπροπιόνη, αναστέλλουν το μονοπάτι του CYP2D6 και υφίσταται η δυνατότητα επίδρασης σε φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το CYP2D6.

Υποστρώματα του CYP2D6

Σε μια κλινική δοκιμή, ο συνδυασμός ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης (32 mg υδροχλωρικής ναλτρεξόνης /360 mg υδροχλωρικής βουπροπιόνης την ημέρα) συγχωρηγήθηκε με μια δόση 50 mg μετοπρολόλης (ενός υποστρώματος του CYP2D6). Ο συνδυασμός ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης αύξησε την AUC και τη C_{max} της μετοπρολόλης κατά περίπου 4 και 2 φορές αντίστοιχα σε σύγκριση με όταν η μετοπρολόλη χορηγείται μόνη της. Παρόμοιες κλινικές αλληλεπιδράσεις φαρμάκων, που έχουν ως αποτέλεσμα αυξημένη φαρμακοκινητική έκθεση των υποστρωμάτων του CYP2D6 έχει επίσης παρατηρηθεί με τη βουπροπιόνη ως μόνο φαρμακευτικό προϊόν με τη δεσιπραμίνη και τη βενλαφαξίνη.

Η συγχωρήγηση της βουπροπιόνης με φάρμακα που μεταβολίζονται από το ισοένζυμο CYP2D6, συμπεριλαμβανομένων ορισμένων αντικαταθλιπτικών (SSRI και πολλών τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών, π.χ. της δεσιπραμίνης, της ιμιπραμίνης, της παροξετίνης), αντιψυχωσικών (π.χ. της αλοπεριδόλης, της ρισπεριδόνης και της θειοριδαζίνης), β-αποκλειστών (π.χ. της μετοπρολόλης) και αντιαρρυθμικών τύπου 1C (π.χ. της προπαφαινόνης και της φλεκαϊνίδης), θα πρέπει να προσεγγίζεται με προσοχή και θα πρέπει να εκκινείται στο κάτω όριο του εύρους δόσης του συγχωρηγούμενου φαρμακευτικού προϊόντος. Παρόλο που η σιταλοπράμη δεν μεταβολίζεται πρωτευόντως από το CYP2D6, σε μία μελέτη, η βουπροπιόνη αύξησε τη C_{max} και την AUC της σιταλοπράμης κατά 30% και 40% αντίστοιχα. Φάρμακα που απαιτούν μεταβολική ενεργοποίηση από το CYP2D6 προκειμένου να είναι αποτελεσματικά (π.χ. ταμοξιφαίνη) ενδέχεται να έχουν μειωμένη αποτελεσματικότητα, όταν χορηγούνται ταυτόχρονα με αναστολείς του CYP2D6, όπως είναι η βουπροπιόνη. Εάν ο συνδυασμός ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης προστεθεί στο θεραπευτικό σχήμα ενός ασθενή που λαμβάνει ήδη ένα φάρμακο που μεταβολίζεται από το CYP2D6, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο ανάγκης μείωσης της δόσης του αρχικού φαρμακευτικού προϊόντος, ειδικά για τα ταυτόχρονα χορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα με στενό θεραπευτικό δείκτη. Όταν είναι εφικτό, θα πρέπει να εξετάζεται η δυνατότητα παρακολούθησης των θεραπευτικών συγκεντρώσεων του φαρμάκου για φαρμακευτικά προϊόντα με στενό θεραπευτικό δείκτη, όπως τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά.

Επαγωγείς, αναστολείς και υποστρώματα του CYP2B6

Η βουπροπιόνη μεταβολίζεται προς τον κύριο ενεργό μεταβολίτη της, υδροξυβουπροπιόνη, κυρίως από το ισοένζυμο CYP2B6. Υφίσταται η δυνατότητα φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης μεταξύ του συνδυασμού ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης και φαρμάκων που επάγουν ή αποτελούν υποστρώματα του ισοενζύμου CYP2B6.

Καθώς η βουπροπιόνη μεταβολίζεται εκτενώς, συνιστάται προσοχή όταν ο συνδυασμός ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης συγχωρηγείται με φαρμακευτικά προϊόντα για τα οποία είναι γνωστό ότι επάγουν το CYP2B6 (π.χ. καρβαμαζεπίνη, φαινοτοΐνη, ριτοναβίρη, εφαβιρένζη), καθώς αυτά ενδέχεται να επηρεάσουν την κλινική αποτελεσματικότητα του συνδυασμού ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης. Σε μια σειρά μελετών σε υγιείς εθελοντές, η χορήγηση ριτοναβίρης (100 mg δύο φορές την ημέρα ή 600 mg δύο φορές την ημέρα) ή ριτοναβίρης 100 mg συν λοπιναβίρη 400 mg δύο φορές την ημέρα μείωσε την έκθεση στη βουπροπιόνη και στους κύριους μεταβολίτες της με δοσοεξαρτώμενο τρόπο κατά 20 έως 80%. Παρόμοια, η χορήγηση εφαβιρένζης 600 mg μία φορά την ημέρα για δύο εβδομάδες μείωσε την έκθεση σε βουπροπιόνη κατά περίπου 55% σε υγιείς εθελοντές.

Η συγχωρήγηση φαρμακευτικών προϊόντων που ενδέχεται να αναστέλλουν το μεταβολισμό της βουπροπιόνης μέσω του ισοενζύμου CYP2B6 (π.χ. υποστρώματα του CYP2B6: κυκλοφωσφαμίδη, ιφωσφαμίδη και αναστολείς του CYP2B6: ορφαιναδρίνη, τικλοπιδίνη, κλοπιδογρέλη), ενδέχεται να

έχει ως αποτέλεσμα αυξημένα επίπεδα βουπροπιόνης στο πλάσμα και χαμηλότερα επίπεδα του δραστικού μεταβολίτη, υδροξυβουπροπιόνης. Οι κλινικές συνέπειες της αναστολής του μεταβολισμού της βουπροπιόνης μέσω του ενζύμου CYP2B6 και οι επακόλουθες μεταβολές του λόγου βουπροπιόνης προς υδροξυβουπροπιόνη δεν είναι έως τώρα γνωστές, αλλά θα μπορούσε δυνητικά να οδηγήσει σε μειωμένη αποτελεσματικότητα του συνδυασμού ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης.

Υποστρώματα του OCT2

Η βουπροπιόνη και οι μεταβολίτες της αναστέλλουν ανταγωνιστικά το OCT2 στη βασεοπλευρική μεμβράνη του νεφρικού σωληναρίου που είναι υπεύθυνο για την έκκριση κρεατινίνης, με τρόπο παρόμοιο με το υπόστρωμα του OCT2, σιμετιδίνη. Συνεπώς ήπιες αυξήσεις στην κρεατινίνη που παρατηρούνται μετά από μακροχρόνια θεραπεία με ναλτρεξόνη/βουπροπιόνη οφείλονται πιθανώς στην αναστολή του OCT2 και δεν υποδεικνύουν αλλαγές στην κάθαρση κρεατινίνης. Η χρήση του συνδυασμού ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης με άλλα υποστρώματα του OCT2 (π.χ. μεφορμίνη) σε κλινικές δοκιμές δεν υπέδειξε ανάγκη προσαρμογής της δόσης ή άλλων μέτρων προφύλαξης.

Άλλες αλληλεπιδράσεις

Παρόλο που τα κλινικά δεδομένα δεν εντοπίζουν φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση μεταξύ της βουπροπιόνης και του οινόπνευματος, έχουν υπάρξει σπάνιες αναφορές ανεπιθύμητων ψυχιατρικών συμβαμάτων ή μειωμένης ανοχής στο οινόπνευμα σε ασθενείς που κατανάλωσαν οινόπνευμα κατά τη διάρκεια θεραπείας με βουπροπιόνη. Δεν υπάρχουν γνωστές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ της ναλτρεξόνης και του οινόπνευματος. Η κατανάλωση οινόπνευματος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με συνδυασμό ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης θα πρέπει να ελαχιστοποιείται ή να αποφεύγεται.

Θα πρέπει να δίνεται προσοχή, όταν συνταγογραφείται ο συνδυασμός ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης σε ασθενείς με προδιαθεσικούς παράγοντες που ενδέχεται να αυξήσουν την επικινδυνότητα για κρίση, συμπεριλαμβανομένων των ακόλουθων:

- καθώς η θεραπεία με τον συνδυασμό ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης ενδέχεται να έχει ως αποτέλεσμα μειωμένη γλυκόζη σε ασθενείς με διαβήτη, η δόση ινσουλίνης και/ή άλλων από στόματος φαρμακευτικών προϊόντων για τον διαβήτη θα πρέπει να αξιολογείται, προκειμένου να ελαχιστοποιείται η επικινδυνότητα για υπογλυκαιμία, η οποία θα μπορούσε να προδιαθέσει τους ασθενείς για κρίση
- συγχρόνηση φαρμακευτικών προϊόντων που μπορούν να μειώσουν τον ουδό των κρίσεων, συμπεριλαμβανομένων των αντιψυχωσικών, των αντικαταθλιπτικών, των ανθελονοσιακών, της τραμαδόλης, της θεοφυλλίνης, των συστηματικών στεροειδών, των κινολονών και των κατασταλτικών αντισταμινικών.

Ο συνδυασμός ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης αντενδείκνυται σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης, βουπροπιόνη ή ναλτρεξόνη, ασθενείς που βρίσκονται σε οξεία στέρωση οινόπνευματος ή βενζοδιαζεπινών, ασθενείς που είναι κατά το τρέχον διάστημα εξαρτημένοι από χρόνια οπιοειδή ή αγωνιστές των οπιοειδών (βλ. παράγραφο 4.3).

Η χορήγηση συνδυασμού ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα είτε λεβοντόπα είτε αμανταδίνη θα πρέπει να πραγματοποιείται με προσοχή. Περιορισμένα κλινικά δεδομένα υποδεικνύουν αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών (π.χ. ναυτίας, έμετου και νευροψυχιατρικών ανεπιθύμητων ενεργειών – βλ. παράγραφο 4.8) σε ασθενείς που λάμβαναν βουπροπιόνη ταυτόχρονα είτε με λεβοντόπα είτε με αμανταδίνη.

Η χορήγηση του συνδυασμού ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης με αναστολείς ή επαγωγείς των UGT 1A2 και 2B7 θα πρέπει να πραγματοποιείται με προσοχή, καθώς αυτοί ενδέχεται να τροποποιήσουν την έκθεση σε ναλτρεξόνη.

Ο συνδυασμός ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης δεν έχει μελετηθεί σε συνδυασμό με α-αδρενεργικούς αποκλειστές ή κλονιδίνη.

Καθώς η βουπροπιόνη μεταβολίζεται εκτενώς, συνιστάται προσοχή όταν ο συνδυασμός ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης συγχωρηγείται με φαρμακευτικά προϊόντα για τα οποία είναι γνωστό ότι

αναστέλλουν τον μεταβολισμό (π.χ. βαλπροϊκό), καθώς αυτά ενδέχεται να επηρεάσουν την κλινική του αποτελεσματικότητα και ασφάλεια.

Ο συνδυασμός ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης θα πρέπει κατά προτίμηση να λαμβάνεται με τροφή, καθώς είναι γνωστό ότι οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα τόσο της ναλτρεξόνης όσο και της βουπροπιόνης αυξάνονται με την τροφή και τα δεδομένα ασφάλειας και αποτελεσματικότητας από κλινικές δοκιμές βασίζονται σε χορήγηση με τροφή.

4.6 Γονιμότητα, κήση και γαλουχία

Εγκυμοσύνη

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα δεδομένα από τη χρήση του συνδυασμού ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης στις έγκυες γυναίκες. Ο συνδυασμός δεν έχει δοκιμαστεί σε μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας. Μελέτες με τη ναλτρεξόνη σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Μελέτες με τη βουπροπιόνη σε ζώα δεν καταδεικνύουν σαφείς ενδείξεις βλάβης της αναπαραγωγής. Ο δυνητικός κίνδυνος για τους ανθρώπους δεν είναι γνωστός.

Ο συνδυασμός ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή σε γυναίκες που επιδιώκουν εγκυμοσύνη.

Θηλασμός

Η ναλτρεξόνη και η βουπροπιόνη και οι μεταβολίτες τους απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα.

Καθώς υπάρχουν περιορισμένες πληροφορίες σχετικά με τη συστηματική έκθεση στη ναλτρεξόνη και στη βουπροπιόνη στα θηλάζοντα βρέφη/νεογέννητα, δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος για τα νεογέννητα/βρέφη. Ο συνδυασμός ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη γονιμότητα από τη συνδυασμένη χρήση ναλτρεξόνης και βουπροπιόνης. Σε μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας δεν παρατηρήθηκε επίδραση στη γονιμότητα με τη βουπροπιόνη. Όταν χορηγήθηκε από στόματος σε επίμυες, η ναλτρεξόνη προκάλεσε σημαντική αύξηση του ποσοστού ψευδοκνήσεων και μείωση του ποσοστού κυήσεων σε δόση περίπου 30πλάσια της δόσης ναλτρεξόνης που παρέχεται από τον συνδυασμό ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης. Η σχετικότητα αυτών των παρατηρήσεων για τη γονιμότητα του ανθρώπου δεν είναι γνωστή (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Ο συνδυασμός ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Κατά την οδήγηση οχημάτων και τον χειρισμό μηχανών, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι ενδέχεται να παρουσιαστεί ζάλη κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Η ασφάλεια του συνδυασμού ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης εκτιμήθηκε σε πέντε διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες σε 4.754 υπέρβαρα ή παχύσαρκα άτομα (3.239 συμμετέχοντες έλαβαν τον συνδυασμό ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης και 1.515 συμμετέχοντες έλαβαν εικονικό φάρμακο) για μια περίοδο θεραπείας έως και 56 εβδομάδων.

Σε κλινικές μελέτες, το 23,8% των συμμετεχόντων που λάμβαναν τον συνδυασμό ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης και το 11,9% των συμμετεχόντων που λάμβαναν εικονικό φάρμακο διέκοψαν τη θεραπεία εξαιτίας ενός ανεπιθύμητου συμβάντος. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες του συνδυασμού ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης είναι η ναυτία, η δυσκοιλιότητα, ο έμετος, η ζάλη και η ξηροστομία. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή με τον συνδυασμό ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης ήταν η ναυτία, η κεφαλαλγία, η ζάλη και ο έμετος.

Πινακοποιημένη περίληψη ανεπιθύμητων ενεργειών

Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν με τον συνδυασμό σταθερής δόσης

Το προφίλ ασφαλείας του συνδυασμού ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης (NB) που παρουσιάζεται παρακάτω βασίζεται σε κλινικές μελέτες που διεξήχθησαν με τον συνδυασμό σταθερής δόσης (ανεπιθύμητες ενέργειες με συχνότητα εμφάνισης τουλάχιστον 0,1% και διπλάσια αυτής με το εικονικό φάρμακο). Ο παρακάτω κατάλογος παρέχει επίσης πληροφορίες σχετικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες των μεμονωμένων συστατικών ναλτρεξόνης (N) και βουπροπιόνης (B), όπως προσδιορίζονται στις αντίστοιχες εγκεκριμένες ΠΧΠ.

