

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Mysimba 8 mg/90 mg, comprimé à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 8 mg de chlorhydrate de naltrexone, équivalent à 7,2 mg de naltrexone, et 90 mg de chlorhydrate de bupropion, équivalent à 78 mg de bupropion.

Excipient à effet notoire :

Chaque comprimé à libération prolongée contient 73,2 mg de lactose (voir rubrique 4.4).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé à libération prolongée.

Comprimé rond, biconvexe et bleu de 12-12,2 mm de diamètre, gravé en creux « NB-890 » d'un côté.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Mysimba est indiqué en complément d'un régime alimentaire réduit en calories et d'une activité physique augmentée, pour la prise en charge du poids chez les patients adultes (≥ 18 ans) ayant un indice de masse corporelle (IMC) initial de :

- ≥ 30 kg/m² (obésité), ou
- ≥ 27 kg/m² à < 30 kg/m² (surpoids) en présence d'au moins une comorbidité liée au surpoids (par ex. diabète de type 2, dyslipidémie ou hypertension artérielle contrôlée).

Le traitement par Mysimba doit être arrêté après 16 semaines si les patients n'ont pas perdu au moins 5 % de leur poids corporel initial (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Après l'instauration du traitement, la posologie doit être augmentée progressivement sur une période de 4 semaines de la façon suivante :

- Semaine 1 : un comprimé le matin
- Semaine 2 : un comprimé le matin et un comprimé le soir
- Semaine 3 : deux comprimés le matin et un comprimé le soir
- Semaines 4 et suivantes : deux comprimés le matin et deux comprimés le soir.

La posologie quotidienne maximale recommandée de Mysimba est de deux comprimés deux fois par jour, soit une dose totale de 32 mg de chlorhydrate de naltrexone et de 360 mg de chlorhydrate de bupropion.

La nécessité de poursuivre le traitement doit être évaluée après 16 semaines (voir rubrique 4.1) puis réévaluée annuellement.

Dose oubliée

En cas d'oubli d'une dose, les patients ne doivent pas prendre de dose supplémentaire, mais prendre la dose prescrite suivante au moment habituel.

Populations spéciales

Patients âgés (plus de 65 ans)

L'association naltrexone/bupropion doit être utilisée avec prudence chez les patients de plus de 65 ans et est déconseillée chez les patients de plus de 75 ans (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.2).

Patients insuffisants rénaux

L'utilisation de naltrexone/bupropion est contre-indiquée chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (voir rubrique 4.3). Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère, la dose quotidienne maximale recommandée de naltrexone/bupropion est de deux comprimés (un comprimé le matin et un comprimé le soir) (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.2). Il est recommandé aux patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère d'initier le traitement avec un comprimé le matin pendant la première semaine de traitement, puis de passer à un comprimé le matin et un comprimé le soir à partir de la deuxième semaine. Aucune diminution posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère. Pour les patients présentant un risque élevé d'insuffisance rénale, en particulier les patients diabétiques ou les patients âgés, le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) doit être évalué avant l'instauration du traitement par naltrexone/bupropion.

Patients insuffisants hépatiques

L'utilisation de naltrexone/bupropion est contre-indiquée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3). Le naltrexone/bupropion n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (voir rubriques 4.4 et 5.2). Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère, la dose quotidienne maximale recommandée de naltrexone/bupropion est de deux comprimés (un comprimé le matin et un comprimé le soir) (voir rubriques 4.4 et 5.2). Il est recommandé aux patients atteints d'insuffisance hépatique légère d'initier le traitement avec un comprimé le matin pendant la première semaine de traitement, puis de passer à un comprimé le matin et un comprimé le soir à partir de la deuxième semaine. Le degré d'insuffisance hépatique doit être évalué à l'aide du score de Child-Pugh.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de l'association naltrexone/bupropion chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. L'association naltrexone/bupropion ne doit donc pas être utilisée chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

Mode d'administration

Voie orale. Les comprimés doivent être avalés entiers avec un peu d'eau. Les comprimés doivent être pris de préférence avec des aliments (voir rubrique 5.2). Les comprimés ne doivent pas être coupés, mâchés ou écrasés.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- Patients présentant une hypertension artérielle non contrôlée (voir rubrique 4.4)

- Patients présentant un trouble convulsif ou ayant des antécédents de convulsions (voir rubrique 4.4)
- Patients atteints d'une tumeur avérée du système nerveux central
- Patients sous sevrage aigu d'alcool ou de benzodiazépines
- Patients présentant un antécédent de trouble bipolaire
- Patients recevant un traitement concomitant contenant du bupropion ou de la naltrexone
- Patients présentant ou ayant présenté un diagnostic de boulimie ou d'anorexie mentale
- Patients actuellement dépendants d'un traitement opioïde chronique (voir rubriques 4.4 et 4.5) ou d'un traitement par agonistes opiacés (par ex. méthadone) ou patients en sevrage aigu d'opiacés
- Patients recevant un traitement concomitant par des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO). Un intervalle d'au moins 14 jours doit être respecté entre l'arrêt du traitement par IMAO et l'instauration du traitement par naltrexone/bupropion (voir rubrique 4.5)
- Patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.2 et 5.2)
- Patients atteints d'insuffisance rénale terminale (voir rubriques 4.2 et 5.2)

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La sécurité et la tolérabilité de l'association naltrexone/bupropion doivent être évaluées à intervalles réguliers.

Le traitement doit être arrêté en cas d'incertitude concernant la sécurité ou de tolérabilité du traitement en cours, notamment en cas d'inquiétude à propos de l'augmentation de la pression artérielle (voir rubrique 4.8).

Suicide et comportement suicidaire

L'association naltrexone/bupropion contient du bupropion. Le bupropion est indiqué pour le traitement de la dépression dans certains pays. Une méta-analyse d'essais cliniques portant sur l'utilisation des antidépresseurs, contrôlés versus placebo, chez des sujets adultes atteints de troubles psychiatriques a montré une augmentation du risque de comportement suicidaire sous antidépresseurs par rapport au placebo chez les sujets de moins de 25 ans.

Même si lors des essais cliniques contrôlés versus placebo avec l'association naltrexone/bupropion dans le traitement de l'obésité chez les sujets adultes, aucun suicide ni aucune tentative de suicide n'a été rapporté sous naltrexone/bupropion dans les études ayant duré jusqu'à 56 semaines, des tendances suicidaires (notamment des idées suicidaires) ont été rapportées après la commercialisation chez des patients de tous âges sous naltrexone/bupropion.

Les patients sous traitement par naltrexone/bupropion, en particulier ceux à haut risque, doivent être étroitement surveillés, surtout en début de traitement et après des modifications posologiques. Les patients (et leurs aidants) doivent être alertés de la nécessité de surveiller toute aggravation clinique, tout comportement ou idées suicidaires et tout changement inhabituel de comportement, et de consulter immédiatement un médecin en cas de survenue de ces symptômes.

Convulsions

Le bupropion est associé à un risque dose-dépendant de convulsions, une dose de bupropion à libération prolongée (LP) de 300 mg entraînant une incidence estimée de convulsions de 0,1 %. Après l'administration d'une dose unique de 180 mg de bupropion sous la forme de comprimés de naltrexone/bupropion, les concentrations plasmatiques de bupropion et des métabolites du bupropion sont comparables à celles observées après l'administration d'une dose unique de bupropion LP 150 mg. Aucune étude n'a toutefois déterminé les concentrations de bupropion et des métabolites du bupropion après l'administration répétée de comprimés de naltrexone/bupropion par rapport aux comprimés de bupropion LP. Comme on ignore si le risque de convulsions associé au bupropion est lié au bupropion ou à un métabolite du bupropion et qu'aucune donnée ne démontre une similarité des concentrations

plasmatisques avec des administrations répétées, on ne sait pas avec certitude si l'administration répétée de l'association naltrexone/bupropion peut être associée à un taux de convulsions similaire à celui observé avec le bupropion LP 300 mg. Chez les sujets ayant reçu l'association naltrexone/bupropion dans le cadre d'essais cliniques, l'incidence des convulsions a été d'environ 0,06 % (2/3 239 sujets) contre 0,0 % (0/1 515 sujets) sous placebo. Cette incidence des convulsions, ainsi que l'incidence des convulsions chez des patients qui ont reçu naltrexone/bupropion dans le cadre d'un essai à grande échelle sur les paramètres cardiovasculaires (cardiovascular outcomes trial, CVOT), n'était pas supérieure au taux de convulsions observé avec le bupropion en monothérapie aux doses approuvées.

Le risque de convulsions est également associé à des facteurs liés aux patients, à des situations cliniques et à des médicaments concomitants. Ces facteurs doivent donc être pris en compte lors de la sélection des patients traités par naltrexone/bupropion. Le traitement par l'association naltrexone/bupropion doit être définitivement arrêté chez les patients présentant une crise convulsive sous traitement par ce médicament. L'association naltrexone/bupropion doit être prescrite avec prudence chez les patients présentant des facteurs de prédisposition susceptibles d'augmenter le risque de convulsions, notamment :

- antécédent de traumatisme crânien ;
- consommation excessive d'alcool ou addiction à la cocaïne ou à des stimulants ;
- le traitement par naltrexone/bupropion pouvant entraîner une diminution de la glycémie chez les patients diabétiques, la dose d'insuline et/ou d'antidiabétiques oraux doit être évaluée afin de minimiser le risque d'hypoglycémie, qui pourrait prédisposer les patients au risque de convulsions ;
- administration concomitante de médicaments susceptibles d'abaisser le seuil épiléptogène, notamment antipsychotiques, antidépresseurs, antipaludéens, tramadol, théophylline, stéroïdes systémiques, quinolones et antihistaminiques sédatifs.

La consommation d'alcool doit être minimisée ou évitée au cours du traitement par naltrexone/bupropion.

Patients sous analgésiques opioïdes

L'association naltrexone/bupropion ne doit pas être administrée aux patients sous traitement chronique par opiacés (voir rubrique 4.3). Si un traitement chronique par opiacés est nécessaire, le traitement par naltrexone/bupropion doit être arrêté. Chez les patients nécessitant un traitement intermittent par opiacés, le traitement par naltrexone/bupropion doit être temporairement interrompu et la dose d'opiacés ne doit pas être augmentée au-delà de la dose standard. Pendant les études cliniques sur l'association naltrexone/bupropion, l'utilisation concomitante d'opioïdes ou de type opioïde, y compris des analgésiques ou des antitussifs, était exclue. Cependant, environ 12 % des sujets inclus dans les études cliniques sur l'association naltrexone/bupropion ont pris simultanément un opioïde ou un médicament de type opioïde. La plupart d'entre eux ont poursuivi le traitement de l'étude sans interrompre la prise de l'association naltrexone/bupropion, et ceci sans conséquence indésirable.

Tentative de levée du blocage

La tentative de levée d'un blocage induit par la naltrexone en administrant de grandes quantités d'opioïdes exogènes est très dangereuse et peut provoquer un surdosage fatal ou une intoxication aux opioïdes menaçant le pronostic vital (par ex. arrêt respiratoire, collapsus circulatoire). Les patients doivent savoir qu'ils peuvent être plus sensibles à des doses plus faibles d'opioïdes après l'arrêt du traitement par l'association naltrexone/bupropion.

Réactions allergiques

Des réactions anaphylactoïdes/ anaphylactiques caractérisées par des symptômes tels que prurit, urticaire, œdème de Quincke et dyspnée nécessitant un traitement médical ont été rapportés dans les essais cliniques sur le bupropion. De plus, de rares cas d'érythème polymorphe, de syndrome de Stevens-Johnson et de choc anaphylactique en association avec le bupropion ont également été rapportés de façon spontanée en pharmacovigilance. En cas de réaction allergique ou de réaction

anaphylactoïde/ anaphylactique (par ex. éruption cutanée, prurit, urticaire, douleur thoracique, œdème et essoufflement) en cours de traitement, le patient doit arrêter de prendre l'association naltrexone/bupropion et consulter un médecin.

Une arthralgie, une myalgie et une fièvre avec éruption cutanée et d'autres symptômes évocateurs d'une hypersensibilité retardée ont également été rapportés avec le bupropion. Ces symptômes peuvent ressembler à ceux d'une maladie sérique. Les patients doivent avertir leur médecin traitant en cas d'apparition de ces symptômes. Si une maladie sérique est suspectée, le traitement par l'association naltrexone/bupropion doit être interrompu.

Augmentation de la pression artérielle

Dans les essais cliniques de phase 3 sur l'association naltrexone/bupropion, on a observé, en début de traitement, une augmentation modérée transitoire de la pression artérielle systolique et diastolique pouvant atteindre 1 mm Hg par rapport aux valeurs initiales. Lors d'un essai portant sur les paramètres cardiovasculaires (CVOT) mené chez des patients à risque accru d'événement cardiovasculaire, des augmentations moyennes par rapport aux valeurs de référence de la pression artérielle systolique et diastolique, d'environ 1 mm Hg comparativement au placebo, ont également été observées. En pratique clinique, des cas d'hypertension artérielle, parfois sévères et nécessitant un traitement aigu, ont été rapportés avec d'autres produits contenant du bupropion. De plus, dans le cadre de la post-commercialisation, des cas de crise hypertensive ont été signalés pendant la phase de titrage initiale du traitement par naltrexone/bupropion.