Οι συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών κατατάσσονται σύμφωνα με τα ακόλουθα: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 1.

Ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί σε άτομα που λάμβαναν συνδυασμό ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης, ναλτρεξόνη ή βουπροπιόνη.

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια (φαρμακευτικό προϊόν*)
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Όχι συχνές	Στοματικός έρπης (N), δερματοφυτίαση πελμάτων (N)
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Συχνές	Μειωμένος αριθμός λεμφοκυττάρων (NB)
	Όχι συχνές	Λεμφαδενοπάθεια (N)
	Σπάνιες	Ιδιοπαθής θρομβοκυτταροπενική πορφύρα (N)
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος**	Συχνές	Αντιδράσεις υπερευαισθησίας όπως κνίδωση (B)
	Όχι συχνές	Κνίδωση (NB)
	Πολύ σπάνιες	Αγγειοοίδημα (NB), Βαρύτερες αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένου του αγγειοοιδήματος, της δύσπνοιας/βρογχόσπασμου και της αναφυλακτικής καταπληξίας. Αρθραλγία, μυαλγία και πυρεξία έχουν επίσης αναφερθεί σε συσχέτιση με εξάνθημα και άλλα συμπτώματα που υποδεικνύουν καθυστερημένη υπερευαισθησία. Αυτά τα συμπτώματα ενδέχεται να ομοιάζουν με ορονοσία. (B)
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Συχνές	Μειωμένη όρεξη (N)
	Όχι συχνές	Αφυδάτωση (NB), ανορεξία (B)
	Σπάνιες	Διαταραχές της γλυκόζης του αίματος (B)
Ψυχιατρικές διαταραχές	Πολύ συχνές	Άγχος (N), αϋπνία (N, B)
	Συχνές	Ευερεθιστότητα (N), συναισθηματικές διαταραχές (N), κατάθλιψη (B), άγχος (B)
	Όχι συχνές	Μη φυσιολογικά όνειρα (NB, N) ^a , νευρική κατάσταση (NB, N) ^a , διάσχιση (αίσθηση του ασθενή ότι «είναι στον κόσμο του») (NB), ένταση (NB), διέγερση (NB, N, B) ^a , μεταπτώσεις της διάθεσης (NB), κατάσταση σύγχυσης (N), κατάθλιψη (N), παραισθήσεις (N), παράνοια (N), αποπροσανατολισμός (N), εφιάλτης (N), διαταραχή της γενετήσιας ορμής (N), σύγχυση (B)
	Σπάνιες	Ευερεθιστότητα (B), αυτοκτονικός ιδεασμός (N), απόπειρα αυτοκτονίας (N), εχθρικήτητα (B), παραισθήσεις (B), αποπροσωποποίηση (B), μη φυσιολογικά όνειρα, συμπεριλαμβανομένων εφιαλτών (B)
	Πολύ σπάνιες	Παραληρηματικές ιδέες (B), παρανοϊκός ιδεασμός (B), ανησυχία (B), επιθετικότητα (B)
	Μη γνωστές	Αυτοκτονικός ιδεασμός και αυτοκτονική συμπεριφορά (B) ^{****} , ψύχωση (B), Άγχος (NB), Παραισθήσεις (NB), Αϋπνία (NB), Ευερεθιστότητα (NB)
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές	Κεφαλαλγία (N), ανησυχία (N)
	Συχνές	Ζάλη (NB, N, B) ^a , τρόμος (NB, N, B) ^a , δυσγευσία (NB), διαταραχή της προσοχής (NB), λήθαργος (NB), διαταραχή της συγκέντρωσης (B), κεφαλαλγία (B), διαταραχές της γεύσης (B)
	Όχι συχνές	Τρόμος σκοπού (NB), διαταραχή της ισορροπίας (NB), αμνησία (NB), νοητική βλάβη (NB), προσυγκοπή (NB), υπνηλία (N)
	Σπάνιες	Δυστονία (B), αταξία (B), παρκινσονισμός (B), αδυναμία συντονισμού (B), δυσλειτουργία της μνήμης (B), παραισθησία (B), συγκοπή (B), κρίσεις (B) ^{***}
	Μη γνωστές	Κεφαλαλγία (NB)
Οφθαλμικές διαταραχές	Συχνές	Αυξημένη επιφορά (N)

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια (φαρμακευτικό προϊόν*)
	Όχι συχνές	Θάμπος όρασης (N), οφθαλμικός ερεθισμός (N), οίδημα του οφθαλμού (N), οφθαλμικό άλγος ή ασθενωπία (N), φωτοφοβία (N), διαταραχές της όρασης (B)
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Συχνές	Εμβοές (NB, N, B) ^a , ίλιγγος (NB, N) ^a
	Όχι συχνές	Νόσος των ταξιδιωτών (NB), ωταλγία (N), δυσφορία του ωτός (N)
Καρδιακές διαταραχές	Συχνές	Αίσθημα παλμών (NB, N, B) ^a , ηλεκτροκαρδιογραφικές μεταβολές (N)
	Όχι συχνές	Ταχυκαρδία (NB, N, B) ^a
Αγγειακές διαταραχές	Συχνές	Έξαψη (NB)
	Όχι συχνές	Διακύμανση της αρτηριακής πίεσης (N), αυξημένη αρτηριακή πίεση (μερικές φορές βαριά) (B), ερύθημα (N, B)
	Σπάνιες	Αγγειοδιαστολή (B), ορθοστατική υπόταση (B)
	Μη γνωστές	Υπέρταση (NB)
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Συχνές	Θωρακικό άλγος (N)
	Όχι συχνές	Ρινική συμφόρηση (N), ρινική δυσφορία (N), ρινόρροια (N), παρμόζ (N), στοματοφαρυγγικό άλγος (N), αυξημένα πτύελα (N), διαταραχή των ρινικών κόλπων (N), δύσπνοια (N), δυσφωνία (N), βήχας (N), χασμουρητό (N)
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνές	Κοιλιακό άλγος (N), ναυτία (NB, N) ^a , δυσκοιλιότητα (NB, N, B) ^a , έμετος (NB, N) ^a
	Συχνές	Ξηροστομία (NB, N, B) ^a , οδονταλγία (NB) ^β , άλγος εντοπιζόμενο στην άνω κοιλία (NB), διάρροια (N), γαστρεντερική διαταραχή συμπεριλαμβανομένης ναυτίας και έμετων (B), κοιλιακό άλγος (B)
	Όχι συχνές	Άλγος εντοπιζόμενο στην κάτω κοιλία (NB), ερυγή (NB) Οίδημα των χειλέων (NB), τερηδόνα (NB) ^β , αιματοχεσία (NB) Κήλη (NB), μετεωρισμός (N), αιμορροΐδες (N), έλκος (N)
	Μη γνωστές	Κοιλιακή ενόχληση (NB), Δυσπεψία (NB)
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Όχι συχνές	Χολοκυστίτιδα (NB), ηπατική διαταραχή (N), αυξημένη χολερυθρίνη του αίματος (N), ηπατίτιδα (N), αυξημένα ηπατικά ένζυμα (NB)
	Σπάνιες	Ίκτερος (B), ηπατίτιδα (B)
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές	Υπερίδρωση (NB), κνησμός (NB, N, B) ^a , αλωπεκία (NB, N) ^a , εξάνθημα (N, B), εφίδρωση (B)
	Όχι συχνές	Ακμή (N), σημηματόρροια (N)
	Σπάνιες	Πολύμορφο ερύθημα και σύνδρομο Stevens-Johnson (B), παρόξυνση της ψωρίασης (B)
	Μη γνωστές	Εξάνθημα (NB)
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πολύ συχνές	Αρθραλγία (N), μυαλγία (N)
	Όχι συχνές	Προβολή μεσοσπονδυλίου δίσκου (NB), άλγος σιαγόνας (NB), άλγος βουβωνικής χώρας (N)
	Σπάνιες	Μυϊκές δεσμιδώσεις (B)
	Πολύ σπάνιες	Ραβδομυόλυση (N)
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Όχι συχνές	Επιτακτική ανάγκη για ούρηση (NB), πολλακισουρία (N), δυσουρία (N)
	Σπάνιες	Συχνότητα ούρησης και/ή επίσχεση (B)
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Συχνές	Καθυστερημένη εκσπερμάτιση (N)
	Όχι συχνές	Ακανόνιστη εμμηνορροσία (NB), κολπική αιμορραγία (NB), στυτική δυσλειτουργία (NB, N) ^a , αιδιοκολπική ξηρότητα (NB)
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Συχνές	Αίσθηση έντασης (NB), αυξημένη ενέργεια (N), ρίγη (N), πυρεξία (B), υπερίδρωση (N)

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια (φαρμακευτικό προϊόν*)
	Όχι συχνές	Μη φυσιολογική αίσθηση (NB), εξασθένηση (NB, N, B) ^α , δίψα (NB, N) ^α , έξαψη (NB, N) ^α , αυξημένη όρεξη (N), αύξηση βάρους (N), πυρεξία (N), περιφερική ψυχρότητα (N), άλγος (N), θωρακικό άλγος (B)
	Μη γνωστές	Κόπωση (NB)
Παρακλινικές εξετάσεις	Όχι συχνές	Αυξημένη κρεατινίνη του αίματος (NB), μειωμένος αιματοκρίτης (NB)

* N = ναλτρεξόνη, B = βουπροπιόνη, NB = ναλτρεξόνη/βουπροπιόνη

** Η υπερευαισθησία ενδέχεται να εκδηλωθεί ως δερματικές αντιδράσεις. Βλ. «Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος» και «Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού».

*** Η συχνότητα εμφάνισης κρίσεων είναι περίπου 0,1% (1/1.000). Ο πιο συνηθισμένος τύπος κρίσεων είναι οι γενικευμένες τονικοκλονικές κρίσεις, ένας τύπος κρίσεων που μπορεί να μερικές φορές να καταλήξει σε μετακριτική σύγχυση ή δυσλειτουργία της μνήμης (βλ. παράγραφο 4.4).

**** Περιπτώσεις αυτοκτονικού ιδεασμού και αυτοκτονική συμπεριφορά έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με βουπροπιόνη (βλ. παράγραφο 4.4).

^α Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρατίθενται στην κατηγορία συχνότητας NB, εάν παρατηρήθηκαν με τον συνδυασμό NB και με ένα ή και με τα δύο μεμονωμένα συστατικά.

^β Παρόλο που δεν πληρούν τα κριτήρια για να συμπεριληφθούν σε αυτόν τον πίνακα, η οδονταλγία και η τερηδόνα παρατίθενται με βάση το υποσύνολο των ασθενών με ξηροστομία, στο οποίο παρατηρήθηκε υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης οδονταλγίας και τερηδόνας σε συμμετέχοντες που λάμβαναν NB έναντι του εικονικού φαρμάκου.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Κρίσεις: Η συχνότητα εμφάνισης κρίσης με τον συνδυασμό ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης κατά τη διάρκεια ενός κλινικού προγράμματος ήταν 0,06% (2/3239 άτομα). Μεταξύ των συμμετεχόντων της ομάδας που λάμβανε συνδυασμό ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης, παρατηρήθηκαν και οι δύο περιπτώσεις κρίσεων θεωρήθηκαν σοβαρές και οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4). Δεν υπήρξαν περιπτώσεις κρίσεων στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Ανεπιθύμητες ενέργειες από το γαστρεντερικό σύστημα: Η μεγάλη πλειονότητα των συμμετεχόντων που λάμβαναν συνδυασμό ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης και αντιμετώπισαν ναυτία, ανέφερε το συμβάν εντός 4 εβδομάδων από την αρχή της θεραπείας. Τα συμβάντα ήταν γενικά αυτοπεριοριζόμενα. Η πλειονότητα των συμβάντων υποχώρησε εντός 4 εβδομάδων και σχεδόν όλα έως την εβδομάδα 24. Παρόμοια, η πλειονότητα των συμβάντων δυσκοιλιότητας σε συμμετέχοντες που λάμβαναν συνδυασμό ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια της φάσης βαθμιαίας αύξησης της δόσης. Ο χρόνος έως την υποχώρηση της δυσκοιλιότητας ήταν παρόμοιος μεταξύ των συμμετεχόντων που λάμβαναν συνδυασμό ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης και των συμμετεχόντων που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Κατά προσέγγιση, οι μισοί συμμετέχοντες που λάμβαναν συνδυασμό ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης και παρουσίασαν έμετους ανέφερε για πρώτη φορά το συμβάν κατά τη διάρκεια της φάσης βαθμιαίας αύξησης της δόσης. Ο χρόνος έως την υποχώρηση των έμετων ήταν τυπικά μικρός (εντός μίας εβδομάδας) και σχεδόν όλα τα συμβάντα υποχώρησαν εντός 4 εβδομάδων. Η συχνότητα εμφάνισης αυτών των συχνών ανεπιθύμητων ενεργειών από το γαστρεντερικό στον συνδυασμό ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης έναντι του εικονικού φαρμάκου ήταν ως εξής: ναυτία (31,8% έναντι 6,7%), δυσκοιλιότητα (18,1% έναντι 7,2%) και έμετος (9,9% έναντι 2,9%). Η συχνότητα εμφάνισης βαριάς ναυτίας, βαριάς δυσκοιλιότητας και βαρέος έμετου ήταν χαμηλή, αλλά ήταν υψηλότερη στους συμμετέχοντες που λάμβαναν συνδυασμό ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης σε σύγκριση με τους συμμετέχοντες που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (βαριά ναυτία: συνδυασμός ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης 1,9%, εικονικό φάρμακο < 0,1%, βαριά δυσκοιλιότητα: συνδυασμός ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης 0,6%, εικονικό φάρμακο 0,1%, βαρύς έμετος: συνδυασμός ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης 0,7%, εικονικό φάρμακο 0,3%). Κανένα συμβάν ναυτίας, δυσκοιλιότητας ή έμετου δεν θεωρήθηκε σοβαρό.

Άλλες συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες: Η πλειοψηφία των συμμετεχόντων που έλαβαν τον συνδυασμό ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης και ανέφεραν ζάλη, κεφαλαλγία, αϋπνία ή ξηροστομία ανέφεραν για πρώτη φορά αυτά τα συμβάντα κατά τη διάρκεια της φάσης βαθμιαίας αύξησης της δόσης. Η

ξηροστομία μπορεί να συσχετίζεται με οδονταλγία και τερηδόνα. Στο υποσύνολο των ασθενών με ξηροστομία, παρατηρήθηκε υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης οδονταλγίας και τερηδόνας σε συμμετέχοντες που λάμβαναν συνδυασμό ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης σε σύγκριση με τους συμμετέχοντες που λάμβαναν το εικονικό φάρμακο. Η συχνότητα εμφάνισης βαριάς κεφαλαλγίας, βαριάς ζάλης και βαριάς αϋπνίας ήταν χαμηλή, αλλά ήταν υψηλότερη στους συμμετέχοντες που λάμβαναν συνδυασμό ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης σε σύγκριση με τους συμμετέχοντες που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (βαριά κεφαλαλγία: συνδυασμός ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης 1,1%, εικονικό φάρμακο 0,3%, βαριά ζάλη: συνδυασμός ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης 0,6%, εικονικό φάρμακο 0,2%, βαριά αϋπνία: συνδυασμός ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης 0,4%, εικονικό φάρμακο < 0,1%). Κανένα συμβάν ζάλης, ξηροστομίας, κεφαλαλγίας ή αϋπνίας σε άτομα που λάμβαναν θεραπεία με τον συνδυασμό ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης δεν θεωρήθηκε σοβαρό.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς ενδέχεται να είναι πιο ευαίσθητοι σε μερικές ανεπιθύμητες ενέργειες του συνδυασμού ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης που σχετίζονται με το κεντρικό νευρικό σύστημα (κυρίως ζάλη και τρόμο). Υπάρχει αυξημένη συχνότητα εμφάνισης διαταραχών του γαστρεντερικού στις κατηγορίες μεγαλύτερης ηλικίας. Τα συχνά συμβάματα που οδήγησαν σε διακοπή μεταξύ των ηλικιωμένων ήταν ναυτία, έμετος, ζάλη, δυσκοιλιότητα.

Διαβήτης τύπου 2

Οι ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 που έλαβαν θεραπεία με συνδυασμό ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης επέδειξαν υψηλότερη συχνότητα ανεπιθύμητων συμβάντων από το γαστρεντερικό, κυρίως ναυτία, έμετο και διάρροια, από ό,τι οι συμμετέχοντες χωρίς διαβήτη. Οι ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 ενδέχεται να είναι περισσότερο επιρρεπείς σε αυτά τα συμβάντα λόγω ταυτόχρονης χρήσης φαρμακευτικών προϊόντων (π.χ. μετορμίνη) ή ενδέχεται να είναι πιο πιθανό να έχουν υποκείμενες διαταραχές του γαστρεντερικού (π.χ. γαστροπάρεση) που προδιαθέτουν σε γαστρεντερικά συμπτώματα.

Νεφρική δυσλειτουργία

Οι ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία είχαν υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων συμβάντων που σχετίζονταν με το γαστρεντερικό και το κεντρικό νευρικό σύστημα και, συνεπώς, αυτοί οι ασθενείς είχαν γενικά χαμηλότερη ανοχή στον συνδυασμό ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης σε συνολική ημερήσια δόση 32 mg ναλτρεξόνης / 360 mg βουπροπιόνης, που θεωρείται ότι οφείλεται σε υψηλότερες συγκεντρώσεις ενεργών μεταβολιτών στο πλάσμα. Οι τύποι συμβάντων ανοχής ήταν παρόμοιοι με τα συμβάματα που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.2).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Εμπειρία με υπερδοσολογία στον άνθρωπο

Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία υπερδοσολογίας με τη συνδυασμένη χρήση βουπροπιόνης και ναλτρεξόνης. Η μέγιστη ημερήσια δόση συνδυασμένης χρήσης βουπροπιόνης και ναλτρεξόνης που χορηγήθηκε σε κλινικές δοκιμές περιείχε 50 mg υδροχλωρικής ναλτρεξόνης και 400 mg υδροχλωρικής βουπροπιόνης. Οι πιο σοβαρές κλινικές επιπτώσεις της υπερδοσολογίας κατά τη συνδυασμένη χρήση βουπροπιόνης και ναλτρεξόνης είναι πιθανότερο να σχετίζονται με τη βουπροπιόνη.

Βουπροπιόνη

Έχει αναφερθεί οξεία κατάποση δόσεων που υπερβαίνουν το 10πλάσιο της μέγιστης θεραπευτικής δόσης βουπροπιόνης (ισοδύναμο κατά προσέγγιση με υπέρβαση του 8πλάσιου της συνιστώμενης

ημερήσιας δόσης του συνδυασμού ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης). Κρίση αναφέρθηκε σε περίπου το ένα τρίτο αυτών των περιστατικών υπερδοσολογίας. Άλλες σοβαρές αντιδράσεις που έχουν αναφερθεί με υπερδοσολογία βουπροπιόνης χορηγούμενης μόνης συμπεριλάμβαναν παραισθήσεις, απώλεια της συνείδησης, κολπική ταχυκαρδία και μεταβολές του ΗΚΓ, όπως διαταραχές της αγωγιμότητας (συμπεριλαμβανομένης της παράτασης του διαστήματος QRS) ή αρρυθμίες. Πυρεξία, μυϊκή ακαμψία, ραβδομύωση, υπόταση, εμβρονησία, κόμα και αναπνευστική ανεπάρκεια έχουν αναφερθεί κυρίως σε περιπτώσεις στις οποίες η βουπροπιόνη αποτελούσε μέρος υπερδοσολογίας πολλαπλών φαρμάκων.

Παρόλο που οι περισσότεροι ασθενείς ανάρρωσαν χωρίς επιπλοκές, έχουν αναφερθεί θάνατοι συσχετιζόμενοι με υπερδοσολογία βουπροπιόνης χορηγούμενης μόνης σε ασθενείς που κατάπιαν υψηλές δόσεις του φαρμάκου.

Ναλτρεξόνη

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με την υπερδοσολογία μονοθεραπείας ναλτρεξόνης στον άνθρωπο. Σε μια μελέτη, οι συμμετέχοντες έλαβαν 800 mg υδροχλωρικής ναλτρεξόνης ημερησίως (ισοδύναμα με το 25πλάσιο της συνιστώμενης ημερήσιας δόσης του συνδυασμού ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης) για έως και μία εβδομάδα, χωρίς να παρουσιάσουν σημεία τοξικότητας.

Διαχείριση της υπερδοσολογίας

Θα πρέπει να διασφαλίζεται επαρκής αεραγωγός, οξυγόνωση και αερισμός. Θα πρέπει να παρακολουθείται ο καρδιακός ρυθμός και τα ζωτικά σημεία. Συνιστάται επίσης ΗΕΓ για τις πρώτες 48 ώρες μετά την κατάποση. Συνιστώνται επίσης υποστηρικτικά και συμπτωματικά μέτρα. Δεν συνιστάται η πρόκληση έμετου.

Θα πρέπει να χορηγείται ενεργός άνθρακας. Δεν υπάρχει εμπειρία με τη χρήση εξαναγκασμένης διούρησης, διύλισης, αιμοπροσρόφησης ή αφαιμαξομετάγγισης στη διαχείριση υπερδοσολογίας από τη συνδυασμένη χρήση βουπροπιόνης και ναλτρεξόνης. Δεν είναι γνωστά ειδικά αντίδοτα για τη συνδυασμένη χρήση βουπροπιόνης και ναλτρεξόνης.

Λόγω της σχετιζόμενης με τη δόση επικινδυνότητας για κρίσεις με τη βουπροπιόνη, θα πρέπει, μετά από υποψία υπερδοσολογίας με τον συνδυασμό ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης, να εξετάζεται το ενδεχόμενο εισαγωγής σε νοσοκομείο. Με βάση μελέτες σε ζώα, συνιστάται οι κρίσεις να αντιμετωπίζονται με ενδοφλέβια χορήγηση βενζοδιαζεπίνης και άλλα υποστηρικτικά μέτρα, κατάλληλα για την περίπτωση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: A08AA Κεντρικώς δρώντα προϊόντα κατά της παχυσαρκίας,
Κωδικός ATC: A08AA62 βουπροπιόνη και ναλτρεξόνη.

Μηχανισμός δράσης και φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Οι ακριβείς νευροχημικές δράσεις καταστολής της όρεξης του συνδυασμού ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης δεν είναι πλήρως κατανοητές. Το φαρμακευτικό προϊόν έχει δύο συστατικά: τη ναλτρεξόνη, έναν ανταγωνιστή των μ-οπιοειδών, και τη βουπροπιόνη, έναν ασθενή αναστολέα της νευρικής επαναπρόσληψης της ντοπαμίνης και της νορεπινεφρίνης. Αυτά τα συστατικά επηρεάζουν δύο κύριες περιοχές του εγκεφάλου, ειδικότερα, τον τοξοειδή πυρήνα του υποθαλάμου και το μεσομεταιχμιακό ντοπαμινεργικό σύστημα ανταμοιβής.

Στον τοξοειδή πυρήνα του υποθαλάμου, η βουπροπιόνη διεγείρει τους νευρώνες της προοπιομελανοκορτίνης (POMC) που απελευθερώνουν α-μελανοκυτταροτρόπο ορμόνη (α-MSH), η οποία με τη σειρά της δεσμεύεται και διεγείρει τους υποδοχείς μελανοκορτίνης 4 (MC4-R). Κατά την απελευθέρωση α-MSH, οι νευρώνες POMC απελευθερώνουν ταυτόχρονα β-ενδορφίνη, έναν ενδογενή αγωνιστή των υποδοχέων των μ-οπιοειδών. Η πρόδραση της β-ενδορφίνης στους υποδοχείς μ-οπιοειδών στους νευρώνες POMC διαμεσολαβεί σε έναν βρόχο αρνητικής ανάδρασης στους νευρώνες

POMC, οδηγώντας σε μείωση της απελευθέρωσης α-MSH. Έχει προταθεί ότι ο αποκλεισμός αυτού του ανασταλτικού βρόχου ανάδρασης με ναλτρεξόνη διευκολύνει μια ισχυρότερη και μεγαλύτερη διάρκειας ενεργοποίηση των νευρώνων POMC, ενισχύοντας κατ' αυτόν τον τρόπο τις επιδράσεις της βουπροπιόνης στο ισοζύγιο ενέργειας. Προκλινικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η ναλτρεξόνη και η βουπροπιόνη ενδέχεται να έχουν υπερπροσθετικές δράσεις σε αυτή την περιοχή για τη μείωση της πρόσληψης τροφής, όταν χορηγούνται μαζί.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Τα αποτελέσματα του συνδυασμού ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης στην απώλεια βάρους, στη διατήρηση του βάρους, στην περιφέρεια μέσης, στη σύνθεση του σώματος, στους σχετιζόμενους με την παχυσαρκία δείκτες για καρδιαγγειακές και μεταβολικές παραμέτρους και στις αξιολογήσεις που αναφέρθηκαν από τους ασθενείς εξετάστηκαν σε διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές φάσης 2 και φάσης 3 για την παχυσαρκία (περιοχή BMI 27 – 45 kg/m²) με διάρκειες μελέτης 16 έως 56 εβδομάδων, με τυχαιοποίηση σε υδροχλωρική ναλτρεξόνη (16 έως 50 mg/ημέρα) και/ή υδροχλωρική βουπροπιόνη (300 έως 400 mg/ημέρα) ή εικονικό φάρμακο.

Επίδραση στην απώλεια βάρους και στη διατήρηση του βάρους

Τέσσερις πολυκεντρικές, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες φάσης 3 για την παχυσαρκία (NB-301, NB-302, NB-303 και NB-304) διεξάχθηκαν για την αξιολόγηση της δράσης του συνδυασμού ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης σε συνδυασμό με τροποποίηση του τρόπου ζωής σε 4.536 συμμετέχοντες που τυχαιοποιήθηκαν στον συνδυασμό ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης ή σε εικονικό φάρμακο. Η θεραπεία ξεκίνησε με μια περίοδο βαθμιαίας αύξησης της δόσης. Τρεις από αυτές τις μελέτες (NB-301, NB-302 και NB-304) όρισαν το πρωτεύον τελικό σημείο στις 56 εβδομάδες και 1 μελέτη (NB-303) όρισε το πρωτεύον τελικό σημείο στην εβδομάδα 28 αλλά συνεχίστηκε για 56 εβδομάδες. Οι μελέτες NB-301, NB-303, και NB-304 συμπεριλάμβαναν περιοδικές οδηγίες από τα κέντρα της μελέτης για μείωση της πρόσληψης θερμίδων και αύξηση της σωματικής δραστηριότητας, ενώ η NB-302 συμπεριλάμβανε ένα εντατικό πρόγραμμα συμπεριφορικής τροποποίησης που αποτελούταν από 28 συνεδρίες ομαδικής συμβουλευτικής σε διάστημα 56 εβδομάδων, καθώς και ένα υπαγορευόμενο από τη μελέτη σχήμα αυστηρής διαίτας και άσκησης. Η μελέτη NB-304 αξιολόγησε άτομα με διαβήτη τύπου 2 που δεν πετύχαιναν τον γλυκαιμικό στόχο HbA_{1c} < 7% (53 mmol/mol) με από στόματος αντιδιαβητικούς παράγοντες ή με διαίτα και άσκηση μόνο. Η μελέτη NB-303 συμπεριέλαβε μια επανατυχαιοποίηση με τυφλό τρόπο και πρόσθεση μιας υψηλότερης δόσης ναλτρεξόνης (υδροχλωρική ναλτρεξόνη 48 mg/υδροχλωρική βουπροπιόνη 360 mg) την εβδομάδα 28 στη μισή κοόρτη των συμμετεχόντων στον κλάδο δραστητικής θεραπείας οι οποίοι δεν είχαν ανταποκριθεί επαρκώς στη θεραπεία και έτσι το πρωτεύον τελικό σημείο της σύγκρισης της μεταβολής του βάρους με 32 mg υδροχλωρικής ναλτρεξόνης/360 mg υδροχλωρικής βουπροπιόνης έναντι του εικονικού φαρμάκου αξιολογήθηκε την εβδομάδα 28.

Από τον συνολικό πληθυσμό 4.536 συμμετεχόντων στις μελέτες φάσης 3 με τον συνδυασμό ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης 25% είχαν υπέρταση, 33% είχαν επίπεδα γλυκόζης νηστείας \geq 100 mg/dl (5,6 mmol/l) κατά τη μέτρηση αναφοράς, 54% είχαν δυσλιπιδαιμία κατά την είσοδο στη μελέτη και 11% είχαν διαβήτη τύπου 2.

Στις συνδυασμένες μελέτες φάσης 3, η μέση ηλικία ήταν 46 έτη, 83% ήταν γυναίκες, και 77% ανήκαν στη λευκή, 18% στη μαύρη και 5% σε άλλη φυλή. Ο μέσος BMI κατά τη μέτρηση αναφοράς ήταν 36 kg/m² και η μέση περιφέρεια μέσης 110 cm. Τα δύο συμπρωτεύοντα τελικά σημεία ήταν η ποσοστιαία μεταβολή από το σωματικό βάρος κατά τη μέτρηση αναφοράς και η αναλογία συμμετεχόντων που πέτυχαν συνολική μείωση του σωματικού βάρους \geq 5%. Οι συνόψεις των δεδομένων για τη μέση μεταβολή του σωματικού βάρους αντικατοπτρίζουν τον πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας (intent-to-treat, ITT), οριζόμενο ως τον πληθυσμό των ατόμων που τυχαιοποιήθηκαν και υποβλήθηκαν σε μέτρηση αναφοράς του σωματικού βάρους και σε τουλάχιστον μία μέτρηση του σωματικού βάρους μετά τη μέτρηση αναφοράς κατά τη διάρκεια της καθορισμένης φάσης θεραπείας, με χρήση ανάλυσης με προώθηση τελευταίας παρατήρησης (last observation carried forward, LOCF) και ανάλυση όσων ολοκλήρωσαν τη μελέτη (completers analysis). Οι συνόψεις της αναλογίας των συμμετεχόντων που πέτυχαν μείωση του σωματικού βάρους κατά \geq 5% ή \geq 10% χρησιμοποιούν ανάλυση με προώθηση της παρατήρησης αναφοράς (baseline observation carried forward, BOCF) όλων των τυχαιοποιημένων συμμετεχόντων. Η συνολική προσκόλληση ήταν παρόμοια μεταξύ των

δοκιμών και παρόμοια μεταξύ των ομάδων θεραπείας. Τα ολοκληρωμένα ποσοστά προσκόλλησης στη θεραπεία για τις μελέτες φάσης 3 ήταν: 67% με τον συνδυασμό NB έναντι 74% με το εικονικό φάρμακο στις 16 εβδομάδες, 63% με τον συνδυασμό NB έναντι 65% με το εικονικό φάρμακο στις 26 εβδομάδες, 55% με τον συνδυασμό NB έναντι 55% με το εικονικό φάρμακο στις 52 εβδομάδες.