La pression artérielle et le pouls doivent être mesurés avant l'instauration du traitement par naltrexone/bupropion et évalués à intervalles réguliers, conformément à la pratique clinique standard. En cas d'augmentation soutenue et cliniquement pertinente de la pression artérielle ou du pouls suite au traitement par naltrexone/bupropion, celui-ci doit être arrêté.

L'association naltrexone/bupropion doit être administrée avec prudence chez les patients présentant une hypertension artérielle contrôlée et ne doit pas être administrée aux patients atteints d'hypertension artérielle non contrôlée (voir rubrique 4.3).

Maladie cardiovasculaire

On ne dispose pas d'expérience clinique étayant la sécurité de l'association naltrexone/bupropion chez les patients ayant récemment présenté un infarctus du myocarde, une maladie cardiaque instable ou une insuffisance cardiaque congestive de classe NYHA III ou IV. L'association naltrexone/bupropion doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant une coronaropathie active (par ex. angor en cours ou antécédent récent d'infarctus du myocarde) ou un antécédent de maladie cérébrovasculaire.

Hépatotoxicité

Dans les études cliniques terminées sur l'association naltrexone/bupropion, dans lesquelles les doses quotidiennes de chlorhydrate de naltrexone étaient comprises entre 16 mg et 48 mg, des lésions hépatiques d'origine médicamenteuse ont été rapportées. Des cas d'élévation des enzymes hépatiques ont également été signalés après la commercialisation. Un patient suspecté de présenter des lésions hépatiques d'origine médicamenteuse doit arrêter de prendre l'association naltrexone/bupropion.

Patients âgés

Les études cliniques sur l'association naltrexone/bupropion n'ont pas inclus un nombre suffisant de sujets âgés de 65 ans et plus pour déterminer s'ils répondent différemment des sujets plus jeunes. Les patients âgés peuvent être plus sensibles aux réactions indésirables du système nerveux central associées à l'association naltrexone/bupropion. La naltrexone et le bupropion étant connus pour être largement excrétés par les reins, le risque de réactions indésirables associées à l'association naltrexone/bupropion peut être plus important chez les patients présentant une insuffisance de la fonction rénale, une pathologie plus fréquente chez les sujets âgés. Pour ces raisons, l'association

naltrexone/bupropion doit être utilisée avec prudence chez les patients de plus de 65 ans et est déconseillée chez les patients de plus de 75 ans.

Insuffisance rénale

L'association naltrexone/bupropion n'a pas été évaluée de façon approfondie chez les patients atteints d'insuffisance rénale. L'utilisation de l'association naltrexone/bupropion est contre-indiquée chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère, la dose quotidienne maximale recommandée de naltrexone/bupropion doit être réduite car ces patients peuvent présenter des concentrations médicamenteuses supérieures qui pourraient entraîner une accentuation des effets indésirables (voir rubriques 4.2, 4.8 et 5.2). Chez les patients présentant un risque plus important d'insuffisance rénale, en particulier les patients diabétiques ou les patients âgés, le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) doit être évalué avant l'instauration du traitement par naltrexone/bupropion.

Insuffisance hépatique

L'association naltrexone/bupropion n'a pas été évaluée d'une manière étendue chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. L'association naltrexone/bupropion est contre-indiquée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère et est déconseillée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (voir rubriques 4.2, 4.3 et 5.2). Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère, la dose quotidienne maximale recommandée de naltrexone/bupropion doit être réduite, car ces patients peuvent présenter des concentrations en médicament plus élevées, ce qui pourrait entraîner une augmentation des effets indésirables. (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Syndrome sérotoninergique

Des rapports post-commercialisation ont fait état d'un syndrome sérotoninergique, un état mettant potentiellement le pronostic vital en jeu, lorsque l'association naltrexone/bupropion est administrée concomitamment à un agent sérotoninergique, comme un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) (voir rubriques 4.5 et 4.8). Si un traitement concomitant avec d'autres agents sérotoninergiques s'avère cliniquement justifié, une surveillance étroite du patient est recommandée, en particulier au moment de l'instauration du traitement et en cas d'augmentation de la dose.

Le syndrome sérotoninergique peut comprendre une modification de l'état mental (par exemple agitation, hallucinations, coma), une instabilité du système nerveux autonome (par exemple, tachycardie, pression artérielle labile, hyperthermie), des anomalies neuromusculaires (par exemple, hyperréflexie, incoordination, rigidité) et/ou des symptômes gastro-intestinaux (par exemple, nausées, vomissements, diarrhée). Si un syndrome sérotoninergique est suspecté, il convient d'envisager un arrêt du traitement.

Symptômes neuropsychiatriques et activation de manie

Une activation de manie et une hypomanie ont été rapportées chez des patients atteints de troubles de l'humeur recevant un traitement par d'autres médicaments similaires destinés à traiter un trouble dépressif majeur. Aucune activation de manie ou hypomanie n'a été rapportée dans les essais cliniques évaluant les effets de l'association naltrexone/bupropion chez les sujets obèses et qui excluaient les sujets sous antidépresseurs. L'association naltrexone/bupropion doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant des antécédents de manie.

Des crises de panique, en particulier chez les patients présentant des antécédents d'affections psychiatriques, ont été rapportées avec l'association naltrexone/bupropion. Ces cas sont survenus principalement au cours de la phase initiale de titration et après des ajustements posologiques. L'association naltrexone/bupropion doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant des antécédents d'affections psychiatriques.

Les données obtenues chez l'animal suggèrent un potentiel d'utilisation abusive du bupropion. Cependant, les études sur le risque de dépendance chez l'homme et la grande expérience clinique montrent que le bupropion est associé à un faible risque d'abus.

Influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'utilisation de naltrexone/bupropion a été associée à de la somnolence et à des épisodes de perte de conscience, parfois suite à des convulsions. Les patients doivent être conseillés de faire preuve de prudence lorsqu'ils conduisent des véhicules ou utilisent des machines pendant le traitement par naltrexone/bupropion, en particulier au début du traitement ou durant la phase de titration. Les patients qui présentent une sensation vertigineuse, de la somnolence, une perte de conscience ou des convulsions doivent recevoir comme consigne de s'abstenir de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines tant que ces effets indésirables ne se sont pas résolus. Une alternative pourrait être d'envisager d'arrêter le traitement (voir rubriques 4.7 et 4.8).

Lactose

Les patients qui présentent certains troubles héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit total en lactase ou de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)

Les inhibiteurs de la monoamine oxydase A et B renforçant également les voies catécholaminergiques par un mécanisme différent de celui relatif au bupropion, l'association naltrexone/bupropion ne doit pas être utilisée en association avec des IMAO (voir rubrique 4.3).

Analgésiques opioïdes

L'association naltrexone/bupropion est contre-indiquée chez les patients actuellement dépendants d'un traitement opioïde chronique ou d'un traitement par agoniste opiacé (par ex. méthadone) ou chez les patients en sevrage aigu d'opiacés (voir rubrique 4.3). Étant donné l'effet antagoniste de la naltrexone au niveau du récepteur opioïde, les patients sous naltrexone/bupropion peuvent ne pas bénéficier pleinement du traitement par des médicaments contenant des opioïdes, tels que les médicaments contre la toux et le rhume, les préparations antidiarrhéiques et les analgésiques opioïdes. Chez les patients nécessitant un traitement intermittent par opiacé, le traitement par naltrexone/bupropion doit être temporairement interrompu et la dose d'opiacé ne doit pas être augmentée au-delà de la dose standard (voir rubrique 4.4). Si un traitement chronique par opiacé est nécessaire, le traitement par naltrexone/bupropion doit être interrompu. L'association naltrexone/bupropion peut être utilisée avec prudence après un traitement chronique avec des opioïdes arrêté depuis 7 à 10 jours, afin d'éviter un sevrage précipité.

Médicaments métabolisés par les enzymes du cytochrome P450 (CYP)

Le bupropion est métabolisé en son métabolite actif principal, l'hydroxybupropion, principalement par l'isoenzyme CYP2B6 du cytochrome P450. Il existe par conséquent un risque d'interaction en cas d'administration concomitante avec des médicaments qui induisent ou inhibent l'isoenzyme CYP2B6. Bien que non métabolisés par l'isoenzyme CYP2D6, le bupropion et son principal métabolite, l'hydroxybupropion, inhibent la voie CYP2D6 et peuvent par conséquent avoir un impact sur les médicaments métabolisés par l'isoenzyme CYP2D6.

Substrats du CYP2D6

Dans une étude clinique, l'association naltrexone/bupropion (32 mg de chlorhydrate de naltrexone/360 mg de chlorhydrate de bupropion par jour) a été co-administrée avec une dose de 50 mg de métoprolol (un substrat du CYP2D6). L'association naltrexone/bupropion a respectivement multiplié environ par 4 et par 2 l'ASC et la C_{max} du métoprolol, par rapport au métoprolol seul. Des interactions médicamenteuses cliniques similaires ayant entraîné une

augmentation de l'exposition pharmacocinétique aux substrats du CYP2D6 ont également été observées avec le bupropion seul, en association avec la désipramine et la venlafaxine.

La co-administration du bupropion avec des médicaments métabolisés par l'isoenzyme CYP2D6, notamment certains antidépresseurs (ISRS et de nombreux antidépresseurs tricycliques, par ex. désipramine, imipramine, paroxétine), antipsychotiques (par ex. halopéridol, rispéridone et thioridazine), bêtabloquants (par ex. métoprolol) et antiarythmiques de classe 1C (par ex. propafénone et flécaïnide), doit être envisagée avec prudence et instaurée à la posologie la plus faible possible du médicament concomitant. Bien que le citalopram ne soit pas principalement métabolisé par l'isoenzyme CYP2D6, une étude montre que le bupropion augmente la C_{max} et l'ASC du citalopram de respectivement 30 % et 40 %.

Des rapports post-commercialisation ont fait état d'un syndrome sérotoninergique, un état mettant potentiellement le pronostic vital en jeu, lorsque l'association naltrexone/bupropion est administrée concomitamment à un agent sérotoninergique, comme un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Les médicaments nécessitant une activation métabolique par le CYP2D6 pour être efficaces (par ex. le tamoxifène) peuvent avoir une efficacité réduite lorsqu'ils sont administrés de façon concomitante avec des inhibiteurs du CYP2D6 tels que le bupropion. En cas d'ajout de l'association naltrexone/bupropion au protocole thérapeutique d'un patient recevant déjà un médicament métabolisé par le CYP2D6, la nécessité de diminuer la dose du médicament initial doit être envisagée, en particulier en cas d'association à des médicaments à index thérapeutique étroit. Si possible, l'option d'un monitoring thérapeutique doit être envisagée pour les médicaments à index thérapeutique étroit tels que les antidépresseurs tricycliques.

Inducteurs, inhibiteurs et substrats du CYP2B6

Le bupropion est métabolisé en son métabolite actif principal, l'hydroxybupropion, principalement par l'isoenzyme CYP2B6. Il existe un risque potentiel d'interactions médicamenteuses entre l'association naltrexone/bupropion et les inducteurs ou les substrats de l'isoenzyme CYP2B6.

Le bupropion étant largement métabolisé, l'administration concomitante de l'association naltrexone/bupropion avec des médicaments connus pour induire l'isoenzyme CYP2B6 (par ex. la carbamazépine, la phénytoïne, le ritonavir, l'éfavirenz) doit se faire avec prudence, car ceux-ci peuvent modifier l'efficacité clinique de l'association naltrexone/bupropion. Dans une série d'études chez des volontaires sains, le ritonavir (100 mg deux fois par jour ou 600 mg deux fois par jour) ou une association de 100 mg de ritonavir et de 400 mg de lopinavir deux fois par jour ont entraîné une diminution dose-dépendante de 20 à 80 % de l'exposition au bupropion et à ses principaux métabolites. De même, 600 mg d'éfavirenz une fois par jour pendant deux semaines ont entraîné une diminution de l'exposition au bupropion d'environ 55 % chez les volontaires sains.

La co-administration de médicaments susceptibles d'inhiber la métabolisation du bupropion via l'isoenzyme CYP2B6 (par ex. substrats du CYP2B6 : cyclophosphamide, ifosfamide, et inhibiteurs du CYP2B6 : orphénadrine, ticlopidine, clopidogrel) peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques du bupropion et une diminution de celles de l'hydroxybupropion, son métabolite actif. Les conséquences cliniques de l'inhibition du métabolisme du bupropion via l'isoenzyme CYP2B6 et les modifications consécutives du rapport bupropion/hydroxybupropion ne sont pas actuellement connues, mais pourraient potentiellement diminuer l'efficacité de l'association naltrexone/bupropion.