Όπως φαίνεται στον πίνακα 2, στη μελέτη NB-301, οι συμμετέχοντες είχαν, κατά τη διάρκεια της λήψης του συνδυασμού ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης, μια μέση ποσοστιαία απώλεια βάρους -5,4% συγκρινόμενη με -1,3% στην ομάδα των συμμετεχόντων που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Απώλεια βάρους τουλάχιστον 5% του σωματικού βάρους κατά τη μέτρηση αναφοράς παρατηρήθηκε συχνότερα σε συμμετέχοντες που λάμβαναν τον συνδυασμό ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης (31%) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (12%) (πίνακας 3). Περισσότερο έκδηλη απώλεια βάρους παρατηρήθηκε στην κοόρτη των συμμετεχόντων που συμπλήρωσε 56 εβδομάδες θεραπείας με συνδυασμό ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης (-8,1%) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (-1,8%). Συγκρίσιμα αποτελέσματα παρατηρήθηκαν στη μελέτη NB-303, η οποία ήταν παρόμοιου σχεδιασμού, με σημαντική απώλεια βάρους να παρατηρείται στους ασθενείς που λάμβαναν συνδυασμό ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο στο τελικό σημείο της εβδομάδας 28 και να διατηρείται κατά τη διάρκεια των 56 εβδομάδων από τη μέτρηση αναφοράς (πίνακας 3).

Ο συνδυασμός ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης αξιολογήθηκε επίσης σε συνδυασμό με εντατική συμβουλευτική συμπεριφορικής τροποποίησης στη μελέτη NB-302. Υπήρξε, ανάλογα, μεγαλύτερη μέση απώλεια βάρους από τη μέτρηση αναφοράς με τη θεραπεία με συνδυασμό ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης (-8,1%) σε σύγκριση με τη μελέτη NB-301 (-5,4%) την εβδομάδα 56, και με το εικονικό φάρμακο (-4,9%) σε σύγκριση με τη μελέτη NB-301 (-1,3%).

Οι επιδράσεις της θεραπείας σε παχύσαρκους και υπέρβαρους συμμετέχοντες με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (μελέτη NB-304) ήταν κάπως λιγότερο έκδηλες από εκείνες που παρατηρήθηκαν σε άλλες μελέτες φάσης 3. Ο συνδυασμός ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης (-3,7%) ήταν σημαντικά ($p < 0,001$) αποτελεσματικότερος από τη θεραπεία με εικονικό φάρμακο (-1,7%) σε αυτόν τον πληθυσμό.

Πίνακας 2.

Μέση απώλεια βάρους (% μεταβολή) από τη μέτρηση αναφοράς έως την εβδομάδα 56 στις μελέτες φάσης 3 με τον συνδυασμό ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης (NB) NB-301, NB-302 και NB-304 και από τη μέτρηση αναφοράς έως την εβδομάδα 28 στη μελέτη φάσης 3 NB-303

	Δεδομένα 56 εβδομάδων						Δεδομένα 28 εβδομάδων	
	NB-301		NB-302		NB-304		NB-303	
	NB	Εικ.Φ.	NB	Εικ.Φ.	NB	Εικ.Φ.	NB	Εικ.Φ.
Σύνολο ανάλυσης πληθυσμού με πρόθεση θεραπείας⁺								
N	538	536	565	196	321	166	943	474
Τιμή αναφοράς (kg)	99,8	99,5	100,3	101,8	104,2	105,3	100,4	99,4
Προσαρμοσμένη μέση (95% CI) % μεταβολή από την τιμή αναφοράς	-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)
Σύνολο ανάλυσης ολοκληρωσάντων τη μελέτη⁺⁺								
N	296	290	301	106	175	100	619	319
Τιμή αναφοράς (kg)	99,8	99,2	101,2	100,4	107,0	105,1	101,2	99,0
Προσαρμοσμένη μέση (95% CI) % μεταβολή από την τιμή αναφοράς	-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)

CI, διάστημα εμπιστοσύνης

Τα διαστήματα εμπιστοσύνης 95% υπολογίστηκαν ως προσαρμοσμένη μέση τιμή $\pm 1,96 \times$ τυπικό σφάλμα.

⁺ Ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν και υποβλήθηκαν σε μέτρηση αναφοράς του σωματικού βάρους και σε τουλάχιστον μία μέτρηση του σωματικού βάρους μετά τη μέτρηση αναφοράς κατά τη διάρκεια της καθορισμένης φάσης θεραπείας. Τα αποτελέσματα βασίζονται σε προώθηση της τελευταίας παρατήρησης (LOCF).

⁺⁺ Συμμετέχοντες με μέτρηση αναφοράς και μεταγενέστερη μέτρηση του σωματικού βάρους που συμπλήρωσαν 56 εβδομάδες (μελέτες NB-301, NB-302 και NB-304) ή 28 εβδομάδες (NB-303) θεραπείας.

* Διαφορά από το εικονικό φάρμακο, $p < 0,001$.

Οι μελέτες NB-301, NB-302 και NB-303 πραγματοποιήθηκαν με συμμετέχοντες που ήταν παχύσαρκοι, υπέρβαροι ή παχύσαρκοι με συννοσηρότητες. Η μελέτη NB-302 είχε ένα πιο εντατικό πρόγραμμα συμπεριφορικής τροποποίησης, ενώ το πρωτεύον τελικό σημείο της μελέτης NB-303 ήταν την εβδομάδα 28, προκειμένου να είναι δυνατή η επανατυχοποίηση σε διαφορετικές δόσεις για το τελευταίο μέρος της μελέτης. Η μελέτη NB-304 πραγματοποιήθηκε σε άτομα που ήταν υπέρβαρα ή παχύσαρκα και είχαν σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

Τα ποσοστά συμμετεχόντων με απώλεια βάρους $\geq 5\%$ ή $\geq 10\%$ από την τιμή αναφοράς ήταν μεγαλύτερα με τον συνδυασμό ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε όλες τις 4 κλινικές δοκιμές φάσης 3 για την παχυσαρκία (πίνακας 3).

Πίνακας 3.

Ποσοστό (%) συμμετεχόντων με μείωση $\geq 5\%$ και $\geq 10\%$ του σωματικού βάρους από τη μέτρηση αναφοράς έως την εβδομάδα 56 στις μελέτες φάσης 3 NB-301, NB-302 και NB-304 και από τη μέτρηση αναφοράς έως την εβδομάδα 28 στη μελέτη φάσης 3 NB-303

	Δεδομένα 56 εβδομάδων						Δεδομένα 28 εβδομάδων	
	NB-301		NB-302		NB-304		NB-303	
	NB	Εικ.Φ.	NB	Εικ.Φ.	NB	Εικ.Φ.	NB	Εικ.Φ.
Τυχαιοποιημένος πληθυσμός⁺								
N	583	581	591	202	335	170	1001	495
Απώλεια βάρους $\geq 5\%$	31*	12	46**	34	28*	14	42*	14
Απώλεια βάρους $\geq 10\%$	17*	5	30*	17	13**	5	22*	6
Ολοκληρώσαντες⁺⁺								
N	296	290	301	106	175	100	619	319
Απώλεια βάρους $\geq 5\%$	62	23	80	60	53	24	69	22
Απώλεια βάρους $\geq 10\%$	34	11	55	30	26	8	36	9

⁺ Με προώθηση της παρατήρησης αναφοράς (BOCF)

⁺⁺ Συμμετέχοντες με μέτρηση αναφοράς και μεταγενέστερη μέτρηση του σωματικού βάρους που συμπλήρωσαν 56 εβδομάδες (μελέτες NB-301, NB-302 και NB-304) ή 28 εβδομάδες (NB-303) θεραπείας.

* Διαφορά από το εικονικό φάρμακο, $p < 0,001$

** Διαφορά από το εικονικό φάρμακο, $p < 0,01$

Οι μελέτες NB-301, NB-302 και NB-303 πραγματοποιήθηκαν με συμμετέχοντες που ήταν παχύσαρκοι, υπέρβαροι ή παχύσαρκοι με συννοσηρότητες. Η μελέτη NB-302 είχε ένα πιο εντατικό πρόγραμμα συμπεριφορικής τροποποίησης, ενώ το πρωτεύον τελικό σημείο της μελέτης NB-303 ήταν την εβδομάδα 28, προκειμένου να είναι δυνατή η επανατυχαιοποίηση σε διαφορετικές δόσεις για το τελευταίο μέρος της μελέτης. Η μελέτη NB-304 πραγματοποιήθηκε σε άτομα που ήταν υπέρβαρα ή παχύσαρκα και είχαν σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

Από τους ασθενείς με δεδομένα παρατήρησης την εβδομάδα 16 στις τέσσερις κλινικές μελέτες φάσης 3, 50,8% αυτών που τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν συνδυασμό ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης είχαν χάσει $\geq 5\%$ του σωματικού βάρους κατά τη μέτρηση αναφοράς, συγκρινόμενο με 19,3% των συμμετεχόντων που έλαβαν εικονικό φάρμακο (ανταποκρινόμενοι κατά την εβδομάδα 16). Στο ένα έτος, η μέση απώλεια βάρους (με χρήση της μεθοδολογίας LOCF) μεταξύ αυτών των ανταποκρινόμενων κατά την εβδομάδα 16 που έλαβαν συνδυασμό ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης ήταν 11,3%, με το 55% να είχε χάσει $\geq 10\%$ σωματικού βάρους. Επιπλέον, οι ανταποκρινόμενοι κατά την εβδομάδα 16 που έλαβαν συνδυασμό ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης είχαν υψηλό λόγο διατήρησης, με το 87% να συμπληρώνει 1 έτος θεραπείας. Το κατώφλι απώλειας βάρους $\geq 5\%$ την εβδομάδα 16 είχε θετική προγνωστική αξία 86,4% και αρνητική προγνωστική αξία 84,8% για τον καθορισμό του εάν ένας συμμετέχων που λάμβανε συνδυασμό ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης θα επιτύγχανε απώλεια βάρους τουλάχιστον 5% την εβδομάδα 56. Οι ασθενείς που δεν ικανοποίησαν το κριτήριο πρώιμης ανταπόκρισης δεν βρέθηκαν να έχουν αυξημένα ζητήματα ανοχής ή ασφάλειας σε σχέση με τους ασθενείς που είχαν ευμενή πρώιμη ανταπόκριση.

Επίδραση στις καρδιαγγειακές και μεταβολικές παραμέτρους

Παρατηρήθηκαν βελτιώσεις για την περιφέρεια μέσης (συμπεριλαμβανομένων των συμμετεχόντων με διαβήτη τύπου 2), για τα τριγλυκερίδια, για την HDL-C και για τον λόγο LDL-C/HDL-C στους συμμετέχοντες που λάμβαναν συνδυασμό ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης έναντι του εικονικού φαρμάκου σε όλες τις μελέτες φάσης 3 (πίνακας 4). Παρατηρήθηκαν βελτιώσεις στα τριγλυκερίδια, στην HDL-C και στον λόγο LDL-C/HDL-C στους συμμετέχοντες με δυσλιπιδαιμία κατά τη μέτρηση αναφοράς που λάμβαναν συνδυασμό ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης ανεξάρτητα από τη θεραπεία της δυσλιπιδαιμίας. Οι μεταβολές στη μέση αρτηριακή πίεση περιγράφονται στην παράγραφο 4.4. Επιπλέον, σε συμμετέχοντες που δεν είχαν διαβήτη τύπου 2, υπήρξαν μειώσεις στην ινσουλίνη νηστείας και στον δείκτη HOMA-IR, ένα μέτρο της ανοχής στην ινσουλίνη, σε συμμετέχοντες που λάμβαναν συνδυασμό ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης.

Επιδράσεις στον γλυκαιμικό έλεγχο σε παχύσαρκα άτομα με διαβήτη τύπου 2

Μετά από 56 εβδομάδες θεραπείας σε συμμετέχοντες με διαβήτη τύπου 2 (NB-304), ο συνδυασμός ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης επέδειξε βελτιώσεις σε παραμέτρους του γλυκαιμικού ελέγχου σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (πίνακας 4). Μεγαλύτερη βελτίωση της HbA1c σε σύγκριση με το

εικονικό φάρμακο παρατηρήθηκε στην πρώτη μέτρηση μετά τη μέτρηση αναφοράς (εβδομάδα 16, $p < 0,001$). Η μέση μεταβολή της HbA1c από την τιμή αναφοράς την εβδομάδα 56 ήταν -0,63% για ασθενείς που λάμβαναν ναλτρεξόνη/βουπροπιόνη σε σύγκριση με τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο -0,14% ($p < 0,001$). Σε συμμετέχοντες με τιμή αναφοράς για την HbA1c $> 8\%$ (64 mmol/mol), οι μεταβολές της HbA1c στο τελικό σημείο ήταν -1,1% και -0,5% για τον συνδυασμό ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο αντίστοιχα. Βελτιώσεις παρατηρήθηκαν στη γλυκόζη νηστείας, στην ινσουλίνη νηστείας, στον δείκτη HOMA-IR και στο ποσοστό συμμετεχόντων που απαίτησαν φαρμακευτικά προϊόντα διάσωσης για τους συμμετέχοντες που λάμβαναν τον συνδυασμό ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης έναντι του εικονικού φαρμάκου.

Πίνακας 4.

Μεταβολή στις καρδιαγγειακές και μεταβολικές παραμέτρους από τη μέτρηση αναφοράς έως την εβδομάδα 56 στις μελέτες φάσης 3 NB-301, NB-302 και NB-304 και από τη μέτρηση αναφοράς έως την εβδομάδα 28 στη μελέτη φάσης 3 NB-303

	Δεδομένα 56 εβδομάδων						Δεδομένα 28 εβδομάδων		
	NB-301		NB-302		NB-304		NB-303		
	NB	Εικ.Φ.	NB	Εικ.Φ.	NB	Εικ.Φ.	NB	Εικ.Φ.	
Πλήρες σύνολο ανάλυσης⁺⁺									
N	471	511	482	193	265	159	825	456	
Περιφέρεια μέσης, cm	-6,2*	-2,5	-10,0*	-6,8	-5,0*	-2,9	-6,2*	-2,7	
Τριγλυκερίδια, % μεταβολής	-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	
λόγος LDL-C/HDL-C	-0,21*	-0,05	-0,05*	0,12	-0,15*	0,04	-0,15*	0,07	
HbA1c, %	Δεν εφαρμόζεται					-0,6*	-0,1	Δεν εφαρμόζεται	
Γλυκόζη νηστείας, mg/dl	-3,2*	-1,3	-2,4	-1,1	-11,9	-4,0	-2,1	-1,7	
Ινσουλίνη νηστείας, % μεταβολής	-17,1*	-4,6	-28,0*	-15,5	-13,5	-10,4	-14,1*	-0,5	
HOMA-IR, % μεταβολής	-20,2*	-5,9	-29,9*	-16,6	-20,6	-14,7	-16,4*	-4,2	

+ Βάσει LOCF με προώθηση της τελευταίας παρατήρησης υπό αγωγή.

* Τιμή $p < 0,05$ (ονομαστικές τιμές) σε σύγκριση με την ομάδα εικονικού φαρμάκου.

Οι μελέτες NB-301, NB-302 και NB-303 πραγματοποιήθηκαν με συμμετέχοντες που ήταν παχύσαρκοι, υπέρβαροι ή παχύσαρκοι με συννοσηρότητες. Η μελέτη NB-302 είχε ένα πιο εντατικό πρόγραμμα συμπεριφορικής τροποποίησης, ενώ το πρωτεύον τελικό σημείο της μελέτης NB-303 ήταν την εβδομάδα 28, προκειμένου να είναι δυνατή η επανατυχοποίηση σε διαφορετικές δόσεις για το τελευταίο μέρος της μελέτης. Η μελέτη NB-304 πραγματοποιήθηκε σε άτομα που ήταν υπέρβαρα ή παχύσαρκα και είχαν σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

Επίδραση στη σύσταση του σώματος

Σε ένα υποσύνολο συμμετεχόντων, μετρήθηκε η σύσταση του σώματος με χρήση

απορροφησιομετρίας ακτίνων X διπλής δέσμης (DEXA)

(ναλτρεξόνη/βουπροπιόνη = 79 συμμετέχοντες και εικονικό φάρμακο = 45 συμμετέχοντες) και πολυτομική αξονική τομογραφία (CT) (ναλτρεξόνη/βουπροπιόνη = 34 συμμετέχοντες και εικονικό φάρμακο = 24 συμμετέχοντες). Η αξιολόγηση μέσω DEXA κατέδειξε ότι η θεραπεία με τον συνδυασμό ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης συσχετιζόταν με μεγαλύτερες μειώσεις από τη μέτρηση αναφοράς του ολικού σωματικού λίπους και του σπλαγγχνικού λιπώδους ιστού από ό,τι το εικονικό φάρμακο. Όπως αναμενόταν, οι συμμετέχοντες που λάμβαναν συνδυασμό ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης είχαν μεγαλύτερη μέση αύξηση από την τιμή αναφοράς του ποσοστού άλιπης σωματική μάζας σε σύγκριση με τους συμμετέχοντες που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Τα αποτελέσματα αυτά υποδεικνύουν ότι το μεγαλύτερο μέρος της συνολικής απώλειας βάρους

μπορούσε να αποδοθεί σε μείωση του λιπώδους ιστού, συμπεριλαμβανομένου του σπλαγχνικού λιπώδους ιστού.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Mysimba σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην παχυσαρκία (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση). Ο συνδυασμός ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά και εφήβους.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Τα αποτελέσματα μιας μελέτης σχετικής βιοδιαθεσιμότητας μεμονωμένης δόσης σε υγιή άτομα κατέδειξαν ότι τα δισκία συνδυασμού ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης είναι, όταν προσαρμόζεται η δόση, βιοϊσοδύναμα με βάση τον μέσο λόγο $AUC_{0-\infty}$ και τα διαστήματα εμπιστοσύνης 90% με δισκία άμεσης αποδέσμευσης (IR) ναλτρεξόνης ή παρατεταμένης αποδέσμευσης (PR) βουπροπιόνης χορηγούμενων ως μονοθεραπειών.

Απορρόφηση:

Μετά από μία μεμονωμένη από στόματος χορήγηση δισκίων συνδυασμού ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης σε υγιή άτομα, οι μέγιστες συγκεντρώσεις της ναλτρεξόνης και της βουπροπιόνης παρατηρήθηκαν περίπου 2 και 3 ώρες αντίστοιχα μετά τη χορήγηση του συνδυασμού ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης. Δεν υπήρξαν διαφορές στη βιοδιαθεσιμότητα, όπως μετρείται μέσω του AUC, της ναλτρεξόνης ή της βουπροπιόνης, όταν χορηγούνταν σε συνδυασμό, σε σύγκριση με όταν χορηγούνταν η καθεμία μόνη της. Ωστόσο, δεδομένης της παρατεταμένης φύσης της αποδέσμευσης φαρμάκου για τον συνδυασμό ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης, η C_{max} για τη ναλτρεξόνη ήταν σημαντικά μειωμένη σε σύγκριση με την υδροχλωρική ναλτρεξόνη IR 50 mg χορηγούμενη μόνη της (διαφορά περίπου κατά το 2πλάσιο μετά από προσαρμογή της δόσης). Η C_{max} της βουπροπιόνης από τον συνδυασμό ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης (180 mg υδροχλωρικής βουπροπιόνης) ήταν ισοδύναμη με τη C_{max} της βουπροπιόνης PR (150 mg υδροχλωρικής βουπροπιόνης), υποδεικνύοντας ότι η C_{max} της βουπροπιόνης που επιτυγχάνεται με τον συνδυασμό ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης (360 mg υδροχλωρικής βουπροπιόνης/ημέρα) είναι συγκρίσιμη με αυτήν που επιτυγχάνεται με την εμπορικά διαθέσιμη βουπροπιόνη PR (300 mg υδροχλωρικής βουπροπιόνης/ημέρα) χορηγούμενη μόνη της.

Η ναλτρεξόνη και η βουπροπιόνη απορροφούνται καλά από την γαστρεντερική οδό (απορροφάται > 90%). Ωστόσο, η ναλτρεξόνη έχει σημαντικό φαινόμενο πρώτης διόδου και έτσι μειωμένη συστηματική βιοδιαθεσιμότητα, με μόλις το 5 – 6% να φτάνει αμετάβλητο στη συστηματική κυκλοφορία.

Επίδραση της τροφής:

Όταν η ναλτρεξόνη/βουπροπιόνη χορηγήθηκε με γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λίπος η AUC και η C_{max} της ναλτρεξόνης αυξήθηκαν κατά 2,1 και 3,7 φορές και η AUC και η C_{max} της βουπροπιόνης αυξήθηκαν κατά 1,4 και 1,8 φορές αντίστοιχα. Σε συνθήκες σταθεροποιημένης κατάστασης, η επίδραση της τροφής επέφερε αυξήσεις της AUC και της C_{max} κατά 1,7 και 1,9 φορές για τη ναλτρεξόνη και 1,1 και 1,3 φορές για τη βουπροπιόνη αντίστοιχα. Η κλινική εμπειρία συμπεριέλαβε ποικίλες γευματικές συνθήκες και υποστηρίζει τη χρήση των δισκίων συνδυασμού ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης με τροφή.

Κατανομή:

Ο μέσος όγκος κατανομής σε συνθήκες σταθεροποιημένης κατάστασης της από στόματος ναλτρεξόνης και βουπροπιόνης, χορηγούμενων ως συνδυασμού ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης, V_{ss}/F , ήταν 5697 λίτρα και 880 λίτρα αντίστοιχα. Η πρόσδεση σε πρωτεΐνες του πλάσματος δεν είναι εκτεταμένη ούτε για τη ναλτρεξόνη (21%) ούτε για τη βουπροπιόνη (84%), υποδεικνύοντας χαμηλό δυναμικό φαρμακευτικών αντιδράσεων μέσω εκτόπισης.

Βιομετασχηματισμός και αποβολή:

Μετά από μεμονωμένη χορήγηση δισκίων συνδυασμού ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης σε υγιή άτομα, ο μέσος χρόνος ημιζωής για την αποβολή, $T_{1/2}$, ήταν περίπου 5 ώρες για τη ναλτρεξόνη και 21 ώρες για τη βουπροπιόνη.

Ναλτρεξόνη

Ο κύριος μεταβολίτης της ναλτρεξόνης είναι η 6-β-ναλτρεξόλη. Παρόλο που είναι λιγότερο ισχυρή από τη ναλτρεξόνη, η 6-β-ναλτρεξόλη αποβάλλεται πιο αργά και έτσι κυκλοφορεί σε πολύ μεγαλύτερες συγκεντρώσεις από τη ναλτρεξόνη. Η ναλτρεξόνη και η 6-β-ναλτρεξόλη δεν μεταβολίζονται από τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450 και μελέτες *in vitro* υποδεικνύουν ότι δεν υφίσταται δυναμικό αναστολής ή επαγωγής σημαντικών ενζύμων. Η ναλτρεξόνη μεταβολίζεται κυρίως προς 6-β-ναλτρεξόλη από τις αφυδρογονάσες διυδροδιολών (DD1, DD2 και DD4). Άλλες κύριες μεταβολικές οδοί είναι ο σχηματισμός των μεταβολιτών 2-υδροξυ-3-O-μεθυλοναλτρεξόνη και 2-υδροξυ-3-O-μεθυλο-6-β-ναλτρεξόλη, που θεωρείται ότι διαμεσολαβείται από κατεχολο-O-μεθυλοτρανσφεράσες (COMT), και γλυκουρονίδωση, που θεωρείται ότι διαμεσολαβείται από τα UGT1A1 και UGT2B7.

Η ναλτρεξόνη και οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται κυρίως από τους νεφρούς (37 έως 60% της δόσης). Η εξαγόμενη τιμή για τη νεφρική απέκκριση της ναλτρεξόνης μετά από χορήγηση από στόματος, με προσαρμογή για την πρόσδεση στις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι 89 ml/min. Το ένζυμο που είναι υπεύθυνο για το κύριο μονοπάτι αποβολής δεν είναι γνωστό. Η απέκκριση στα κόπρανα αποτελεί έλασσον μονοπάτι αποβολής.

Βουπροπιόνη

Η βουπροπιόνη μεταβολίζεται εκτενώς με τρεις δραστικούς μεταβολίτες: υδροξυβουπροπιόνη, θρεοϋδροβουπροπιόνη και ερυθροϋδροβουπροπιόνη. Οι μεταβολίτες έχουν μεγαλύτερους χρόνους ημίσειας ζωής για την αποβολή από ό,τι η βουπροπιόνη και συσσωρεύονται σε μεγαλύτερο βαθμό. Ευρήματα *in vitro* υποδεικνύουν ότι το CYP2B6 είναι το κύριο ισοένζυμο που εμπλέκεται στον σχηματισμό υδροξυβουπροπιόνης, ενώ τα CYP1A2, 2A6, 2C9, 3A4 και 2E1 εμπλέκονται σε μικρότερο βαθμό. Αντίθετα, έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία ότι ο σχηματισμός θρεοϋδροβουπροπιόνης διαμεσολαβείται από την 11-β-υδροξυστεροειδική αφυδρογονάση τύπου 1. Το μεταβολικό μονοπάτι που είναι υπεύθυνο για τον σχηματισμό ερυθροϋδροβουπροπιόνης δεν είναι γνωστό.

Η βουπροπιόνη και οι μεταβολίτες της αναστέλλουν το CYP2D6. Η πρόσδεση της υδροξυβουπροπιόνης στις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι παρόμοια με εκείνη της βουπροπιόνης (84%), ενώ οι άλλοι δύο μεταβολίτες επιδεικνύουν περίπου το μισό ποσοστό πρόσδεσης.

Μετά από χορήγηση από στόματος 200 mg σημασμένης με ^{14}C υδροχλωρικής βουπροπιόνης σε ανθρώπους, 87% και 10% της ραδιενεργού δόσης ανακτήθηκε στα ούρα και τα κόπρανα αντίστοιχα. Το κλάσμα της από στόματος δόσης βουπροπιόνης που απεκκρίθηκε αμετάβλητο ήταν 0,5%, εύρημα συνεπές με τον εκτενή μεταβολισμό της βουπροπιόνης.

Συσσώρευση:

Μετά από χορήγηση συνδυασμού ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης δύο φορές την ημέρα, η ναλτρεξόνη δεν συσσωρεύεται, ενώ η 6-β-ναλτρεξόλη συσσωρεύεται με τον χρόνο. Με βάση τον χρόνο ημίσειας ζωής της, η 6-β-ναλτρεξόλη εκτιμάται ότι επιτυγχάνει συγκεντρώσεις σταθεροποιημένης κατάστασης σε 3 ημέρες περίπου. Οι μεταβολίτες της βουπροπιόνης (και σε μικρότερο βαθμό η μη μεταβολισμένη βουπροπιόνη) συσσωρεύονται και φτάνουν σε συγκεντρώσεις σταθεροποιημένης κατάστασης σε μία εβδομάδα κατά προσέγγιση. Δεν έχει διεξαχθεί μελέτη που να συγκρίνει την AUC ή τη C_{\max} δισκίων παρατεταμένης αποδέσμευσης ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης με βουπροπιόνη PR ή ναλτρεξόνη IR χορηγούμενων ως μονοθεραπειών σε περίπτωση πολλαπλών δόσεων (δηλ. υπό συνθήκες σταθεροποιημένης κατάστασης).

Ειδικοί πληθυσμοί

Φύλο και φυλή: Η ομαδοποιημένη ανάλυση των δεδομένων για τον συνδυασμό ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης δεν αποκάλυψε σημαντικές διαφορές στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους της βουπροπιόνης ή της ναλτρεξόνης που να σχετίζονται με το φύλο ή τη φυλή. Ωστόσο, μόνο συμμετέχοντες ανήκοντες στην καυκάσια και στη μαύρη φυλή μελετήθηκαν σε σημαντική έκταση. Δεν είναι απαραίτητη προσαρμογή της δόσης με βάση το φύλο ή τη φυλή.

Ηλικιωμένοι: Η φαρμακοκινητική του συνδυασμού ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης δεν έχει αξιολογηθεί στον ηλικιωμένο πληθυσμό. Λόγω του ότι τα προϊόντα μεταβολισμού της ναλτρεξόνης και της βουπροπιόνης απεκκρίνονται στα ούρα και οι ηλικιωμένοι έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να έχουν μειωμένη νεφρική λειτουργία, θα πρέπει να δίνεται προσοχή στην επιλογή της δόσης και ενδέχεται να είναι χρήσιμη η παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας. Ο συνδυασμός ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης δεν ενδείκνυται για ασθενείς ηλικίας άνω των 75 ετών.