Substrats de l'OCT-2

Le bupropion et ses métabolites inhibent de façon compétitive l'OCT-2 au niveau de la membrane basolatérale du tubule rénal responsable de la sécrétion de la créatinine, d'une façon similaire à la cimétidine, un substrat de l'OCT-2. Par conséquent, des augmentations légères de la créatinine peuvent être observées après un traitement à long terme par naltrexone/bupropion en raison de l'inhibition de l'OCT-2, sans pour autant indiquer de modifications de la clairance de la créatinine. Dans les essais

cliniques, l'utilisation de naltrexone/bupropion avec d'autres substrats de l'OCT-2 (par ex. metformine) n'a pas indiqué de nécessité d'ajustement posologique ou d'autres précautions.

Autres interactions

Bien que les données cliniques n'aient pas mis en évidence d'interaction pharmacocinétique entre le bupropion et l'alcool, de rares cas d'effets indésirables neuropsychiatriques ou de tolérance diminuée à l'alcool ont été rapportés chez des patients ayant consommé de l'alcool pendant le traitement. Il n'existe aucune interaction pharmacocinétique connue entre la naltrexone et l'alcool. La consommation d'alcool doit être minimisée ou évitée au cours du traitement par naltrexone/bupropion.

L'association naltrexone/bupropion doit être prescrite avec prudence chez les patients présentant des facteurs de prédisposition susceptibles d'augmenter le risque de convulsions, notamment :

- le traitement par naltrexone/bupropion pouvant entraîner une diminution de la glycémie chez les patients diabétiques, la dose d'insuline et/ou d'antidiabétiques oraux doit être évaluée afin de minimiser le risque d'hypoglycémie qui pourrait prédisposer les patients à des convulsions ;
- l'administration concomitante de médicaments susceptibles d'abaisser le seuil épileptogène, notamment antipsychotiques, antidépresseurs, antipaludéens, tramadol, théophylline, stéroïdes administrés par voie systémique, quinolones et antihistaminiques sédatifs.

L'association naltrexone/bupropion est contre-indiquée chez les patients recevant un traitement concomitant par inhibiteurs de la monoamine oxydase, bupropion ou naltrexone, les patients sous sevrage aigu d'alcool ou de benzodiazépines, les patients actuellement dépendants d'un traitement opioïde chronique ou d'un traitement par agonistes opiacés (voir rubrique 4.3).

L'administration concomitante de l'association naltrexone/bupropion chez les patients recevant de la lévodopa ou de l'amantadine doit être envisagée avec prudence. Des données cliniques limitées suggèrent une augmentation de l'incidence des effets indésirables (par ex. nausées, vomissements et effets neuropsychiatriques ; voir rubrique 4.8) chez les patients recevant du bupropion de façon concomitante avec de la lévodopa ou de l'amantadine.

L'administration de naltrexone/bupropion avec des inhibiteurs ou des inducteurs de l'UGT1A2 et 2B7 doit être envisagée avec prudence, car ces derniers peuvent altérer l'exposition à la naltrexone.

L'administration concomitante de la naltrexone/du bupropion avec la digoxine peut diminuer les concentrations plasmatiques de digoxine. Surveillez les concentrations plasmatiques de digoxine chez les patients traités conjointement par naltrexone/bupropion et digoxine. Les professionnels de santé doivent être conscients de l'élévation potentielle des concentrations de digoxine lors de l'arrêt de la naltrexone/du bupropion et que le/la patient(e) doit être surveillé(e) afin de déceler une éventuelle toxicité de la digoxine.

L'association naltrexone/bupropion n'a pas été étudiée en combinaison avec des antagonistes alpha-adrénergiques ou de la clonidine.

Le bupropion étant largement métabolisé, l'administration concomitante de naltrexone/bupropion avec des médicaments connus pour inhiber la métabolisation (par ex. le valproate) doit se faire avec prudence, car ceux-ci peuvent modifier son efficacité et sa sécurité cliniques.

Étant donné que les concentrations plasmatiques de naltrexone et de bupropion sont connues pour augmenter avec la prise d'aliments et que les données de sécurité et d'efficacité obtenues dans les essais cliniques sont fondées sur une administration avec des aliments, l'association naltrexone/bupropion doit de préférence être prise avec des aliments.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de l'association naltrexone/bupropion chez la femme enceinte. L'association n'a pas été étudiée dans le cadre d'études de toxicité sur la reproduction. Les études effectuées avec la naltrexone chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3), tandis que les études effectuées avec le bupropion n'ont pas mis en évidence d'effets délétères sur la reproduction. Le risque potentiel chez l'être humain n'est pas connu.

L'association naltrexone/bupropion ne doit pas être utilisée pendant la grossesse ou chez les femmes ayant un projet de grossesse en cours.

Allaitement

La naltrexone, le bupropion et leurs métabolites sont excrétés dans le lait maternel.

Compte tenu des données limitées sur l'exposition systémique à la naltrexone et au bupropion chez les nourrissons/nouveau-nés allaités, un risque pour les nourrissons/ nouveau-nés ne peut être exclu. L'association naltrexone/bupropion ne doit pas être utilisée pendant l'allaitement.

Fertilité

Il n'existe pas de données concernant l'effet de l'association naltrexone et bupropion sur la fertilité. Dans les études de reprotoxicité, aucun effet sur la fertilité n'a été observé avec le bupropion. L'administration par voie orale de naltrexone à des rats a entraîné une augmentation significative des pseudogestations et une diminution du taux de gestation à des doses de naltrexone environ 30 fois supérieures à la dose contenue dans l'association naltrexone/bupropion. La pertinence de ces observations pour la fertilité humaine n'est pas connue (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'association naltrexone/bupropion a une influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. En cas de conduite de véhicules ou d'utilisation de machines, le risque de vertiges, de somnolence, de perte de conscience et de convulsions en cours de traitement doit être pris en compte.

Les patients doivent être avertis que l'association naltrexone/bupropion peut affecter leur capacité à conduire et utiliser des machines dangereuses (voir rubriques 4.4 et 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Dans les études cliniques, 23,8 % des sujets sous naltrexone/bupropion et 11,9 % des sujets sous placebo ont arrêté le traitement en raison d'un effet indésirable. Les effets indésirables les plus fréquemment observés avec l'association naltrexone/bupropion sont les nausées (très fréquent), la constipation (très fréquent), les vomissements (très fréquent), les vertiges (fréquent) et la sécheresse de la bouche (fréquent). Les effets indésirables les plus fréquents ayant entraîné un arrêt du traitement par naltrexone/bupropion étaient les nausées (très fréquent), les céphalées (très fréquent), les vertiges (fréquent) et les vomissements (très fréquent).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le profil de sécurité de l'association naltrexone/bupropion (NB) résumé dans le Tableau 1 ci-dessous est fondé sur les études cliniques effectuées avec l'association à doses fixes (effets indésirables survenus avec une incidence d'au moins 0,1 % et deux fois plus fréquemment qu'avec le placebo) et/ou

sur des sources de données post-commercialisation. La liste de termes dans le Tableau 2 ci-dessous fournit également des informations sur les effets indésirables associés aux composants individuels, la naltrexone (N) et le bupropion (B), identifiés dans leurs RCP approuvés respectifs pour différentes indications.

Les effets indésirables sont classés par fréquence selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1. Effets indésirables rapportés chez les sujets ayant reçu l'association naltrexone/bupropion sous forme d'association à dose fixe

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable
Affections hématologiques et du système lymphatique	Rare	Diminution de l'hématocrite Diminution du nombre de lymphocytes (NB)
	Fréquence indéterminée	Lymphadénopathie
Affections du système immunitaire**	Peu fréquent	Réactions d'hypersensibilité Urticaire
	Rare	Angio-œdème
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Rare	Déshydratation
Affections psychiatriques	Fréquent	Anxiété Insomnie
	Peu fréquent	Rêves anormaux Agitation Dissociation (impression d'être ailleurs) Sautes d'humeur Nervosité Tension
	Rare	Hallucination
	Fréquence indéterminée	Crise de panique
	Fréquence indéterminée	Troubles affectifs Agression État confusionnel Idées délirantes Dépression Désorientation Troubles de l'attention Hostilité Baisse de la libido Cauchemars Paranoïa Trouble psychotique Idées suicidaires* Tentative de suicide Comportement suicidaire
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalée
	Fréquent	Vertiges Tremblements Dysgueusie Léthargie Somnolence

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable
	Peu fréquent	Tremblement d'intention Trouble de l'équilibre Amnésie
	Rare	Perte de conscience Paresthésie Présyncope Convulsions** Syncope
	Fréquence indéterminée	Dystonie Atteinte de la mémoire Parkinsonisme Agitation Syndrome sérotoninergique****
Affections oculaires	Fréquence indéterminée	Irritation oculaire Douleur oculaire ou asthénopie Gonflement oculaire Augmentation de la sécrétion lacrymale Photophobie Vision trouble
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Fréquent	Acouphènes Vertige
	Peu fréquent	Mal des transports
	Fréquence indéterminée	Gêne auriculaire Douleur auriculaire
Affections cardiaques	Fréquent	Palpitations Augmentation de la fréquence cardiaque
	Peu fréquent	Tachycardie
Affections vasculaires	Fréquent	Bouffées de chaleur Hypertension***** Augmentation de la pression artérielle
	Fréquence indéterminée	Variations de la pression artérielle
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquence indéterminée	Toux Dysphonie Dyspnée Congestion nasale Gêne nasale Douleur oropharyngée Rhinorrhée Trouble des sinus Éternuement Bâillements
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Nausées Constipation Vomissements
	Fréquent	Sécheresse de la bouche Douleur abdominale haute Douleur abdominale
	Peu fréquent	Gêne abdominale Dyspepsie Éructation

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable
	Rare	Hématochézie Hernie Gonflement des lèvres Douleur abdominale basse Caries*** Douleur dentaire***
	Fréquence indéterminée	Diarrhée Flatulences Hémorroïdes Ulcère
Affections hépatobiliaires	Peu fréquent	Cholécystite Augmentation de l'ALAT Augmentation de l'ASAT Élévation des enzymes hépatiques
	Rare	Lésion hépatique d'origine médicamenteuse
	Fréquence indéterminée	Hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Hyperhidrose Prurit Alopécie Éruption cutanée
	Fréquence indéterminée	Acné Érythème polymorphe et syndrome de Stevens Johnson Lupus cutané érythémateux Aggravation du syndrome de lupus érythémateux systémique
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Rare	Douleur dans les mâchoires
	Fréquence indéterminée	Arthralgie Douleur inguinale Myalgie Rhabdomyolyse
Affections du rein et des voies urinaires	Peu fréquent	Augmentation de la créatine sanguine
	Rare	Urgence mictionnelle
	Fréquence indéterminée	Dysurie Pollakiurie Fréquence urinaire et/ou rétention urinaire
Affections des organes de reproduction et du sein	Peu fréquent	Dysfonction érectile
	Rare	Menstruations irrégulières Hémorragie vaginale Sécheresse vulvo-vaginale
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Fatigue Sensation d'agitation Irritabilité
	Peu fréquent	Asthénie Sentiment d'anormalité Sensation de chaleur Augmentation de l'appétit Soif
	Rare	Douleur thoracique Froideur des extrémités Pyrexie
	Fréquence indéterminée	Frissons Augmentation de l'énergie

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable
*		Des cas d'idées suicidaires et de comportement suicidaire ont été rapportés pendant le traitement par NB (voir rubrique 4.4).
**		L'incidence des convulsions est d'environ 0,1 % (1/1 000). Les convulsions les plus fréquemment observées sont des convulsions de type tonico-clonique, un type de convulsions pouvant, dans certains cas, entraîner une confusion ou une amnésie postcritique (voir rubrique 4.4).
***		Bien que ne répondant pas aux critères d'inclusion dans ce tableau, les douleurs dentaires et les caries sont indiquées sur la base du sous-ensemble de patients présentant une sécheresse de la bouche, chez qui une incidence plus élevée de douleurs dentaires et de caries a été observée sous NB par rapport au placebo.
****		Le syndrome sérotoninergique peut survenir suite à une interaction entre le bupropion et un médicament sérotoninergique tel qu'un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) (voir rubriques 4.4 et 4.5).
*****		Des rapports post-commercialisation mentionnent des crises hypertensives lors de la phase initiale de titration.

Le NB étant une association fixe de deux principes actifs, outre les termes énumérés dans le Tableau 1, d'autres effets indésirables observés avec l'un des principes actifs peuvent potentiellement se produire. Les effets indésirables supplémentaires survenant avec l'un ou l'autre des composants individuels (bupropion ou naltrexone), lorsqu'il est utilisé pour des indications autres que l'obésité, sont résumés dans le Tableau 2.

Tableau 2. Effets indésirables des composants individuels naltrexone et bupropion identifiés dans les RCP approuvés respectifs.