Καπνιστές: Η ομαδοποιημένη ανάλυση των δεδομένων για τον συνδυασμό ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης δεν αποκάλυψε σημαντικές διαφορές στις συγκεντρώσεις της βουπροπιόνης ή της ναλτρεξόνης στο πλάσμα στους καπνιστές σε σύγκριση με τους μη καπνιστές. Οι επιδράσεις του καπνίσματος τσιγάρων στη φαρμακοκινητική της βουπροπιόνης μελετήθηκε σε 34 υγιείς άνδρες και γυναίκες εθελοντές, 17 εκ των οποίων ήταν χρόνιοι καπνιστές τσιγάρων και 17 ήταν μη καπνιστές. Μετά από χορήγηση από στόματος μιας μεμονωμένης δόσης 150 mg υδροχλωρικής βουπροπιόνης δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ καπνιστών και μη καπνιστών στη C_{max} , στον χρόνο ημίσειας ζωής, T_{max} , στην AUC, ή στην κάθαρση της βουπροπιόνης ή των δραστικών μεταβολιτών της.

Ηπατική δυσλειτουργία: Δεν υπάρχουν διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα με τον συνδυασμό ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Με βάση πληροφορίες διαθέσιμες στη δημοσιευμένη βιβλιογραφία και την υπάρχουσα επισήμανση προϊόντος για τα μεμονωμένα συστατικά, η συστημική έκθεση είναι σημαντικά υψηλότερη για τη βουπροπιόνη και τους μεταβολίτες της (διπλάσια έως τριπλάσια) και τη ναλτρεξόνη και τους μεταβολίτες της (έως και 10πλάσια) σε άτομα με κίρρωση που επιδεικνύουν μέτρια έως βαριά ηπατική δυσλειτουργία. Ο συνδυασμός ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης αντενδείκνυται σε ασθενείς με βαριά ηπατική δυσλειτουργία και δεν συνιστάται σε ασθενείς με μέτρια ή ήπια ηπατική δυσλειτουργία.

Νεφρική δυσλειτουργία: Έχει διεξαχθεί μελέτη εφάπαξ δόσης φαρμακοκινητικής για τον συνδυασμό ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης σε άτομα με ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Τα αποτελέσματα από αυτήν τη μελέτη κατέδειξαν ότι η περιοχή κάτω από την καμπύλη για τη ναλτρεξόνη και τους μεταβολίτες της στο πλάσμα και τη βουπροπιόνη και τους μεταβολίτες της στο πλάσμα ήταν αυξημένη κατά λιγότερο από το διπλάσιο σε ασθενείς με μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία και μικρότερες αυξήσεις παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία. Βάσει αυτών των αποτελεσμάτων, δεν συνιστώνται προσαρμογές δόσης για τους ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία. Για ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, η μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση για τον συνδυασμό ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης θα πρέπει να μειωθεί (βλ. παράγραφο 4.2). Ο συνδυασμός ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης αντενδείκνυται σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου (βλ. παράγραφο 4.3).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Οι δράσεις της συνδυασμένης χρήσης βουπροπιόνης και ναλτρεξόνης δεν έχουν μελετηθεί σε ζώα.

Τα μη κλινικά δεδομένα για τα μεμονωμένα συστατικά δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας και ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης. Οποιοσδήποτε δράσεις σε μη κλινικές μελέτες παρατηρήθηκαν μόνο σε εκθέσεις που θεωρούνται ικανά υψηλότερες της μέγιστης έκθεσης για τον άνθρωπο, πράγμα που υποδεικνύει μικρή σχετικότητα για την κλινική χρήση. Ωστόσο, υπάρχουν κάποιες ενδείξεις ηπατοτοξικότητας με αυξανόμενη δόση, καθώς έχουν

βρεθεί μη αναστρέψιμες αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων σε ανθρώπους με θεραπευτικές και υψηλότερες δόσεις (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8). Ηπατικές μεταβολές έχουν παρατηρηθεί με τη βουπροπιόνη σε μελέτες σε ζώα, αλλά αυτές αντικατοπτρίζουν τη δράση ενός επαγωγέα των ηπατικών ενζύμων. Στις συνιστώμενες δόσεις για τους ανθρώπους, η βουπροπιόνη δεν επάγει τον δικό της μεταβολισμό. Αυτό υποδεικνύει ότι τα ηπατικά ευρήματα σε εργαστηριακά ζώα έχουν περιορισμένη μόνο σημασία στην εκτίμηση και την αξιολόγηση της επικινδυνότητας της βουπροπιόνης.

Αναπαραγωγική τοξικότητα:

Η ναλτρεξόνη (100 mg/kg/ημέρα, περίπου 30πλάσια της δόσης ναλτρεξόνης στον συνδυασμό ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης σε βάση mg/m²) προκάλεσε σημαντική αύξηση των ψευδοκύσεων στον επίμυ. Παρατηρήθηκε επίσης μείωση του ποσοστού των κύψεων των ζευγαρωμένων θηλυκών επίμυων. Δεν υπήρξε επίδραση στη γονιμότητα των αρσενικών σε αυτό το επίπεδο δόσης. Η σχετικότητα αυτών των παρατηρήσεων για τη γονιμότητα του ανθρώπου δεν είναι γνωστή.

Έχει καταδειχθεί ότι η ναλτρεξόνη είχε εμβρυοκτόνο δράση σε επίμυες στους οποίους χορηγήθηκαν 100 mg/kg/ημέρα ναλτρεξόνης (δόση 30πλάσια του συνδυασμού ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης) πριν και κατά τη διάρκεια της κύησης και σε κονίκλους στους οποίους χορηγήθηκαν 60 mg/kg/ημέρα ναλτρεξόνης (δόση 36πλάσια του συνδυασμού ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης) κατά την περίοδο της οργανογένεσης.

Μια μελέτη γονιμότητας σε επίμυες με τη βουπροπιόνη σε δόσεις έως και 300 mg/kg/ημέρα ή 8πλάσιες της δόσης βουπροπιόνης που παρέχεται από τον συνδυασμό ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης δεν αποκάλυψε ενδείξεις βλάβης της γονιμότητας.

Γονοτοξικότητα:

Η ναλτρεξόνη ήταν αρνητική στις παρακάτω μελέτες γονοτοξικότητας *in vitro*: δοκιμασία αναστροφής μετάλλαξης σε βακτήρια (δοκιμασία Ames), δοκιμασία κληρονομούμενης μετατόπισης γονιδίων, δοκιμασία ανταλλαγής αδελφών χρωματίδων σε κύτταρα CHO και δοκιμασία γονιδιακής μετάλλαξης λεμφώματος ποντικού. Η ναλτρεξόνη ήταν επίσης αρνητική σε μια *in vivo* δοκιμασία μικροπυρήνων ποντικών. Αντίθετα, η ναλτρεξόνη είχε θετικό αποτέλεσμα στις ακόλουθες δοκιμασίες: Δοκιμασία συχνότητας θανατηφόρου υπολειπόμενου χαρακτήρα σε *Drosophila*, μη ειδική βλάβη του DNA σε δοκιμές αποκατάστασης σε *E. coli* και κύτταρα WI-38 και ανάλυση ούρων για μεθυλωμένα κατάλοιπα ιστιδίνης. Η κλινική σημασία αυτών των ασαφών ευρημάτων είναι άγνωστη.

Δεδομένα γονοτοξικότητας υποδεικνύουν ότι η βουπροπιόνη είναι ασθενές μεταλλαξιγόνο για τα βακτήρια, αλλά όχι για τα θηλαστικά και, συνεπώς, δεν αποτελεί λόγο ανησυχίας ως γονοτοξικός παράγοντας για τον άνθρωπο. Μελέτες σε μύες και επίμυες επιβεβαιώνουν την απουσία καρκινογονικότητας σε αυτά τα είδη.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου:

Υδροχλωρική κυστεΐνη
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Υδροξυπροπυλική κυτταρίνη
Στεατικό μαγνήσιο
Άνυδρη λακτόζη
Μονοϋδρική λακτόζη
Κροσποβιδόνη τύπου A
Λάκα αργιλίου ινδικοκαρμίνης (E132)
Υπρομελλόζη
Εδετικό δινάτριο
Κολλοειδές διοξείδιο του πυριτίου

Υμένιο επικάλυψης:
Πολυβινυλική αλκοόλη
Διοξειδίο του τιτανίου (E171)
Μακρογόλη 3350
Τάλκης
Λάκα αργιλίου ινδικοκαρμίνης (E132)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

30 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλες PVC/PCTFE/PVC/αλουμινίου.
Μέγεθος συσκευασίας: 28, 112 δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU1/14/988/001-002

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 26 Μαρτίου 2015

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Π

- A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ(ΟΙ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ(ΟΙ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΛΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παραγωγού(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

Central Pharma Contract Packaging Ltd.
Caxton Road, Bedford, Bedfordshire, MK41 0XZ
Ηνωμένο Βασίλειο

B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα καταθέτει την πρώτη έκθεση περιοδικής παρακολούθησης ασφάλειας για το εν λόγω προϊόν εντός 6 μηνών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας. Στη συνέχεια, ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα καταθέτει εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω προϊόν σύμφωνα με τις απαιτήσεις που ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στο άρθρο 107γ παράγραφος 7 της οδηγίας 2001/83/EK και έχει δημοσιευθεί στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Εάν η υποβολή μιας ΕΠΠΑ και η επικαιροποίηση του ΣΔΚ συμπίπτουν, δύναται να κατατεθούν ταυτόχρονα.

- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Ο ΚΑΚ θα διασφαλίσει ότι σε κάθε κράτος μέλος στου οποίου την αγορά διατίθεται το Mysimba, σε όλους οι επαγγελματίες του τομέα της ιατρικής περίθαλψης που αναμένεται να συνταγογραφήσουν το Mysimba θα παρασχεθεί ένας οδηγός για τον συνταγογραφούντα ιατρό. Πριν την εισαγωγή του Mysimba στην αγορά σε κάθε κράτος μέλος, ο Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) πρέπει να συμφωνήσει το περιεχόμενο και το μορφότυπο του οδηγού για τον συνταγογραφούντα ιατρό με την εθνική αρμόδια αρχή.

Ο οδηγός για τον συνταγογραφούντα ιατρό θα περιέχει τα ακόλουθα βασικά στοιχεία:

- μια υπενθύμιση της ένδειξης και της ανάγκης διακοπής της θεραπείας, εάν υπάρχουν ανησυχίες αναφορικά με την ασφάλεια του φαρμάκου ή το πόσο καλά αυτό γίνεται ανεκτό, ή εάν, μετά από 16 εβδομάδες θεραπείας το σωματικό βάρος των ασθενών έχει μειωθεί κατά λιγότερο από 5% του αρχικού τους σωματικού βάρους,
- μια υπενθύμιση των αντενδείξεων, των προειδοποιήσεων και των προφυλάξεων, καθώς και των χαρακτηριστικών των ασθενών που αυξάνουν για τους ασθενείς την επικινδυνότητα για ανεπιθύμητες ενέργειες του Mysimba, με στόχο τη συμβολή στη διασφάλιση κατάλληλης επιλογής των ασθενών.

- **Υποχρέωση λήψης μετεγκριτικών μέτρων**

Ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, τα παρακάτω μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
<p><i>Μετεγκριτική μελέτη για την ασφάλεια:</i></p> <p>Ο ΚΑΚ θα πρέπει να διεξάγει και να υποβάλει τα αποτελέσματα μιας πολυκεντρικής, τυχαιοποιημένης, διπλά τυφλής, ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο μελέτης φάσης 4, για την εκτίμηση της επίδρασης του συνδυασμού ναλτρεξόνης παρατεταμένης αποδέσμευσης (ER) / βουπροπιόνης ER στην εμφάνιση μειζόνων ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβαμάτων (MACE) σε υπέρβαρους και παχύσαρκους ασθενείς. Η μελέτη θα πρέπει να παρακολουθείται τακτικά από μια επιτροπή παρακολούθησης δεδομένων (ΕΠΔ). Το πρωτόκολλο της μελέτης, συμπεριλαμβανομένου του χάρτη της ΕΠΔ θα πρέπει να συμφωνηθεί πριν από την εκκίνηση της μελέτης.</p>	<p>Υποβολή της τελικής έκθεσης της μελέτης έως την 31η Μαρτίου 2022</p> <p>Υποβολή του πρωτοκόλλου έως την 31η Μαρτίου 2015</p>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Mysimba 8 mg/90 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης
υδροχλωρική ναλτρεξόνη/υδροχλωρική βουπροπιόνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 8 mg υδροχλωρικής ναλτρεξόνης, ισοδύναμα με 7,2 mg ναλτρεξόνης, και 90 mg υδροχλωρικής βουπροπιόνης, ισοδύναμα με 78 mg βουπροπιόνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Βλέπε φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

112 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης
28 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.
Από στόματος χρήση.
Μην τα κόβετε, μασάτε ή θρυμματίζετε.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

mysimba
8 mg / 90 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

ΚΥΨΕΛΕΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Mysimba 8 mg/90 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης
υδροχλωρική ναλτρεξόνη / υδροχλωρική βουπροπιόνη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Orexigen

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Mysimba 8 mg/90 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης υδροχλωρική ναλτρεξόνη / υδροχλωρική βουπροπιόνη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέπει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Mysimba και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Mysimba
3. Πώς να πάρετε το Mysimba
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Mysimba
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Mysimba και ποια είναι η χρήση του

Το Mysimba περιέχει 2 δραστικές ουσίες: υδροχλωρική ναλτρεξόνη και υδροχλωρική βουπροπιόνη, και χρησιμοποιείται σε παχύσαρκους και υπέρβαρους ενήλικες για τη διαχείριση του βάρους μαζί με μια διαίτα μειωμένων θερμίδων και φυσική άσκηση. Το φάρμακο αυτό δρα σε περιοχές του εγκεφάλου που εμπλέκονται στον έλεγχο της πρόσληψης τροφής και της δαπάνης ενέργειας.

Η παχυσαρκία στους ενήλικες ηλικίας άνω των 18 ετών ορίζεται ως δείκτης μάζας σώματος μεγαλύτερος από ή ίσος με 30 και το υπερβολικό βάρος στους ενήλικες ηλικίας άνω των 18 ετών ορίζεται ως δείκτης μάζας σώματος μεγαλύτερος από ή ίσος με 27 και μικρότερος από 30. Ο δείκτης μάζας σώματος υπολογίζεται ως το μετρούμενο σωματικό βάρος (kg) διαιρεμένο με το μετρούμενο ύψος στο τετράγωνο (m²).

Το Mysimba είναι εγκεκριμένο για χρήση σε ασθενείς με αρχικό δείκτη μάζας σώματος 30 ή μεγαλύτερο. Μπορεί επίσης να χορηγηθεί σε άτομα με δείκτη μάζας σώματος μεταξύ 27 και 30, εάν έχουν πρόσθετες σχετιζόμενες με το βάρος παθήσεις, όπως ελεγχόμενη υψηλή αρτηριακή πίεση (υπέρταση), διαβήτης τύπου 2 ή υψηλά επίπεδα λιπιδίων (λίπους) στο αίμα.

Ο γιατρός σας ενδέχεται να διακόψει το Mysimba μετά από 16 εβδομάδες, εάν δεν έχετε χάσει τουλάχιστον 5 τοις εκατό του αρχικού σας σωματικού βάρους. Ο γιατρός σας ενδέχεται επίσης να συστήσει να σταματήσετε τη θεραπεία, εάν υπάρχουν ανησυχίες αναφορικά με αυξημένη αρτηριακή πίεση ή άλλες ανησυχίες σχετικά με την ασφάλεια αυτού του φαρμάκου ή το πόσο καλά αυτό γίνεται ανεκτό.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το Mysimba

Μην πάρετε το Mysimba:

- σε περίπτωση αλλεργίας στη ναλτρεξόνη, τη βουπροπιόνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6),
- εάν έχετε παθολογικά υψηλή αρτηριακή πίεση (υπέρταση) η οποία δεν ελέγχεται με χρήση ενός φαρμακευτικού προϊόντος,
- εάν έχετε μια πάθηση που προκαλεί παροξυσμούς (κρίσεις) ή εάν έχετε ιστορικό παροξυσμών,
- εάν έχετε όγκο στον εγκέφαλο,
- εάν συνήθως πίνετε πολύ και μόλις σταματήσατε να πίνετε οινοπνευματώδη ή πρόκειται να σταματήσετε κατά το διάστημα που θα παίρνετε το Mysimba,
- εάν πρόσφατα σταματήσατε να παίρνετε κατασταλτικά ή φάρμακα για τη θεραπεία του άγχους (ειδικά βενζοδιαζεπίνες) ή εάν πρόκειται να τα σταματήσετε κατά το διάστημα που θα παίρνετε το Mysimba,
- εάν έχετε διπολική διαταραχή (ακραίες μεταπτώσεις της διάθεσης),
- εάν χρησιμοποιείτε οποιαδήποτε άλλα φάρμακα που περιέχουν βουπροπιόνη ή ναλτρεξόνη,
- εάν έχετε ή είχατε στο παρελθόν διατροφική διαταραχή (για παράδειγμα βουλιμία ή νευρική ανορεξία),
- εάν είστε κατά το τρέχον διάστημα εξαρτημένος από χρόνια οπιοειδή ή από αγωνιστές των οπιοειδών (για παράδειγμα από τη μεθαδόνη) ή βρίσκεστε σε φάση οξείας στέρησης (στεγνή απεξάρτηση χωρίς φάρμακα),
- εάν παίρνετε φάρμακα για την κατάθλιψη ή για τη νόσο του Πάρκινσον τα οποία ονομάζονται αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (ΜΑΟ) ή έχετε πάρει τέτοια φάρμακα εντός των τελευταίων 14 ημερών,
- εάν έχετε βαριά ηπατική νόσο,
- εάν έχετε νεφρική νόσο τελικού σταδίου.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας, προτού πάρετε το Mysimba.

Αυτό είναι σημαντικό, γιατί μερικές παθήσεις αυξάνουν την πιθανότητα να παρουσιάσετε ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. επίσης παράγραφο 4).

Εάν αισθάνεστε **κατάθλιψη, σκέφτεστε την αυτοκτονία, έχετε ιστορικό απόπειρας αυτοκτονίας ή οποιαδήποτε άλλα προβλήματα ψυχικής υγείας**, θα πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.

Παροξυσμοί (κρίσεις)

Έχει δειχθεί ότι το Mysimba προκαλεί παροξυσμούς (κρίσεις) σε έως και 1 στους 1.000 ασθενείς (βλ. επίσης παράγραφο 4). Θα πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο:

- εάν είχατε στο παρελθόν σοβαρή κάκωση της κεφαλής ή τραύμα στην κεφαλή,
- εάν πίνετε συχνά οινοπνευματώδη (βλ. «Το Mysimba με οινόπνευμα»),
- εάν χρησιμοποιείτε τακτικά φάρμακα που σας βοηθούν να κοιμηθείτε (κατασταλτικά),
- εάν κατά το τρέχον διάστημα είστε εξαρτημένος ή εθισμένος στην κοκαΐνη ή άλλα διεγερτικά προϊόντα,
- εάν έχετε διαβήτη, για τον οποίο χρησιμοποιείτε ινσουλίνη ή από στόματος φάρμακα που ενδέχεται να προκαλέσουν χαμηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα σας (υπογλυκαιμία) ή
- εάν παίρνετε φάρμακα που ενδέχεται να αυξήσουν την επικινδυνότητα για παροξυσμούς (βλ. «Άλλα φάρμακα και το Mysimba»).

Εάν παρουσιάσετε παροξυσμό (κρίση), θα πρέπει να σταματήσετε να παίρνετε το Mysimba και να συμβουλευτείτε τον γιατρό σας αμέσως.

Θα πρέπει να σταματήσετε να παίρνετε το Mysimba αμέσως και να συμβουλευτείτε τον γιατρό σας, εάν αντιμετωπίζετε οποιαδήποτε συμπτώματα **αλλεργικής αντίδρασης**, όπως πρήξιμο στο λαιμό, στη γλώσσα, στα χείλη ή στο πρόσωπο, δυσκολία στην κατάποση ή στην αναπνοή, ζάλη, πυρετό, εξάνθημα, πόνο στις αρθρώσεις ή στους μύες, κνησμό ή κνίδωση μετά τη λήψη αυτού του φαρμάκου (βλ. επίσης παράγραφο 4).

Θα πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας, ιδιαίτερα:

- εάν έχετε **υψηλή αρτηριακή πίεση** πριν πάρετε το Mysimba, διότι μπορεί να επιδεινωθεί. Η πίεσή σας και η καρδιακή σας συχνότητα θα μετρηθούν πριν αρχίσετε να παίρνετε το Mysimba και κατά το διάστημα που θα το παίρνετε. Εάν η αρτηριακή σας πίεση ή η καρδιακή σας συχνότητα αυξηθούν σημαντικά, ενδέχεται να χρειαστεί να σταματήσετε να παίρνετε το Mysimba,
- εάν έχετε μη ελεγχόμενη **στεφανιαία νόσο** (μια καρδιακή νόσο που προκαλείται από κακή ροή του αίματος στα αιμοφόρα αγγεία της καρδιάς) με συμπτώματα όπως στηθάγχη (χαρακτηρίζεται από πόνο στο στήθος) ή πρόσφατη καρδιακή προσβολή
- εάν έχετε ήδη ή είχατε στο παρελθόν μια πάθηση που επηρεάζει την κυκλοφορία του αίματος στον εγκέφαλο (**εγκεφαλική αγγειακή νόσος**),
- εάν έχετε οποιαδήποτε **ηπατικά προβλήματα** πριν αρχίσετε το Mysimba,
- εάν έχετε οποιαδήποτε **νεφρικά προβλήματα** πριν αρχίσετε το Mysimba,
- εάν έχετε ιστορικό **μανίας** (αίσθηση ενθουσιασμού ή υπερδιέγερσης, που προκαλεί ασυνήθιστη συμπεριφορά).

Ηλικιωμένοι

Χρειάζεται προσοχή όταν παίρνετε το Mysimba, εάν είστε ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτερης. Το Mysimba δεν συνιστάται, εάν είστε ηλικίας άνω των 75 ετών.

Παιδιά και έφηβοι

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών. Συνεπώς, το Mysimba δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Άλλα φάρμακα και Mysimba

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας, εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Μην πάρετε το Mysimba με:

- **Αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης** (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της νόσου του Πάρκινσον), όπως φαινελζίνη, σελεργιλίνη ή ρασαγιλίνη. Πρέπει να σταματήσετε να χρησιμοποιείτε αυτά τα φάρμακα τουλάχιστον 14 ημέρες πριν ξεκινήσετε να παίρνετε το Mysimba (βλ. «Μην πάρετε το Mysimba»).
- **Οπιοειδή και φάρμακα που περιέχουν οπιοειδή**, για παράδειγμα για τη θεραπεία του βήχα και του κρυολογήματος (όπως μείγματα που περιέχουν δεξτρομεθορφάνη ή κωδεΐνη), του εθισμού σε οπιοειδή (όπως η μεθαδόνη), του πόνου (για παράδειγμα μορφίνη και κωδεΐνη) ή της διάρροιας (για παράδειγμα καμφορούχο βάμμα οπίου). Πρέπει να έχετε σταματήσει τη λήψη κάθε είδους οπιοειδών φαρμάκων τουλάχιστον 7 – 10 ημέρες πριν ξεκινήσετε το Mysimba. Ο γιατρός σας ενδέχεται να πραγματοποιήσει εξέταση αίματος, για να διασφαλίσει ότι το σώμα σας έχει αποβάλει αυτά τα φάρμακα, πριν αρχίσετε τη θεραπεία σας. Η ναλτρεξόνη αποκλείει τις δράσεις των οπιοειδών. Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση οπιοειδών, για να υπερνικήσετε αυτές τις δράσεις της ναλτρεξόνης, ενδέχεται να υποφέρετε από οξεία δηλητηρίαση από οπιούχα, η οποία ενδέχεται να είναι απειλητική για τη ζωή. Όταν σταματήσετε τη θεραπεία με το Mysimba, ενδέχεται να έχετε μεγαλύτερη ευαισθησία σε χαμηλές δόσεις οπιοειδών (βλ. «Μην πάρετε το Mysimba»).

Ενημερώστε τον γιατρό σας, εάν παίρνετε κάποιο από τα ακόλουθα φάρμακα, καθώς ο γιατρός σας θα σας παρακολουθεί στενά για ανεπιθύμητες ενέργειες:

- φάρμακα που ενδέχεται, όταν χρησιμοποιούνται μόνα ή σε συνδυασμό με ναλτρεξόνη/βουπροπρόνη, να αυξήσουν την **επικινδυνότητα για εμφάνιση παροξυσμών**, όπως:
 - φάρμακα για την κατάθλιψη και άλλα προβλήματα ψυχικής υγείας,
 - στεροειδή (εκτός σταγόνων, κρεμών, πλυμάτων για οφθαλμικές ή δερματικές παθήσεις ή εισπνεόμενα για διαταραχές της αναπνοής, όπως το άσθμα),
 - φάρμακα για την πρόληψη της ελονοσίας,
 - κινολόνες (αντιβιοτικά, όπως η σιπροφλοξασίνη, για τη θεραπεία λοιμώξεων),

- τραμαδόλη (ένα αναλγητικό που ανήκει στην κατηγορία των οπιοειδών),
- θεοφυλλίνη (χρησιμοποιείται στη θεραπεία του άσθματος),
- αντισταμινικά (φάρμακα για τη θεραπεία του πυρετού εκ χόρτου, του κνησμού και άλλων αλλεργικών αντιδράσεων) που προκαλούν υπνηλία (όπως η χλωροφαιναμίνη), φάρμακα που μειώνουν τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα σας (όπως η ινσουλίνη, οι σουλφονουρίες, όπως η γλυβουρίδη ή η γλιβενκλαμίδα και μεγλιτινίδες, όπως η νατεγλινίδη ή η ρεπαγλινίδη),
- φάρμακα που σας βοηθούν να κοιμηθείτε (κατασταλτικά, όπως η διαζεπάμη),
- φάρμακα για τη θεραπεία της **κατάθλιψης** (όπως η δεσιπραμίνη, η βενλαφαζίνη, η μιπραμίνη, η παροξετίνη, η σιταλοπράμη) ή άλλων προβλημάτων ψυχικής υγείας (όπως η ρισπεριδόνη, η αλοπεριδόλη, η θειοριδαζίνη),
- μερικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της **υψηλής αρτηριακής πίεσης** (β-αποκλειστές όπως η μετοπρολόλη, και κλονιδίνη, ένα κεντρικά δρών αντιυπερτασικό),
- μερικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του **ακανόνιστου καρδιακού ρυθμού** (όπως η προπαφαινόνη, η φλεκαϊνίδη),
- μερικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του **καρκίνου** (όπως η κυκλοφωσφαμίδη, η ιφωσφαμίδη, η ταμοξιφαίνη),
- μερικά φάρμακα για τη νόσο του **Πάρκινσον** (όπως λεβοντόπα, αμανταδίνη ή ορφεναδρίνη),
- τικλοπιδίνη ή κλοπιδογρέλη, που χρησιμοποιούνται κυρίως στη θεραπεία **καρδιακής νόσου ή εγκεφαλικού επεισοδίου**,
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της **λοίμωξης από HIV και του AIDS**, όπως η εφαιβιρένζη και η ριτοναβίρη,
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της **επιληψίας**, όπως βαλπροϊκό, καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη ή φαινοβαρβιτάλη.

Ο γιατρός σας θα σας παρακολουθεί στενά για ανεπιθύμητες ενέργειες και/ή ενδέχεται να χρειαστεί να προσαρμόσει τη δόση των άλλων φαρμάκων ή του Mysimba.

Το Mysimba με οινόπνευμα

Η υπερβολική χρήση οινοπνεύματος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Mysimba μπορεί να αυξήσει την επικινδυνότητα για παροξυσμούς (κρίσεις), συμβάντα ψυχικών διαταραχών ή μπορεί να μειώσει την ανοχή στο οινόπνευμα. Ο γιατρός σας ενδέχεται να σας υποδείξει να μην καταναλώσετε οινοπνευματώδη κατά το διάστημα που παίρνετε το Mysimba ή να προσπαθήσετε να πίνετε όσο το δυνατόν λιγότερο. Εάν πίνετε πολύ τώρα, μη σταματήσετε απλά απότομα, γιατί ενδέχεται αυτό να σας θέσει σε κίνδυνο να παρουσιάσετε κρίση.

Κύηση και θηλασμός

Το Mysimba δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Το Mysimba μπορεί να σας κάνει να αισθανθείτε ζάλη, η οποία ενδέχεται να μειώσει την ικανότητα συγκέντρωσης και αντίδρασης.

Εάν αισθάνεστε ζάλη, μην οδηγείτε και μη χειρίζεστε μηχανές.

Το Mysimba περιέχει λακτόζη (ένα είδος σακχάρου)

Εάν σας έχουν ενημερώσει ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας, πριν πάρετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν

3. Πώς να πάρετε το Mysimba

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Η αρχική δόση είναι συνήθως ένα δισκίο (8 mg υδροχλωρικής ναλτρεξόνης / 90 mg υδροχλωρικής βουπροπιόνης) μία φορά την ημέρα, το πρωί. Η δόση θα προσαρμοστεί βαθμιαία ως εξής:

- **Εβδομάδα 1:** Ένα δισκίο μία φορά την ημέρα το πρωί
- **Εβδομάδα 2:** Ένα δισκίο δύο φορές την ημέρα, ένα το πρωί και ένα το βράδυ
- **Εβδομάδα 3:** Τρία δισκία την ημέρα, δύο το πρωί και ένα το βράδυ
- **Εβδομάδα 4 και στη συνέχεια:** Δύο δισκία δύο φορές την ημέρα, δύο το πρωί και δύο το βράδυ

Η μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση Mysimba είναι δύο δισκία λαμβανόμενα δύο φορές την ημέρα.

Μετά από 16 εβδομάδες και κάθε χρόνο μετά την έναρξη της θεραπείας σας, ο γιατρός σας θα επαναξιολογεί το εάν θα πρέπει να συνεχίσετε να παίρνετε το Mysimba.