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable
Infections et infestations	Peu fréquent	Herpès buccal (N) Tinea pedis (N)
Affections hématologiques et du système lymphatique	Peu fréquent	Purpura thrombocytopénique idiopathique (N)
Affections du système immunitaire	Très rare	Réactions d'hypersensibilité plus graves, y compris l'angio-œdème, la dyspnée/bronchospasme et le choc anaphylactique. L'arthralgie, la myalgie et la fièvre ont également été rapportées en association avec l'éruption et d'autres symptômes suggestifs de l'hypersensibilité retardée. Ces symptômes peuvent ressembler à la maladie sérique (B)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Diminution de l'appétit (N)
	Peu fréquent	Anorexie (B) Troubles de la glycémie (B)
Affections psychiatriques	Fréquent	Troubles de la concentration (B)
	Peu fréquent	Délires (B) Dépersonnalisation (B) Trouble de libido (N) Idée paranoïaque (B)
Affections du système nerveux	Peu fréquent	Ataxie (B) Trouble de la coordination (B)
Affections oculaires	Peu fréquent	Troubles visuels (B)
Affections cardiaques	Fréquent	Modification de l'électrocardiogramme (N)
Affections vasculaires	Peu fréquent	Hypotension orthostatique (B) Vasodilatation (B)

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Peu fréquent	Augmentation des expectorations (N)
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Troubles du goût (B)
Affections hépatobiliaires	Peu fréquent	Bilirubine sanguine augmentée (N) Jaunisse (B)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	Exacerbation d'un psoriasis (B) Séborrhée (N)
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Peu fréquent	Tremblement (B)
Affections des organes de reproduction et du sein	Fréquent	Éjaculation retardée (N)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Peu fréquent	Gain de poids (N)

Description d'effets indésirables sélectionnés

Convulsions

L'incidence des convulsions sous naltrexone/bupropion au cours du programme clinique a été de 0,06 % (2/3 239 sujets). Dans le groupe de sujets sous naltrexone/bupropion, les deux cas de convulsions ont été considérés comme graves et ont entraîné l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4). Aucun cas de convulsion n'a été observé dans le groupe sous placebo.

Effets indésirables gastro-intestinaux

La grande majorité des sujets sous naltrexone/bupropion ayant présenté des nausées ont rapporté cet événement dans les 4 semaines suivant l'instauration du traitement. Ces effets disparaissaient généralement spontanément. La plupart des événements ont disparu dans les 4 semaines et à la semaine 24, presque tous avaient disparu. De même, la plupart des cas de constipation chez les sujets sous naltrexone/bupropion ont été rapportés au cours de la phase d'augmentation de la dose. Le délai de résolution des cas de constipation était similaire pour les sujets sous naltrexone/bupropion et les sujets sous placebo. Environ la moitié des sujets sous naltrexone/bupropion ayant présenté des vomissements ont pour la première fois rapporté cet événement au cours de la phase d'augmentation de la dose. Le délai de résolution des cas de vomissements était généralement rapide (en une semaine) et presque tous les événements étaient résolus en 4 semaines. L'incidence de ces effets indésirables gastro-intestinaux fréquents sous traitement par naltrexone/bupropion par rapport au placebo ont été les suivants : nausées (31,8 % contre 6,7 %), constipation (18,1 % contre 7,2 %) et vomissements (9,9 % contre 2,9 %). L'incidence des cas de nausées sévères, de constipation sévère et de vomissements sévères était faible, mais supérieure chez les patients sous naltrexone/bupropion par rapport aux sujets sous placebo (nausées sévères : naltrexone/bupropion (1,9 %), placebo (<0,1 %) ; constipation sévère : naltrexone/bupropion (0,6 %), placebo (0,1 %) ; vomissements sévères : naltrexone/bupropion (0,7 %), placebo (0,3 %)). Aucun cas de nausées, de constipation ou de vomissements n'a été considéré comme grave.

Autres effets indésirables fréquents

La majorité des sujets sous naltrexone/bupropion ayant présenté des vertiges, des céphalées, une insomnie ou une sécheresse buccale ont pour la première fois rapporté ces événements au cours de la phase d'augmentation de la dose. La sécheresse buccale peut être associée à des douleurs dentaires et des caries. Dans le sous-groupe de patients ayant présenté une sécheresse buccale, une incidence plus élevée de douleurs dentaires et de caries a été observée chez les sujets sous naltrexone/bupropion par rapport aux sujets sous placebo. L'incidence des cas de céphalées sévères, de vertiges sévères et d'insomnie sévère était faible, mais supérieure chez les patients sous naltrexone/bupropion par rapport aux sujets sous placebo (céphalées sévères : naltrexone/bupropion (1,1 %), placebo (0,3 %) ; vertiges sévères : naltrexone/bupropion (0,6 %), placebo (0,2 %) ; insomnie sévère : naltrexone/bupropion (0,4 %), placebo (<0,1 %)). Aucun cas de vertiges, de sécheresse buccale, de céphalées ou d'insomnie chez les sujets sous naltrexone/bupropion n'a été considéré comme grave.

Patients âgés

Les patients âgés peuvent être plus sensibles à certains des effets indésirables du système nerveux central associés à l'association naltrexone/bupropion (principalement vertiges et tremblements). Une incidence plus élevée de troubles gastro-intestinaux a été observée dans les groupes de patients plus âgés. Les événements fréquents ayant entraîné un arrêt du traitement chez les patients âgés étaient les suivants : nausées, vomissements, vertiges et constipation.

Diabète de type 2

Une incidence plus élevée d'effets indésirables gastro-intestinaux, en particulier nausées, vomissements et diarrhée, a été observée chez les patients diabétiques de type 2 traités par naltrexone/bupropion par rapport aux sujets non diabétiques. Les patients diabétiques de type 2 peuvent être plus susceptibles de présenter ces événements en raison de l'utilisation de traitements concomitants (par ex. metformine) ou de présenter des troubles gastro-intestinaux sous-jacents (par ex. gastroparésie) prédisposant à des symptômes gastro-intestinaux.

Insuffisance rénale

Les patients présentant une insuffisance rénale modérée ont présenté une incidence plus élevée d'effets indésirables gastro-intestinaux et du système nerveux central. De façon générale, ces patients ont par conséquent moins bien toléré le traitement par naltrexone/bupropion à la dose quotidienne totale de 32 mg d'hydrochlorure de naltrexone/360 mg d'hydrochlorure de bupropion, ce que l'on pense être dû aux concentrations plasmatiques supérieures en métabolites actifs. Les types d'effets indésirables étaient similaires aux événements observés chez les patients présentant une fonction rénale normale (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.2).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Expérience de surdosage chez l'humain

On ne dispose pas d'expérience clinique de surdosage avec l'utilisation combinée du bupropion et de la naltrexone. La dose quotidienne maximale de l'association bupropion/naltrexone, administrée dans le cadre des essais cliniques, était de 50 mg de chlorhydrate de naltrexone et de 400 mg de chlorhydrate de bupropion. Il est probable que les conséquences cliniques les plus graves du surdosage de l'association bupropion/naltrexone soient associées au bupropion.

Bupropion

L'ingestion aiguë de doses supérieures à 10 fois la dose thérapeutique maximale de bupropion (soit environ 8 fois la dose quotidienne recommandée de naltrexone/bupropion) a été rapportée. Des convulsions ont été rapportées dans environ un tiers des cas de surdosage. Les autres réactions graves rapportées en cas de surdosage de bupropion seul comprenaient des hallucinations, une perte de conscience, une tachycardie sinusale et des modifications de l'ECG telles que des troubles de la conduction (notamment un allongement de l'intervalle QRS) ou des arythmies. Une fièvre, une rigidité musculaire, une rhabdomyolyse, une hypotension artérielle, une stupeur, un coma et une insuffisance respiratoire ont été rapportés principalement en cas de surdosages multiples dont un surdosage de bupropion.

Bien que la plupart des patients se soient rétablis sans séquelles, des cas de décès ont été rapportés chez des sujets ayant ingéré des doses très élevées de bupropion seul. Des cas de syndrome sérotoninergique ont également été rapportés.

Naltrexone

L'expérience de surdosage de naltrexone en monothérapie chez l'humain est limitée. Dans une étude, des sujets ont reçu 800 mg de chlorhydrate de naltrexone par jour (soit 25 fois la dose quotidienne recommandée de naltrexone/bupropion) pendant au plus une semaine, sans présenter de signe de toxicité.

Prise en charge du surdosage

Il convient de maintenir les voies respiratoires dégagées et de procéder à une oxygénation et à une ventilation adéquates. Le rythme cardiaque et les signes vitaux doivent être surveillés. Une surveillance EEG est également recommandée pendant les premières 48 heures suivant l'ingestion. Un traitement symptomatique et de soutien général est également recommandé. L'induction de vomissements est déconseillée.

L'administration de charbon activé est recommandée. On ne dispose pas d'expérience de l'utilisation de diurèse forcée, de dialyse, d'hémo perfusion ou d'exsanguino-transfusion dans la prise en charge des surdosages de l'association bupropion et naltrexone. Il n'existe aucun antidote spécifique en cas de surdosage de l'association bupropion/naltrexone.

En raison du risque dose-dépendant de convulsions associé au bupropion, l'hospitalisation doit être envisagée après un surdosage suspecté de naltrexone/bupropion. D'après les études chez l'animal, il est recommandé de traiter les convulsions par une administration de benzodiazépine par voie intraveineuse et d'autres mesures de soutien, le cas échéant.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : préparations contre l'obésité, produits de régime exclus, médicaments contre l'obésité à action centrale, code ATC : A08AA62.

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques

Les effets neurochimiques exacts de l'association naltrexone/bupropion amenant à la suppression de l'appétit ne sont pas totalement compris. Ce médicament comprend deux substances : la naltrexone, un antagoniste mu-opioïde, et le bupropion, un inhibiteur faible de la recapture neuronale de la noradrénaline et de la dopamine. Ces substances exercent un effet sur deux principales zones du cerveau, en particulier le noyau arqué de l'hypothalamus et le système de récompense dopaminergique mésolimbique.

Au niveau du noyau arqué de l'hypothalamus, le bupropion stimule les neurones à pro-opiomélanocortine (POMC) responsables de la libération de l'hormone mélanotrope alpha (α -MSH) qui, à son tour, se lie aux récepteurs des mélanocortines de type 4 (MC4-R) et les stimule. Lors de la libération de l' α -MSH, les neurones POMC libèrent simultanément de la β -endorphine, un agoniste endogène des récepteurs mu-opioïdes. La liaison de la β -endorphine aux récepteurs mu-opioïdes sur les neurones POMC induit une boucle de rétroaction négative sur les neurones POMC entraînant une diminution de la libération de l' α -MSH. Le blocage de cette boucle de rétroaction inhibitrice par la naltrexone est proposé de façon à permettre une activation plus puissante et plus longue des neurones POMC, amplifiant ainsi les effets du bupropion sur le bilan énergétique. Les données précliniques suggèrent que la naltrexone et le bupropion, administrés en association, pourraient avoir des effets plus qu'additifs dans cette zone pour réduire la prise alimentaire.

Efficacité et sécurité cliniques

Les effets de l'association naltrexone/bupropion sur la perte de poids, le maintien du poids, le tour de taille, la composition corporelle, les marqueurs associés à l'obésité pour les paramètres

cardiovasculaires et métaboliques et les évaluations rapportées par les patients ont été examinés dans des essais de Phase 2 et de Phase 3 en double aveugle, contrôlés versus placebo, sur des sujets obèses (IMC compris entre 27 et 45 kg/m²) sur des durées de 16 à 56 semaines et randomisés pour recevoir du chlorhydrate de naltrexone (16 à 50 mg/jour) et/ou du chlorhydrate de bupropion (300 à 400 mg/jour) ou un placebo.

Effet sur la perte de poids et le maintien du poids

Quatre études de Phase 3 multicentriques, en double aveugle, contrôlées versus placebo, sur l'obésité (NB-301, NB-302, NB-303 et NB-304) ont été réalisées pour évaluer l'effet de l'association naltrexone/bupropion en association avec des modifications du mode de vie chez 4 536 sujets randomisés pour recevoir l'association naltrexone/bupropion ou un placebo. Le traitement a été instauré avec une phase d'augmentation de la dose. Trois de ces études (NB-301, NB-302 et NB-304) ont désigné le critère d'évaluation principal à 56 semaines et une étude (NB-303) a désigné le critère d'évaluation principal à 28 semaines mais s'est poursuivie jusqu'à 56 semaines. Les études NB-301, NB-303 et NB-304 ont inclus des instructions périodiques des centres d'étude de réduire l'apport calorique et d'augmenter l'activité physique, tandis que l'étude NB-302 a inclus un programme intensif de modifications comportementales consistant en 28 séances de conseil en groupes sur 56 semaines, ainsi que la prescription d'un régime alimentaire et d'un programme d'exercice rigoureux. L'étude NB-304 a évalué des patients diabétiques de type 2 n'atteignant pas l'objectif glycémique d'HbA1c <7 % (53 mmol/mol) sous antidiabétiques oraux ou sous régime alimentaire et exercice seuls. L'étude NB-303 comportait une ré-randomisation en aveugle, à la semaine 28, de la moitié de la cohorte de sujets du bras sous traitement actif ne répondant pas au traitement de façon appropriée, et l'ajout d'une dose plus élevée de naltrexone (chlorhydrate de naltrexone 48 mg/chlorhydrate de bupropion 360 mg). Par conséquent, le critère d'évaluation principal comparant l'évolution du poids sous chlorhydrate de naltrexone 32 mg/chlorhydrate de bupropion 360 mg par rapport au placebo a été évalué à la semaine 28.