Εάν έχετε προβλήματα με το ήπαρ ή τους νεφρούς σας, ή αν είστε ηλικίας μεγαλύτερης των 65 ετών, και ανάλογα με τη βαρύτητα των προβλημάτων σας, ο γιατρός σας ενδέχεται να εξετάσει προσεκτικά το εάν αυτό το φάρμακο είναι κατάλληλο για εσάς ή να σας συστήσει να πάρετε διαφορετική δόση και να σας παρακολουθεί πιο στενά για πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες. Ο γιατρός σας ενδέχεται να σας υποβάλει σε εξετάσεις αίματος πριν την εκκίνηση της θεραπείας με το Mysimba, εάν έχετε υψηλή τιμή σακχάρου του αίματος (διαβήτη) ή εάν είστε ηλικίας μεγαλύτερης των 65 ετών, προκειμένου ο γιατρός σας να μπορεί να αποφασίσει, εάν θα πρέπει να πάρετε αυτό το φάρμακο ή εάν χρειάζεται να πάρετε διαφορετική δόση.

Το φάρμακο αυτό προορίζεται για από στόματος χρήση. Καταπιείτε τα δισκία σας ολόκληρα. Μην τα κόβετε, μην τα μασάτε και μην τα θρυμματίζετε. Τα δισκία θα πρέπει κατά προτίμηση να λαμβάνονται με φαγητό.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Mysimba από την κανονική

Εάν πάρετε υπερβολικά πολλά δισκία, ενδέχεται να είναι πιο πιθανό να παρουσιάσετε παροξυσμό ή άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες παρόμοιες με αυτές που περιγράφονται στην παράγραφο 4 παρακάτω. **Μην καθυστερήσετε**, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας ή με το τμήμα επειγόντων περιστατικών του πλησιέστερου νοσοκομείου αμέσως.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Mysimba

Παραλείψτε τη δόση που ξεχάσατε και πάρτε την επόμενη δόση σας την επόμενη συνηθισμένη ώρα. Μην πάρετε διπλή δόση, για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Mysimba

Ενδέχεται να χρειαστεί να πάρετε το Mysimba για τουλάχιστον 16 εβδομάδες για να έχει την πλήρη του δράση. **Μη σταματήσετε να παίρνετε το Mysimba, χωρίς να ενημερώσετε πρώτα τον γιατρό σας.**

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως, εάν παρατηρήσετε κάποια από τις ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες:

- Παροξυσμοί (κρίσεις):

Σπάνιες - ενδέχεται να επηρεάσουν έως και 1 στα 1.000 άτομα που λαμβάνουν το Mysimba με κίνδυνο να παρουσιάσουν κρίση.

Τα συμπτώματα ενός παροξυσμού περιλαμβάνουν σπασμούς και συνήθως απώλεια της συνείδησης. Ένα άτομο που παρουσίασε κρίση ενδέχεται να είναι κατόπιν σε σύγχυση και ενδέχεται να μην θυμάται τι συνέβη. Οι παροξυσμοί είναι πιο πιθανοί, εάν πάρετε υπερβολική ποσότητα, εάν παίρνετε κάποια άλλα φάρμακα ή εάν αντιμετωπίζετε υψηλότερο του συνήθους κίνδυνο για παροξυσμούς (βλ. παράγραφο 2).

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβάνουν:

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- Αίσθηση αδιαθεσίας (ναυτία), αδιαθεσία (έμετος)
- Πόνος στην κοιλιά
- Δυσκοιλιότητα
- Κεφαλαλγία
- Δυσκολία στον ύπνο (διασφαλίστε ότι δεν παίρνετε το Mysimba όταν πλησιάζει η ώρα που πάτε για ύπνο)
- Άγχος, διέγερση
- Πόνος στις αρθρώσεις και τους μύες

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα):

- Χαμηλή ποσότητα ορισμένων λευκών αιμοσφαιρίων (μειωμένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων)
- Ζάλη, αίσθηση αδιαθεσίας ή «στριφογύρισμα» (ύλιγγος)
- Αίσθηση τρέμουλου (τρόμος)
- Αυξημένη ενέργεια, ευερεθιστότητα
- Συναίσθημα κατάθλιψης, διαταραχές της διάθεσης
- Ρίγη, πυρετός
- Μειωμένη όρεξη, διάρροια
- Μεταβολές στη γεύση των τροφών (δυσγευσία), ξηροστομία, οδονταλγία
- Δυσκολία στη συγκέντρωση
- Αίσθηση κόπωσης (κούραση), υπνηλία ή έλλειψη ενέργειας (λήθαργος)
- Κουδούνισμα στα αυτιά (εμβοές)
- Γρήγορος ή ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός
- Έξαψη
- Δακρύρροια
- Πόνος στο άνω μέρος της κοιλιάς
- Καθυστερημένη εκπερμάτιση
- Θωρακικό άλγος, αλλαγή στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (καταγραφή της ηλεκτρικής δραστηριότητας της καρδιάς)
- Υπερβολική εφίδρωση (υπερίδρωση)
- Κνίδωση, εξάνθημα, κνησμός
- Τριχόπτωση (αλωπεκία)

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν έως και 1 στα 100 άτομα):

- Επιχείλιος έρπης (στοματικός έρπης)
- Φαγούρα, φλύκταινες, σκασίμο και απολέπιση του δέρματος μεταξύ των δακτύλων των ποδιών (πόδι αθλητή ή δερματοφυτίαση πελμάτων)
- Πρησμένοι αδένες στον λαιμό, τη μασχάλη ή τη βουβωνική χώρα (λεμφαδενοπάθεια)
- Υπερβολική απώλεια νερού από το σώμα (αφυδάτωση)
- Απώλεια όρεξης (ανορεξία)
- Αυξημένη όρεξη, αύξηση σωματικού βάρους
- Μη φυσιολογικά όνειρα, εφιάλτες
- Ερύθημα
- Αίσθηση νευρικότητας, αίσθηση «ότι είστε στον κόσμο σας», ένταση, διέγερση, μεταπτώσεις της διάθεσης, παραισθήσεις, σύγχυση, πολύ έντονη καχυποψία (παράνοια), αποπροσανατολισμός
- Απώλεια της γενετήσιας επιθυμίας

- Τρέμουλο της κεφαλής ή ενός άκρου που αυξάνεται όταν προσπαθείτε να πραγματοποιήσετε μια συγκεκριμένη λειτουργία (τρόμος σκοπού)
- Διαταραχή της ισορροπίας
- Απώλεια μνήμης (αμνησία), νοητική βλάβη
- Παρά λίγο λιποθυμία (προσυγκοπή)
- Νόσος των ταξιδιωτών
- Πόνος στα αυτιά, δυσφορία στα αυτιά
- Διαταραχές της όρασης, θαμπή όραση, ερεθισμός, πόνος ή πρήξιμο του ματιού, αυξημένη ευαισθησία στο φως (φωτοφοβία)
- Ρινική δυσφορία, ρινική συμφόρηση, καταρροή, φτάρνισμα, διαταραχή των ρινικών κόλπων
- Πόνος στο λαιμό, αύξηση της βλέννας που εξωθείται με τον βήχα, δυσκολία στην αναπνοή, διαταραχή της φωνής, βήχας, χασμουρητό
- Κυμαινόμενη ή αυξημένη αρτηριακή πίεση (μερικές φορές βαριά)
- Πόνος στο κάτω μέρος της κοιλιάς
- Ρέγιμο
- Πρήξιμο των χειλιών
- Αποβολή φρέσκου αίματος από τον πρωκτό, συνήθως στα ή μαζί με τα κόπρανα (αιματοχεσία)
- Προβολή ενός οργάνου ή του ιστού που περιβάλλει ένα όργανο διαμέσου του τοιχώματος της κοιλότητας που φυσιολογικά το περιέχει (κήλη)
- Αποβολή αερίων (μετεωρισμός), αιμορροΐδες, έλκος, τερηδόνα
- Φλεγμονή της χοληδόχου κύστης (χολοκυστίτιδα)
- Ένα πρόβλημα της σπονδυλικής στήλης, στο οποίο ο υποστηρικτικός δίσκος μεταξύ δύο οστών (σπονδύλων) προεξέχει (προβολή μεσοσπονδυλίου δίσκου)
- Πόνος στη σιαγόνα και στον βουβώνα
- Μια διαταραχή που χαρακτηρίζεται από ξαφνική επιτακτική ανάγκη για ούρηση (επιτακτική ούρηση), παθολογικά συχνή ούρηση, επώδυνη ούρηση
- Ακανόνιστος έμμηνος κύκλος, κολπική αιμορραγία, ξηρότητα του γυναικείου αιδοίου και κόλπου
- Δυσκολία στην απόκτηση και διατήρηση στύσης
- Μη φυσιολογική αίσθηση, αδυναμία (εξασθένιση)
- Δίψα, έξαψη
- Ψυχρότητα των άκρων (χειριών, ποδιών)
- Αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης στο αίμα (που υποδεικνύουν απώλεια νεφρικής λειτουργίας)
- Αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων και χολερυθρίνης, ηπατικές διαταραχές, ηπατίτιδα
- Μειωμένος αιματοκρίτης (που υποδεικνύει απώλεια όγκου ερυθρών αιμοσφαιρίων)
- Ακμή, λιπαρό δέρμα

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν έως και 1 στα 1.000 άτομα):

- Ασυνήθιστη αιμορραγία ή μώλωπες κάτω από το δέρμα
- Αλλαγές στα επίπεδα σακχάρου στο αίμα
- Αίσθηση ευερεθιστότητας ή εχθρικότητας
- Αυτοκτονικές σκέψεις, απόπειρες αυτοκτονίας, αίσθηση ή παρατήρηση του εαυτού σας έξω από το σώμα ή αίσθηση μη πραγματικότητας του περιβάλλοντος (αποπροσωποποίηση)
- Μυϊκή δυσκαμψία, ανεξέλεγκτες κινήσεις, προβλήματα στη βάδιση ή τον συντονισμό
- Δυσλειτουργία της μνήμης
- Λιποθυμία
- Μυρμηκίαση ή μούδιασμα στα χέρια ή στα πόδια
- Διαστολή των αιμοφόρων αγγείων, χαμηλή αρτηριακή πίεση όταν σηκώνεστε όρθιος από καθιστή ή οριζόντια θέση (ορθοστατική υπόταση)
- Κίτρινος χρωματισμός του δέρματος και του λευκού των ματιών σας (ίκτερος)
- Πολύμορφο ερύθημα (μια βαριά πάθηση του δέρματος που ενδέχεται να επηρεάσει το στόμα και άλλα μέρη του σώματος, με κόκκινες, συχνά κνησμώδεις κηλίδες που ξεκινούν από τα άκρα), σύνδρομο Stevens–Johnson (μια σπάνια πάθηση του δέρματος με βαριές φλύκταινες και αιμορραγία από τα χείλη, τα μάτια, το στόμα, τη μύτη και τα γεννητικά όργανα)
- Επιδείνωση της ψωρίασης (πεπαχυσμένες περιοχές κόκκινου δέρματος)
- Μυϊκές δεσμιδώσεις
- Κατακράτηση ούρων

Πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν έως και 1 στα 10.000 άτομα):

- Πρήξιμο των βλεφάρων, του προσώπου, των χειλιών, της γλώσσας ή του λαιμού, που μπορεί να προκαλέσει μεγάλη δυσκολία στην αναπνοή (αγγειοοίδημα), αιφνίδια απειλητική για τη ζωή αλλεργική αντίδραση (αναφυλακτικό σοκ)
- Έμμηνες, παράλογες ιδέες (παραληρηματικές ιδέες), επιθετικότητα
- Παθολογική αποδόμηση των μυών, που μπορεί να οδηγήσει σε νεφρικά προβλήματα (ραβδομυόλυση)

Μη γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):

- Ψύχωση
- Κοιλιακή δυσφορία
- Δυσπεψία

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσεται το Mysimba

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και την κυψέλη μετά τη λέξη «EXP». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Mysimba

- **Οι δραστικές ουσίες είναι** η υδροχλωρική ναλτρεξόνη και η υδροχλωρική βουπροπιόνη. Κάθε δισκίο περιέχει 8 χιλιοστόγραμμα υδροχλωρικής ναλτρεξόνης, ισοδύναμα με 7,2 χιλιοστόγραμμα ναλτρεξόνης, και 90 χιλιοστόγραμμα υδροχλωρικής βουπροπιόνης, ισοδύναμα με 78 χιλιοστόγραμμα βουπροπιόνης.
- **Τα άλλα συστατικά (έκδοχα) είναι:**
Πυρήνας δισκίου: μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, υδροξυπροπυλική κυτταρίνη, άνδρη λακτόζη, μονοϋδρική λακτόζη (βλ. παράγραφο 2 «Το Mysimba περιέχει λακτόζη»), υδροχλωρική κυστεΐνη, κροσποβιδόνη, στεατικό μαγνήσιο, υπρομελλόζη, εδετικό δινάτριο, κολλοειδές διοξείδιο του πυριτίου και λάκα αργιλίου ινδικοκαρμίνης (E 132). **Υμένιο επικάλυψης:** πολυβινυλική αλκοόλη, διοξείδιο του τιτανίου (E 171), μακρογόλη 3350, τάλκη και λάκα αργιλίου ινδικοκαρμίνης (E 132).

Εμφάνιση του Mysimba και περιεχόμενο της συσκευασίας

Τα δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης Mysimba είναι μπλε, αμφίκυρτα, στρογγυλά δισκία που φέρουν σφράγιση με την ένδειξη «NB-890» στη μία πλευρά. Το Mysimba διατίθεται σε συσκευασίες που περιέχουν 28, 112 δισκία. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας

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

Παραγωγός

Central Pharma Contract Packaging Ltd.
Caxton Road, Bedford, Bedfordshire, MK41 0XZ
Ηνωμένο Βασίλειο

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

Belgique/België/Belgien

Orexigen Therapeutics Ireland Limited
Tel. 0800-795-10

България

PharmaSwiss EOOD
Тел.: 00 800 21 00 173

Česká republika

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

Danmark

Navamedic AB
Tel. 8025-3432

Deutschland

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Tel. 0800-183-2002

Eesti

PharmaSwiss Eesti OÜ
Tel: 800 0100703

Ελλάδα

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

España

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

France

Orexigen Therapeutics Ireland Limited
Tel. 0800-917765

Hrvatska

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

Ireland

Consilient Health Limited
Tel. 1-800-902-210

Ísland

Lietuva

UAB „PharmaSwiss”
Tel. 880 033 407

Luxembourg/Luxemburg

Orexigen Therapeutics Ireland Limited
Tel. 800-2-3603

Magyarország

Valeant Pharma Magyarország Kft.
Tel: 06 8 010 9471

Malta

Orexigen Therapeutics Ireland Limited
Tel. +44 1223771222

Nederland

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

Norge

Navamedic AB
Tel. 800-69-888

Österreich

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Tel. 0800-298403

Polska

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

Portugal

Laboratório Medinfar - Produtos Farmacéuticos, S.A.
Tel. 800-819-976

România

Valeant Pharma SRL
Tel: 0 800 896 562

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Valeant 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

Orexigen Therapeutics Ireland Limited
Tel. 0800-051-6402

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά τον {μήνας ΕΕΕΕ}.

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.