Parmi les 4 536 sujets inclus dans les études de Phase 3 sur l'association naltrexone/bupropion, 25 % présentaient une hypertension artérielle, 33 % présentaient une glycémie à jeun ≥ 100 mg/dl (5,6 mmol/l) à l'entrée dans l'étude, 54 % présentaient une dyslipidémie à l'entrée dans l'étude et 11 % présentaient un diabète de type 2.

Dans les études de Phase 3 combinées, l'âge moyen était de 46 ans, 83 % des sujets étaient des femmes, et 77 % étaient blancs, 18 % étaient noirs et 5 % étaient d'autres origines ethniques. L'IMC moyen à l'entrée dans l'étude était de 36 kg/m² et le tour de taille moyen était de 110 cm. Le critère d'évaluation composite principal comprenait le pourcentage de changement du poids corporel par rapport à l'entrée dans l'étude et le pourcentage de sujets obtenant une diminution totale de poids corporel ≥ 5 %. Les résumés des données concernant l'évolution moyenne du poids corporel reflètent la population en intention de traiter (ITT), définie comme les sujets randomisés, pour lesquels on dispose d'un poids corporel à l'entrée dans l'étude et d'au moins un poids corporel ultérieur mesuré au cours de la phase de traitement définie, à l'aide d'une analyse LOCF (last observation carried forward), ainsi que d'une analyse des patients ayant terminé leur traitement. Les résumés concernant le pourcentage de sujets obtenant une réduction ≥ 5 % ou ≥ 10 % du poids corporel sont basés sur une analyse BOCF (baseline observation carried forward) de tous les sujets randomisés. L'observance globale était similaire entre les études et similaire entre les groupes de traitement. Les taux d'observance du traitement pour les études de Phase 3 intégrées étaient les suivants : 67 % sous NB contre 74 % sous placebo à 16 semaines, 63 % sous NB contre 65 % sous placebo à 26 semaines, 55 % sous NB contre 55 % sous placebo à 52 semaines.

Comme indiqué dans le Tableau 2, les sujets de l'étude NB-301 ont présenté une perte de poids corporel moyenne de -5,4 % sous naltrexone/bupropion contre -1,3 % sous placebo. Une perte de poids d'au moins 5 % par rapport au poids corporel initial a été observée plus fréquemment chez les sujets sous naltrexone/bupropion (31 %) par rapport aux sujets sous placebo (12 %) (Tableau 3). Une perte de poids plus marquée a été observée dans la cohorte de sujets ayant achevé 56 semaines de traitement par naltrexone/bupropion (-8,1 %) par rapport au placebo (-1,8 %). Des résultats comparables ont été observés dans l'étude NB-303 basée sur la même méthodologie, avec une perte de poids significative observée dans le groupe de sujets sous naltrexone/bupropion par rapport au groupe

sous placebo à la semaine 28, résultat qui s'est maintenu pendant les 56 semaines de l'étude (Tableau 3).

Dans l'étude NB-302, l'association naltrexone/bupropion a également été évaluée en association avec une guidance intensive de modifications comportementales. Proportionnellement, la perte de poids moyenne par rapport à l'entrée dans l'étude observée avec le traitement par naltrexone/bupropion (-8,1 %) était supérieure à celle observée dans l'étude NB-301 (-5,4 %) à la semaine 56, et il en était de même avec le placebo : -4,9 % dans l'étude NB-302 contre -1,3 % dans l'étude NB-301.

Les effets thérapeutiques observés chez les sujets obèses ou en surpoids diabétiques de type 2 (étude NB-304) ont été plutôt moins marqués que ceux observés dans les autres études de Phase 3. Dans cette population, l'association naltrexone/bupropion (-3,7 %) s'est avérée significativement ($p < 0,001$) plus efficace que le placebo (-1,7 %).

Tableau 3. Perte de poids moyenne (% de changement) entre l'entrée dans l'étude et la semaine 56 dans les études de phase 3 sur l'association naltrexone/bupropion (NB) NB-301, NB-302 et NB-304, et entre l'entrée dans l'étude et la semaine 28 dans l'étude de phase 3 NB-303

	Données à 56 semaines						Données à 28 semaines	
	NB-301		NB-302		NB-304		NB-303	
	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO
Groupe d'analyse de la population en intention de traiter⁺								
N	538	536	565	196	321	166	943	474
Entrée dans l'étude (kg)	99,8	99,5	100,3	101,8	104,2	105,3	100,4	99,4
Moyenne MC (IC à 95 %) du % de changement par rapport à l'entrée dans l'étude	-5,4* (-6,0 à -4,8)	-1,3 (-1,9 à -0,7)	-8,1* (-8,8 à -7,4)	-4,9 (-6,1, -3,7)	-3,7* (-4,3 à -3,1)	-1,7 (-2,5 à -0,9)	-5,7* (-6,1 à -5,3)	-1,9 (-2,4 à -1,4)
Groupe d'analyse des patients ayant terminé leur traitement⁺⁺								
N	296	290	301	106	175	100	619	319
Entrée dans l'étude (kg)	99,8	99,2	101,2	100,4	107,0	105,1	101,2	99,0
Moyenne MC (IC à 95 %) du % de changement par rapport à l'entrée dans l'étude	-8,1 (-9,0 à -7,2)	-1,8 (-2,7 à -0,9)	-11,5 (-12,6 à -10,4)	-7,3 (-9,0 à -5,6)	-5,9 (-6,8 à -5,0)	-2,2 (-3,4 à -1,0)	-7,8 (-8,3 à -7,3)	-2,4 (-3,0 à -1,8)

IC : intervalle de confiance ; MC : moindres carrés.

Intervalles de confiance à 95 % calculés comme suit : moyenne MC \pm 1,96 x erreur type.

⁺ Sujets randomisés, pour lesquels on disposait d'un poids corporel à l'entrée dans l'étude et au moins un poids corporel ultérieur mesuré pendant la phase de traitement définies. Les résultats sont basés sur la dernière observation rapportée (LOCF, last observation carried forward).

⁺⁺ Sujets pour lesquels on dispose d'un poids corporel à l'entrée dans l'étude, d'un poids corporel ultérieur, et ayant achevé 56 semaines (études NB-301, NB-302 et NB-304) ou 28 semaines (étude NB-303) de traitement.

* Différence par rapport au placebo, $p < 0,001$.

Les études NB-301, NB-302 et NB-303 ont été réalisées sur des sujets obèses ou des sujets en surpoids ou encore des sujets obèses présentant des comorbidités. L'étude NB-302 comportait un programme plus intensif de modifications comportementales, tandis que le critère d'évaluation principal de l'étude NB-303 a été évalué à la semaine 28 pour permettre une ré-randomisation à des doses différentes dans la deuxième partie de l'étude. L'étude NB-304 a été réalisée chez des sujets en surpoids ou obèses et diabétiques de type 2.

Les pourcentages de sujets ayant présenté une perte de poids corporel $\geq 5\%$ ou $\geq 10\%$ par rapport à l'entrée dans l'étude étaient supérieurs sous naltrexone/bupropion par rapport au placebo dans les quatre essais de Phase 3 sur l'obésité (Tableau 3).

Tableau 4. Pourcentage (%) de sujets ayant présenté une perte de poids corporel $\geq 5\%$ ou $\geq 10\%$ entre l'entrée dans l'étude et la semaine 56 dans les études de phase 3 NB-301, NB-302 et NB-304, et entre l'entrée dans l'étude et la semaine 28 dans l'étude de phase 3 NB-303

	Données à 56 semaines						Données à 28 semaines	
	NB-301		NB-302		NB-304		NB-303	
	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO
Population randomisée⁺								
N	583	581	591	202	335	170	1001	495
Perte de poids $\geq 5\%$	31*	12	46**	34	28*	14	42*	14
Perte de poids $\geq 10\%$	17*	5	30*	17	13**	5	22*	6
Patients ayant terminé leur traitement⁺⁺								
N	296	290	301	106	175	100	619	319
Perte de poids $\geq 5\%$	62	23	80	60	53	24	69	22
Perte de poids $\geq 10\%$	34	11	55	30	26	8	36	9

⁺ D'après une analyse BOCF (baseline observation carried forward)

⁺⁺ Sujets pour lesquels on dispose d'un poids corporel à l'entrée dans l'étude, d'un poids corporel ultérieur, et ayant achevé 56 semaines (études NB-301, NB-302 et NB-304) ou 28 semaines (étude NB-303) de traitement.

* Différence par rapport au placebo, $p < 0,001$

** Différence par rapport au placebo, $p < 0,01$

Les études NB-301, NB-302 et NB-303 ont été réalisées sur des sujets obèses ou des sujets en surpoids ou encore des sujets obèses présentant des comorbidités. L'étude NB-302 comportait un programme plus intensif de modifications comportementales, tandis que le critère d'évaluation principal de l'étude NB-303 a été évalué à la semaine 28 pour permettre une ré-randomisation à des doses différentes dans la deuxième partie de l'étude. L'étude NB-304 a été réalisée chez des sujets en surpoids ou obèses et diabétiques de type 2.

Parmi les sujets sur lesquels des données ont été obtenues à la semaine 16 dans les quatre essais cliniques de Phase 3, 50,8 % des sujets randomisés pour recevoir l'association naltrexone/bupropion ont perdu $\geq 5\%$ de leur poids corporel initial, par rapport à 19,3 % des sujets traités par placebo (répondeurs à la semaine 16). À un an, la perte de poids moyenne (selon la ²méthodologie LOCF) parmi ces répondeurs à la semaine 16 ayant reçu l'association naltrexone/bupropion était de 11,3 %, avec 55 % d'entre eux ayant perdu $\geq 10\%$ de poids corporel. De plus, les répondeurs à la semaine 16 ayant reçu l'association naltrexone/bupropion ont présenté un taux de persévérance élevé, 87 % d'entre eux ayant achevé une année de traitement. Le seuil de perte de poids $\geq 5\%$ à la semaine 16 présentait une valeur prédictive positive de 86,4 % et une valeur prédictive négative de 84,8 % pour déterminer si un sujet traité par naltrexone/bupropion parviendrait à obtenir une perte de poids d'au moins 5 % à la semaine 56. Les patients n'ayant pas satisfait le critère de réponse précoce ne présentaient pas plus de problèmes de tolérance ou de sécurité que les patients ayant montré une réponse précoce favorable.

Effet sur les paramètres cardiovasculaires et métaboliques

Des améliorations du tour de taille (y compris chez les patients diabétiques de type 2), des triglycérides, du HDL-C et du rapport LDL-C/HDL-C ont été observées dans toutes les études de Phase 3 chez les patients traités par naltrexone/bupropion par rapport au placebo (Tableau 4). Des améliorations des triglycérides, du HDL-C et du rapport LDL-C/HDL-C ont été observées chez les sujets sous naltrexone/bupropion qui présentaient un diagnostic de dyslipidémie à l'entrée dans l'étude, indépendamment du traitement reçu contre la dyslipidémie. Les modifications observées au niveau de

la pression artérielle moyenne sont décrites à la rubrique 4.4. Par ailleurs, chez les sujets exempts de diabète de type 2, des réductions de l'insuline à jeun et de l'indice HOMA-IR, une mesure de l'insulinorésistance, ont été observées chez les sujets sous naltrexone/bupropion.

Effets sur le contrôle glycémique chez les sujets obèses diabétiques de type 2

Après 56 semaines de traitement chez des sujets diabétiques de type 2 (NB-304), l'association naltrexone/bupropion a entraîné des améliorations des paramètres de contrôle glycémique par rapport au placebo (Tableau 4). Une amélioration de l'HbA1c supérieure à celle observée avec le placebo a été observée lors de la première mesure après l'entrée dans l'étude (semaine 16, $p < 0,001$). Le changement moyen du taux d'HbA1c entre l'entrée dans l'étude et la semaine 56 était de -0,63 % pour les sujets traités par naltrexone/bupropion contre -0,14 % pour les sujets sous placebo ($p < 0,001$). Chez les sujets présentant un taux d'HbA1c initial > 8 % (64 mmol/mol), le changement du taux d'HbA1c au point d'évaluation était de -1,1 % sous naltrexone/bupropion et de -0,5 % sous placebo. Des améliorations de la glycémie à jeun, de l'insuline à jeun, de l'indice HOMA-IR et du pourcentage de sujets nécessitant un traitement antidiabétique de secours ont été observées chez les sujets sous naltrexone/bupropion par rapport aux sujets sous placebo.

Tableau 5. Évolution des paramètres cardiovasculaires et métaboliques entre l'entrée dans l'étude et la semaine 56 dans les études de phase 3 NB-301, NB-302 et NB-304, et entre l'entrée dans l'étude et la semaine 28 dans l'étude de phase 3 NB-303

	Données à 56 semaines						Données à 28 semaines	
	NB-301		NB-302		NB-304		NB-303	
	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO
Groupe d'analyse complet⁺								
N	471	511	482	193	265	159	825	456
Tour de taille, cm	-6,2*	-2,5	-10,0*	-6,8	-5,0*	-2,9	-6,2*	-2,7
Triglycérides, % de changement	-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
Rapport LDL-C/HDL-C	-0,21*	-0,05	-0,05*	0,12	-0,15*	0,04	-0,15*	0,07
HbA1c, %	Sans objet				-0,6*	-0,1	Sans objet	
Glycémie à jeun, mg/dl	-3,2*	-1,3	-2,4	-1,1	-11,9	-4,0	-2,1	-1,7
Insuline à jeun, % de changement	-17,1*	-4,6	-28,0*	-15,5	-13,5	-10,4	-14,1*	-0,5
Indice HOMA-IR, % de changement	-20,2*	-5,9	-29,9*	-16,6	-20,6	-14,7	-16,4*	-4,2

+ Résultats basés sur la dernière observation rapportée sous traitement (LOCF, last observation carried forward)

* Valeur $p < 0,05$ (valeurs nominales) par rapport au groupe placebo.

Les études NB-301, NB-302 et NB-303 ont été réalisées sur des sujets obèses ou des sujets en surpoids ou encore des sujets obèses présentant des comorbidités. L'étude NB-302 comportait un programme plus intensif de modifications comportementales, tandis que le critère d'évaluation principal de l'étude NB-303 a été évalué à la semaine 28 pour permettre une ré-randomisation à des doses différentes dans la deuxième partie de l'étude. L'étude NB-304 a été réalisée chez des sujets en surpoids ou obèses et diabétiques de type 2.

Effet sur la composition corporelle

Dans un sous-ensemble de sujets, la composition corporelle a été mesurée par absorptiométrie à rayons X en double énergie (DEXA) (naltrexone/bupropion = 79 sujets ; placebo = 45 sujets) et par tomodensitométrie (TDM) multicoupe (naltrexone/bupropion = 34 sujets ; placebo = 24 sujets). L'évaluation par DEXA a montré que le traitement par l'association naltrexone/bupropion était associé à des réductions plus importantes de la graisse corporelle totale initiale et du tissu adipeux viscéral initial par rapport au placebo. Comme prévu, les sujets sous naltrexone/bupropion ont présenté une augmentation moyenne plus importante du pourcentage de masse maigre corporelle totale initiale que les sujets sous placebo. Ces résultats suggèrent que la perte de poids totale peut principalement être attribuée à une réduction du tissu adipeux, notamment du tissu adipeux viscéral.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Mysimba dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique présentant de l'obésité (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique). L'association naltrexone/bupropion ne doit pas être utilisée chez les enfants et les adolescents.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les résultats d'une étude de biodisponibilité par administration unique chez des sujets sains ont démontré que les comprimés de naltrexone/bupropion, après ajustement de la dose, sont bioéquivalents, d'après le rapport moyen de l'ASC_{0-∞} et des intervalles de confiance à 90 % aux comprimés de naltrexone à libération immédiate (LI) ou de bupropion à libération prolongée (LP) administrés seuls.

Absorption

Après une administration orale unique de comprimés de naltrexone/bupropion chez des sujets sains, les concentrations maximales de naltrexone et de bupropion ont été respectivement atteintes environ 2 et 3 heures après l'administration de naltrexone/bupropion. Aucune différence n'a été observée au niveau de la biodisponibilité, telle que mesurée par l'ASC, de la naltrexone ou du bupropion en cas d'administration en association, par rapport à l'administration de chaque substance seule. Cependant, étant donné la libération prolongée des substances dans l'association naltrexone/bupropion, la C_{max} de la naltrexone était significativement réduite par rapport au chlorhydrate de naltrexone 50 mg LI administré seul (soit une différence d'un facteur 2 après ajustement de la dose). Avec l'association naltrexone/bupropion (180 mg de chlorhydrate de bupropion), la C_{max} du bupropion était équivalente à celle du bupropion LP (150 mg de chlorhydrate de bupropion), ce qui indique que la C_{max} du bupropion obtenue avec l'association naltrexone/bupropion (360 mg de chlorhydrate de bupropion/jour) est comparable à celle obtenue avec le bupropion LP commercialisé (300 mg de chlorhydrate de bupropion/jour) administré seul.

La naltrexone et le bupropion sont bien absorbés dans le tractus gastro-intestinal (absorption >90 %). Cependant, la naltrexone subit un effet de premier passage significatif, limitant par conséquent la biodisponibilité systémique, avec seulement 5 à 6 % atteignant la circulation systémique sous forme intacte.

Effets des aliments

Lors d'administration de naltrexone/bupropion avec un repas riche en graisses, l'ASC et la C_{max} de la naltrexone étaient multipliées respectivement par 2,1 et 3,7, et l'ASC et la C_{max} du bupropion étaient multipliées respectivement par 1,4 et 1,8. À l'état d'équilibre, l'effet des aliments entraînait une ASC et une C_{max} respectivement 1,7 et 1,9 fois supérieures pour la naltrexone et 1,1 et 1,3 fois supérieures pour le bupropion. L'expérience clinique a inclus diverses conditions prandiales et étaye l'utilisation des comprimés de naltrexone/bupropion avec des aliments.

Distribution

Le volume moyen de distribution à l'état d'équilibre de la naltrexone et du bupropion par voie orale administrés sous la forme de l'association naltrexone/bupropion, V_{ss}/F , était respectivement de 5 697 litres et de 880 litres.

Le taux de liaison aux protéines plasmatiques n'est pas important pour la naltrexone (21 %) ou le bupropion (84 %), ce qui indique un faible potentiel d'interactions médicamenteuses par déplacement.

Biotransformation et élimination

Après une administration orale unique de comprimés de naltrexone/bupropion chez des sujets sains, la demi-vie d'élimination moyenne $T_{1/2}$ était d'environ 5 heures pour la naltrexone et 21 heures pour le bupropion.

Naltrexone

Le principal métabolite de la naltrexone est le 6-bêta-naltrexol. Bien que moins puissant que la naltrexone, le 6-bêta-naltrexol est éliminé plus lentement et circule donc à des concentrations bien plus élevées que la naltrexone. La naltrexone et le 6-bêta-naltrexol ne sont pas métabolisés par les enzymes du cytochrome P450 et les études *in vitro* indiquent qu'il n'existe aucun potentiel d'inhibition ou d'induction d'isoenzymes importantes. La naltrexone est principalement métabolisée en 6-bêta-naltrexol par la dihydrodiol déhydrogénase (DD1, DD2 et DD4). D'autres voies métaboliques majeures consistent en la formation des métabolites 2-hydroxy-3-O-méthyl-naltrexone et 2-hydroxy-3-O-méthyl-6-bêta-naltrexol que l'on pense médiée par la catéchol-O-méthyl-transférase (COMT) et une glucuronidation que l'on pense médiée par l'UGT1A1 et l'UGT2B7.

La naltrexone et ses métabolites sont principalement excrétés par les reins (37 à 60 % de la dose). La valeur dérivée pour l'excrétion rénale de la naltrexone après administration par voie orale, après ajustement pour la liaison aux protéines plasmatiques, est de 89 ml/min. L'enzyme responsable de la voie principale d'élimination n'est pas connue. L'excrétion par voie fécale constitue une voie d'élimination mineure.

Bupropion

Le bupropion est largement métabolisé en trois métabolites actifs : l'hydroxybupropion, le thréohydrobupropion et l'érythrohydrobupropion. Les métabolites présentent des demi-vies d'élimination plus longues que celle du bupropion et leur accumulation est plus importante. Les études *in vitro* suggèrent que l'isoenzyme CYP2B6 est la principale isoenzyme impliquée dans la formation de l'hydroxybupropion, tandis que les isoenzymes CYP1A2, 2A6, 2C9, 3A4 et 2E1 sont moins impliquées. En revanche, la formation du thréohydrobupropion a été rapportée dans la littérature comme étant médiée par la 11-bêta-hydroxystéroïde déhydrogénase de type 1. La voie métabolique responsable de la formation de l'érythrohydrobupropion n'est pas connue.

Le bupropion et ses métabolites inhibent l'isoenzyme CYP2D6. Le taux de liaison de l'hydroxybupropion aux protéines plasmatiques est similaire à celui du bupropion (84 %), tandis que les deux autres métabolites présentent un taux de liaison environ deux fois moindre.

Après administration orale de 200 mg de ^{14}C -bupropion chez l'homme, respectivement 87 % et 10 % de la dose radioactive ont été retrouvés dans les urines et les fèces. La fraction de la dose orale de bupropion éliminée sous forme inchangée n'était que de 0,5 %, valeur reflétant l'importante métabolisation du bupropion.

Accumulation

Après une administration deux fois par jour de naltrexone/bupropion, la naltrexone ne s'accumule pas, tandis que le 6-bêta-naltrexol s'accumule avec le temps. D'après sa demi-vie, le 6-bêta-naltrexol devrait atteindre des concentrations à l'état d'équilibre en environ 3 jours. Les métabolites du bupropion (et dans une moindre mesure le bupropion non métabolisé) s'accumulent et atteignent des concentrations à l'état d'équilibre en approximativement une semaine. Aucune étude comparant l'ASC

ou la C_{\max} des comprimés de naltrexone/bupropion à libération prolongée avec celles du bupropion LP ou de la naltrexone à libération immédiate administrés en monothérapie dans un contexte d'administrations répétées (c.-à-d. à l'état d'équilibre) n'a été réalisée.

Populations spéciales

Sexe et origine ethnique

Une analyse combinée de données sur l'association naltrexone/bupropion n'a révélé aucune différence significative associée au sexe ou à l'origine ethnique des paramètres pharmacocinétiques du bupropion ou de la naltrexone. Cependant, seuls des sujets de type caucasien et noirs ont été étudiés dans une mesure significative. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en fonction du sexe ou de l'origine ethnique.

Personnes âgées

La pharmacocinétique de l'association naltrexone/bupropion n'a pas été évaluée chez les personnes âgées. Les métabolites de la naltrexone et du bupropion étant excrétés dans l'urine et les personnes âgées étant plus susceptibles de présenter une altération de la fonction rénale, il convient d'être prudent lors de la sélection de la dose et il peut être utile de surveiller la fonction rénale. L'association naltrexone/bupropion est déconseillée chez les patients de plus de 75 ans.

Fumeurs

Une analyse combinée de données sur l'association naltrexone/bupropion n'a révélé aucune différence significative des concentrations plasmatiques de bupropion ou de naltrexone chez les fumeurs par rapport aux non-fumeurs. Les effets du tabagisme sur la pharmacocinétique du bupropion ont été étudiés chez 34 hommes et femmes volontaires sains : 17 fumeurs chroniques et 17 non-fumeurs. Après administration orale d'une dose unique de 150 mg de chlorhydrate de bupropion, aucune différence statistiquement significative n'a été observée pour la C_{\max} , la demi-vie, le T_{\max} , l'ASC ou la clairance du bupropion ou de ses métabolites actifs entre les fumeurs et les non-fumeurs.

Insuffisance hépatique

Une étude de pharmacocinétique à dose unique a été réalisée sur l'association naltrexone/bupropion chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique. Les résultats de cette étude ont montré que, chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (score Child-Pugh de 5 à 6 [Classe A]), les concentrations en naltrexone augmentaient légèrement, mais que les concentrations en bupropion et en métabolites étaient sensiblement comparables et moins de deux fois plus élevées que chez les patients présentant une fonction hépatique normale. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (score Child-Pugh de 7 à 9 [Classe B]) et sévère (score Child-Pugh de 10 ou plus [Classe C]), des augmentations des concentrations maximales en naltrexone d'environ 6 fois et d'environ 30 fois ont été observées chez les patients atteints d'une insuffisance modérée et sévère respectivement, tandis que les concentrations en bupropion étaient environ deux fois plus élevées pour les deux groupes. Des augmentations d'environ 2 fois et 4 fois de l'aire sous la courbe pour le bupropion ont été observées chez les patients atteints d'une insuffisance modérée et sévère respectivement. Il n'y avait pas de changement constant dans les métabolites de la naltrexone et du bupropion (en relation avec les divers degrés d'insuffisance hépatique). L'utilisation de naltrexone/bupropion est contre-indiquée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3) et est déconseillée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (voir rubrique 4.4). Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère, la dose quotidienne maximale recommandée de naltrexone/bupropion doit être réduite (voir rubrique 4.2).

Insuffisance rénale

Une étude de pharmacocinétique à dose unique a été réalisée sur l'association naltrexone/bupropion chez les sujets atteints d'insuffisance rénale légère, modérée et sévère, comparativement à des sujets dont la fonction rénale était normale. Les résultats de cette étude ont montré que l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en naltrexone et en métabolites ainsi que de la concentration plasmatique en bupropion et en métabolites était moins de deux fois plus élevée chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée et sévère, et des augmentations plus limitées ont été observées chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère. D'après ces résultats, on ne recommande pas

d'ajustement posologique pour les patients atteints d'insuffisance rénale légère. Pour les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère, la dose quotidienne maximale recommandée de naltrexone/bupropion doit être réduite (voir rubrique 4.2). L'utilisation de l'association naltrexone/bupropion est contre-indiquée chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (voir rubrique 4.3).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les effets de l'utilisation combinée du bupropion et de la naltrexone n'ont pas été étudiés chez l'animal.

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité et de cancérogénèse sur les deux substances individuelles, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'humain. Des effets n'ont été observés chez l'animal qu'à des expositions considérées comme suffisamment supérieures à l'exposition maximale observée chez l'humain, et ont peu de signification clinique. Des signes d'hépatotoxicité ont cependant été observés avec l'augmentation des doses, puisque des augmentations réversibles des enzymes hépatiques ont été observées chez l'humain aux doses thérapeutiques et à des doses plus élevées (voir rubriques 4.4 et 4.8). Dans les études chez l'animal, des modifications hépatiques ont été observées qui reflètent l'effet d'un inducteur enzymatique hépatique. Aux doses recommandées chez l'humain, le bupropion n'induit pas sa propre métabolisation. Cela suggère que les résultats observés au niveau hépatique chez l'animal de laboratoire n'ont que peu d'importance dans l'évaluation du bupropion et des risques associés.

Reprotoxicité

La naltrexone (100 mg/kg/jour, soit approximativement 30 fois la dose de naltrexone contenue dans l'association naltrexone/bupropion exprimée en mg/m²) a augmenté significativement l'incidence des pseudogestations chez le rat. Une diminution du taux de gestation des femelles accouplées a également été observée chez le rat. À ce niveau de dose, aucun effet n'a été observé sur la fertilité des mâles. L'extrapolation de ces observations à la fertilité humaine n'est pas connue.

La naltrexone s'est avérée présenter un effet embryocide chez les rats à la posologie de 100 mg/kg/jour de naltrexone (soit 30 fois la dose de l'association naltrexone/bupropion) avant et pendant toute la gestation, et chez les lapins à la posologie de 60 mg/kg/jour de naltrexone (soit 36 fois la dose de l'association naltrexone/bupropion) pendant l'organogénèse.

Une étude sur la fertilité des rats avec le bupropion à des doses allant jusqu'à 300 mg/kg/jour, soit 8 fois la dose de bupropion contenue dans l'association naltrexone/bupropion, n'a révélé aucun signe d'altération de la fertilité.

Génotoxicité

La naltrexone s'est avérée non génotoxique dans les tests de génotoxicité *in vitro* suivants: test de mutation bactérienne inverse (Ames), test de translocation héréditaire, test d'échange de chromatides sœurs sur cellules CHO et test de mutation génique sur cellules de lymphome de souris. La naltrexone s'est également avérée non génotoxique dans un test *in vivo* du micronoyau chez la souris. En revanche, la naltrexone s'est avérée génotoxique dans les tests suivants : test de fréquence de mutation létale récessive sur la drosophile, lésions non spécifiques de l'ADN dans des tests de réparation avec *E. coli* et des cellules WI-38 et analyse d'urine pour la détection de résidus d'histidine méthylée. La signification clinique de ces résultats équivoques n'est pas connue.

Les données de génotoxicité indiquent que le bupropion est un faible mutagène bactérien sans effet mutagène chez les mammifères. Il n'est donc pas considéré comme un agent génotoxique potentiel chez l'humain. Les études chez la souris et le rat confirment l'absence de carcinogénicité dans ces espèces.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé :

Chlorhydrate de cystéine
Cellulose microcristalline
Hydroxypropylcellulose
Stéarate de magnésium
Lactose anhydre
Lactose monohydraté
Crospovidone de type A
Laque aluminique carmin d'indigo (E132)
Hypromellose
EDTA disodique
Dioxyde de silicium colloïdal

Pelliculage :

Alcool polyvinylique
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol (3350)
Talc
Laque aluminique carmin d'indigo (E132)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

30 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées PVC/PCTFE/PVC/aluminium.
Taille du conditionnement : 28, 112 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/14/988/001-002

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 26 mars 2015

Date du dernier renouvellement : 16 janvier 2020

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne des médicaments (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que, dans tous les états membres dans lesquels Mysimba est commercialisé, tous les professionnels de santé pouvant être amenés à prescrire Mysimba reçoivent le guide de prescription. Avant le lancement de Mysimba dans chaque état membre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit convenir, avec l'autorité nationale compétente, du contenu et du format du guide de prescription.

Le guide de prescription devra contenir les éléments essentiels suivants :

- un rappel de l'indication et de la nécessité d'interrompre le traitement en cas de problèmes de sécurité ou en cas d'intolérance au traitement en cours, ou si les patients n'ont pas perdu au moins 5 % de leur poids corporel initial après 16 semaines de traitement ;
- un rappel des contre-indications, des mises en garde et des précautions d'emploi, ainsi que des caractéristiques des patients qui les rendent plus susceptibles de présenter des effets

indésirables associés au traitement par Mysimba, afin de les aider à choisir correctement les patients aptes à recevoir le traitement.

- **Obligation de mise en place de mesures post-autorisation**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché met en œuvre, selon le calendrier indiqué, les mesures ci-après :

Description	Date
<i>Étude de sécurité post-autorisation :</i> Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché mènera une étude de phase 4 multicentrique, randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo pour évaluer l'effet de l'association naltrexone à libération prolongée (LP)/ bupropion à libération prolongée (LP) sur l'apparition d'événements indésirables cardiovasculaires graves (MACE) chez des sujets en surpoids ou obèses ; et il déposera les résultats de l'étude. L'étude doit être surveillée régulièrement par un Comité de surveillance des données (CSD). Le protocole de l'étude, y compris les principaux points de la charte du CSD, devra être approuvé avant le lancement de l'étude.	Dépôt du rapport final de l'étude le 31 mars 2022 Dépôt du protocole le 31 mars 2015

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**BOÎTE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Mysimba 8 mg/90 mg, comprimé à libération prolongée
chlorhydrate de naltrexone/chlorhydrate de bupropion

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 8 mg de chlorhydrate de naltrexone, équivalent à 7,2 mg de naltrexone,
et 90 mg de chlorhydrate de bupropion, équivalent à 78 mg de bupropion.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

112 comprimés à libération prolongée
28 comprimés à libération prolongée

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.
Ne pas couper, mâcher ou écraser.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Mysimba
8 mg/90 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

PLAQUETTES THERMOFORMÉES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Mysimba 8 mg/90 mg, comprimé à libération prolongée
chlorhydrate de naltrexone/chlorhydrate de bupropion

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Orexigen

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Mysimba 8 mg/90 mg, comprimé à libération prolongée Chlorhydrate de naltrexone/chlorhydrate de bupropion

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Mysimba et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Mysimba
3. Comment prendre Mysimba
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Mysimba
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Mysimba et dans quel cas est-il utilisé ?

Mysimba contient 2 substances actives, le chlorhydrate de naltrexone et le chlorhydrate de bupropion. Il est utilisé chez les adultes obèses ou en surpoids pour prendre en charge le trouble pondéral, en association avec un régime alimentaire réduit en calories et un programme d'exercice physique. Ce médicament agit sur des régions du cerveau impliquées dans le contrôle de la prise alimentaire et des dépenses énergétiques.

Chez l'adulte de plus de 18 ans, l'obésité est définie par un indice de masse corporelle supérieur ou égal à 30 et le surpoids par un indice de masse corporelle supérieur ou égal à 27 et inférieur à 30. L'indice de masse corporelle est calculé en divisant le poids corporel (kg) par la taille au carré (m²).

L'utilisation de Mysimba est approuvée chez les patients présentant un indice de masse corporelle initiale supérieur ou égal à 30. Il peut également être administré aux patients présentant un indice de masse corporelle compris entre 27 et 30, s'ils présentent d'autres affections associées au surpoids telles qu'une augmentation contrôlée de la pression artérielle (hypertension), un diabète de type 2 ou des taux élevés de lipides (graisses) dans le sang.

Votre médecin peut décider d'arrêter le traitement par Mysimba après 16 semaines si vous n'avez pas perdu au moins 5 % de votre poids corporel initial. Votre médecin peut également recommander l'arrêt du traitement en cas d'inquiétude à propos de l'augmentation de votre pression artérielle ou en cas d'autres inquiétudes à propos de la sécurité ou de la tolérabilité de ce médicament.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Mysimba ?

Ne prenez jamais Mysimba :

- si vous êtes allergique à la naltrexone, au bupropion ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6 ;

- si votre pression artérielle est anormalement élevée (hypertension) et n'est pas contrôlée par un médicament ;
- si vous souffrez d'une maladie qui cause des crises convulsives ou si vous avez des antécédents de convulsions ;
- si vous avez une tumeur au cerveau ;
- si vous avez l'habitude de consommer beaucoup d'alcool et que vous venez d'arrêter, ou que vous avez l'intention d'arrêter pendant le traitement par Mysimba ;
- si vous avez récemment arrêté de prendre des sédatifs ou des médicaments destinés à traiter l'anxiété (en particulier des benzodiazépines), ou si vous avez l'intention d'arrêter de les prendre pendant le traitement par Mysimba ;
- si vous souffrez ou avez souffert d'un trouble bipolaire (sautes d'humeur extrêmes) ;
- si vous utilisez d'autres médicaments contenant du bupropion ou de la naltrexone ;
- si vous souffrez d'un trouble alimentaire ou si vous en avez déjà souffert (par exemple, boulimie ou anorexie mentale) ;
- si vous êtes actuellement dépendant d'un traitement chronique par opiacés ou par agonistes opiacés (par ex. méthadone), ou si vous êtes actuellement en sevrage aigu (sevrage brutal) ;
- si vous prenez des médicaments destinés à traiter la dépression ou la maladie de Parkinson appelés inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) ou si vous avez pris de tels médicaments au cours des 14 derniers jours ;
- si vous souffrez d'une maladie grave du foie ;
- si vous souffrez d'une maladie rénale au stade terminal.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Mysimba.

Ceci est important car certaines affections peuvent vous rendre plus susceptible de présenter des effets indésirables (voir également rubrique 4).

Si vous **vous sentez déprimé, pensez au suicide, avez déjà tenté de vous suicider, souffrez de crises de panique ou avez tout autre problème de santé mentale**, vous devez en informer votre médecin avant de prendre ce médicament.

Convulsions

Mysimba s'est avéré provoquer des crises convulsives chez jusqu'à un patient sur 1 000 (voir également rubrique 4). Vous devez informer votre médecin avant de prendre ce médicament :

- si vous avez déjà eu une blessure grave à la tête ou un traumatisme crânien ;
- si vous consommez régulièrement de l'alcool (voir « Mysimba avec de l'alcool ») ;
- si vous utilisez régulièrement des médicaments pour vous aider à dormir (sédatifs) ;
- si vous êtes actuellement dépendant ou si vous avez une addiction à la cocaïne ou à d'autres produits stimulants ;
- si vous souffrez d'un diabète traité par insuline ou par des médicaments par voie orale susceptibles d'entraîner une diminution du taux de sucre dans le sang (hypoglycémie) ;
- si vous prenez des médicaments susceptibles d'augmenter le risque de convulsions (voir « Autres médicaments et Mysimba »).

En cas de convulsions, vous devez arrêter de prendre Mysimba et consulter immédiatement votre médecin.

Vous devez arrêter immédiatement de prendre Mysimba et consulter votre médecin si vous présentez un symptôme de **réaction allergique** après avoir pris ce médicament, par exemple : gonflement de la gorge, de la langue, des lèvres ou du visage, difficulté à avaler ou à respirer, vertiges, fièvre, éruption cutanée, douleurs au niveau des articulations ou des muscles, démangeaisons ou urticaire (voir également rubrique 4).

Informez votre médecin, en particulier dans les situations suivantes :

- Si vous présentez une **pression artérielle élevée** avant de prendre Mysimba, car elle peut s'aggraver. Votre pression artérielle et votre fréquence cardiaque seront mesurées avant et pendant le traitement par Mysimba. En cas d'augmentation importante de votre pression

artérielle ou de votre fréquence cardiaque, il pourra être nécessaire d'arrêter de prendre Mysimba.

- Si vous souffrez d'une **maladie des artères coronaires** (maladie cardiaque provoquée par un débit sanguin insuffisant dans les vaisseaux sanguins du cœur) non contrôlée, accompagnée de symptômes tels qu'une angine de poitrine (caractérisée par des douleurs dans la poitrine) ou si vous avez récemment souffert d'une crise cardiaque.
- Si vous souffrez ou avez souffert d'une maladie affectant la circulation du sang au niveau du cerveau (**maladie cérébrovasculaire**).
- Si vous avez des **problèmes de foie** avant de commencer le traitement par Mysimba.
- Si vous avez des **problèmes rénaux** avant de commencer le traitement par Mysimba.
- Si vous avez déjà souffert de **manie** (sentiment d'enthousiasme ou de surexcitation, qui entraîne un comportement inhabituel).
- Si vous prenez des médicaments contre la **dépression**, l'utilisation de ces médicaments en même temps que Mysimba peut donner lieu à un syndrome sérotoninergique, un état pouvant potentiellement mettre le pronostic vital en jeu (voir « Autres médicaments et Mysimba » dans la présente rubrique et la rubrique 4).

Patients âgés

Si vous avez 65 ans ou plus, soyez prudent avec l'utilisation de Mysimba. Si vous avez plus de 75 ans, l'utilisation de Mysimba est déconseillée.

Enfants et adolescents

Aucune étude n'a été réalisée chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans. Mysimba ne doit donc pas être utilisé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Mysimba

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Ne prenez jamais Mysimba avec les médicaments suivants :

- Des **inhibiteurs de la monoamine oxydase** (médicaments utilisés pour traiter la dépression ou la maladie de Parkinson) tels que la phénelzine, la sélégiline ou la rasagiline. Vous devez arrêter de prendre ces médicaments au moins 14 jours avant de commencer à prendre Mysimba (voir « Ne prenez jamais Mysimba »).
- Des **opiacés et des médicaments contenant des opiacés**, notamment pour traiter la toux et le rhume (comme des mélanges contenant du dextrométhorphan ou de la codéine), l'addiction aux opiacés (comme la méthadone), la douleur (par exemple, morphine et codéine), la diarrhée (par exemple, élixir parégorique). Vous devez arrêter de prendre tout médicament contenant des opiacés au moins 7 à 10 jours avant de commencer à prendre Mysimba. Votre médecin vous demandera éventuellement de faire une prise de sang pour s'assurer que votre corps a éliminé ces médicaments avant de commencer votre traitement. La naltrexone bloque les effets des opiacés. Si vous prenez des doses plus élevées d'opiacés pour pallier ces effets de la naltrexone, vous pouvez souffrir d'une intoxication aiguë aux opiacés potentiellement fatale. Après l'arrêt du traitement par Mysimba, vous pouvez être plus sensible à de faibles doses d'opiacés (voir « Ne prenez jamais Mysimba »).

Informez votre médecin si vous prenez l'un des médicaments suivants, car il vous surveillera étroitement afin de détecter la survenue de tout effet indésirable :

- Médicaments qui, utilisés seuls ou en association avec l'association naltrexone/bupropion, peuvent augmenter le **risque de convulsions**, par exemple :
 - médicaments utilisés pour traiter la dépression et d'autres problèmes de santé mentale ;
 - stéroïdes (à l'exception des gouttes, crèmes ou lotions utilisées pour traiter les affections des yeux et de la peau ou des inhalateurs utilisés pour traiter les problèmes respiratoires tels que l'asthme) ;
 - médicaments utilisés pour prévenir le paludisme (malaria) ;
 - quinolones (antibiotiques tels que la ciprofloxacine, utilisés pour traiter les infections) ;

- tramadol (antidouleur appartenant à la famille des opiacés) ;
- théophylline (utilisée dans le traitement de l'asthme) ;
- antihistaminiques (médicaments utilisés pour traiter le rhume des foins, les démangeaisons et d'autres réactions allergiques) susceptibles de provoquer de la somnolence (comme la chlorphénamine) ;
- médicaments utilisés pour diminuer le taux de sucre dans le sang (par ex. insuline, sulfamides hypoglycémisants comme le glyburide ou le glibenclamide, et les glinides comme le natéglinide ou le répaglinide) ;
- médicaments utilisés pour vous aider à dormir (sédatifs tels que le diazépam).
- Médicaments utilisés pour traiter la **dépression** (tels que amitriptyline, désipramine, imipramine, venlafaxine, paroxétine, fluoxétine, citalopram, escitalopram) ou d'autres problèmes de santé mentale (tels que rispéridone, halopéridol, thioridazine). Mysimba peut interagir avec certains médicaments utilisés pour le traitement de la dépression et vous pourriez présenter un syndrome dit sérotoninergique. Les symptômes comportent une modification de l'état mental (par exemple agitation, hallucinations, coma) et d'autres effets, comme une température corporelle supérieure à 38 °C, une augmentation du rythme cardiaque, une pression artérielle instable, et l'exagération des réflexes, une rigidité musculaire, un manque de coordination et/ou des symptômes gastro-intestinaux (par exemple, nausées, vomissements, diarrhée) (voir rubrique 4).
- Certains médicaments utilisés pour traiter une **pression artérielle élevée** (bêtabloquants tels que le métoprolol, et la clonidine, un antihypertenseur à action centrale) ;
- Certains médicaments utilisés pour traiter un **rythme cardiaque irrégulier** (tels que propafénone et flécaïnide) ;
- Certains médicaments utilisés pour traiter le **cancer** (tels que cyclophosphamide, ifosfamide et tamoxifène) ;
- Certains médicaments utilisés pour traiter la maladie de **Parkinson** (tels que lévodopa, amantadine ou orphénadrine) ;
- La ticlopidine ou le clopidogrel, principalement utilisés dans le traitement **des maladies cardiaques ou des accidents vasculaires cérébraux (AVC)** ;
- Médicaments utilisés dans le traitement **de l'infection par le VIH et du sida**, tels qu'éfavirenz et ritonavir ;
- Médicaments utilisés pour traiter **l'épilepsie**, tels que valproate, carbamazépine, phénytoïne ou phénobarbital.

Votre médecin vous surveillera étroitement afin de détecter la survenue de tout effet indésirable et/ou pourra décider d'adapter la dose des autres médicaments ou de Mysimba.

Mysimba peut rendre d'autres médicaments moins efficaces lorsqu'ils sont pris en même temps :

- **Si vous prenez de la digoxine pour votre cœur**

Si tel est votre cas, informez-en votre médecin. Votre médecin peut envisager d'ajuster la dose de digoxine.

Mysimba avec de l'alcool

Une consommation excessive d'alcool pendant le traitement par Mysimba est susceptible d'augmenter le risque de convulsions et de troubles mentaux. La tolérance à l'alcool peut également être réduite. Votre médecin pourra vous suggérer de ne pas consommer d'alcool pendant le traitement par Mysimba ou d'essayer d'en consommer le moins possible. Si vous consommez actuellement beaucoup d'alcool, n'arrêtez pas brusquement car cela peut vous rendre susceptible d'avoir une crise de convulsions.

Grossesse et allaitement

Mysimba ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, chez les femmes qui planifient une grossesse, ou pendant l'allaitement.

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Demandez conseil à votre médecin avant de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines car vous pourriez ressentir des vertiges et avoir sommeil pendant le traitement par Mysimba, ce qui peut diminuer votre capacité à vous concentrer et à réagir.

Ne conduisez pas de véhicules, n'utilisez pas d'outils ou de machines et n'effectuez pas d'activités dangereuses tant que vous ne savez pas dans quelle mesure ce médicament vous affecte.

Si vous vous évanouissez, si vous avez une faiblesse musculaire ou des convulsions pendant le traitement, ne conduisez pas de véhicules et n'utilisez pas de machines.

En cas de doute, vérifiez auprès de votre médecin, qui pourrait envisager d'interrompre le traitement en fonction de votre situation.

Mysimba contient du lactose (un type de sucre)

Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

3. Comment prendre Mysimba ?

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose initiale est habituellement d'un comprimé (8 mg de chlorhydrate de naltrexone/90 mg de chlorhydrate de bupropion) une fois par jour le matin. La dose sera progressivement augmentée de la façon suivante :

- **Semaine 1** : un comprimé une fois par jour le matin
- **Semaine 2** : deux comprimés par jour : un le matin et un le soir
- **Semaine 3** : trois comprimés par jour : deux le matin et un le soir
- **Semaines 4 et suivantes** : quatre comprimés par jour : deux le matin et deux le soir

La dose quotidienne maximale recommandée de Mysimba est de deux comprimés deux fois par jour. Après 16 semaines puis chaque année après le début du traitement, votre médecin évaluera si vous devez continuer à prendre Mysimba.

Si vous avez des problèmes du **foie** ou des **reins** ou si vous avez **plus de 65 ans**, et en fonction de la gravité de vos problèmes, votre médecin évaluera attentivement si ce médicament vous convient ou vous recommandera de prendre une dose différente, et vous surveillera plus étroitement afin de détecter la survenue d'effets indésirables potentiels. Si votre taux de sucre dans le sang est élevé (diabète) ou si vous avez plus de 65 ans, votre médecin pourra pratiquer chez vous une analyse de sang avant l'instauration du traitement par Mysimba, afin de décider si vous pouvez prendre ce médicament ou si vous devez prendre une dose différente.

Ce médicament doit être pris par voie orale. Les comprimés doivent être avalés entiers. Vous ne devez pas les couper, les mâcher ou les écraser. Les comprimés doivent de préférence être pris avec des aliments.

Si vous avez pris plus de Mysimba que vous n'auriez dû

Si vous avez pris trop de comprimés, vous pouvez être plus susceptible de présenter des convulsions ou d'autres effets indésirables similaires à ceux décrits dans la rubrique 4 ci-dessous. **N'attendez pas**, contactez immédiatement votre médecin ou le service des urgences de l'hôpital le plus proche.

Si vous oubliez de prendre Mysimba

Ne prenez pas la dose oubliée et prenez votre dose suivante au moment normalement prévu. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Mysimba

Vous devez prendre Mysimba pendant au moins 16 semaines pour qu'il soit pleinement efficace.

N'arrêtez pas de prendre Mysimba sans en avoir d'abord discuté avec votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables graves

Informez immédiatement votre médecin si vous remarquez l'un des effets indésirables graves suivants :

- Idées suicidaires et dépression

La fréquence des effets indésirables (tentatives de suicide, comportement suicidaire, idées suicidaires et sentiment de dépression) est indéterminée et ne peut être estimée sur la base des données disponibles.

Des cas de dépression, d'idées suicidaires et de tentatives de suicide ont été rapportés lors de traitement par Mysimba. Si vous pensez à vous faire du mal ou avez d'autres pensées angoissantes, ou si vous êtes déprimé(e) et remarquez une aggravation de vos symptômes ou l'apparition de nouveaux symptômes, **contactez votre médecin ou rendez-vous immédiatement dans un hôpital.**

- Convulsions :

Rare : peut affecter jusqu'à une personne sur 1 000 sous Mysimba présentant un risque de convulsions.

Les symptômes de crise comprennent des convulsions et généralement une perte de connaissance. Après une crise convulsive, la personne peut être désorientée et ne pas se souvenir de ce qui s'est passé. Les crises convulsives sont plus susceptibles de se produire si vous prenez trop de médicament, si vous prenez d'autres médicaments ou si vous présentez un risque de convulsions supérieur à la normale (voir rubrique 2).

- Érythème polymorphe et syndrome de Stevens-Johnson

Fréquence indéterminée – la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles sur les personnes sous Mysimba.

L'érythème polymorphe est une maladie de la peau sévère qui peut toucher la bouche ou d'autres parties du corps. Des points rouges, souvent accompagnés de démangeaisons, apparaissent au niveau des membres. Le syndrome de Stevens-Johnson est une maladie de la peau rare qui se manifeste par des bulles sévères et un saignement au niveau des lèvres, des yeux, de la bouche, du nez et des parties génitales.

- Rhabdomyolyse

Fréquence indéterminée – la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles. La rhabdomyolyse est une dégradation anormale des tissus musculaires susceptibles d'entraîner des problèmes rénaux. Les symptômes comprennent des crampes musculaires sévères, des douleurs musculaires ou une faiblesse musculaire.

- Éruption cutanée de type lupus ou aggravation des symptômes du lupus

Fréquence indéterminée – la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles chez les personnes prenant Mysimba.

Le lupus est un trouble du système immunitaire affectant la peau et d'autres organes. Si vous présentez des crises de lupus, une éruption ou des lésions cutanées (en particulier au niveau des zones exposées au soleil) pendant la prise de Mysimba, contactez immédiatement votre médecin car il pourrait être nécessaire d'arrêter le traitement.

- **Syndrome sérotoninergique**, qui peut se manifester par un changement de l'état mental (par exemple, agitation, hallucinations, coma), et d'autres effets, comme une température corporelle supérieure à 38 °C, une augmentation de la fréquence cardiaque, une pression artérielle instable et une exagération des réflexes, une rigidité musculaire, un manque de coordination et/ou des symptômes gastro-intestinaux (par exemple, nausées, vomissements, diarrhées), lors de la prise de Mysimba concomitamment à d'autres médicaments utilisés pour le traitement de la dépression (tels que la paroxétine, le citalopram, l'escitalopram, la fluoxétine et le venlafaxine (voir rubrique 2).
Fréquence indéterminée – la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles chez les personnes prenant Mysimba)

Les autres effets indésirables sont les suivants :

Effets indésirables **très fréquents** (pouvant affecter plus de 1 personne sur 10) :

- Nausées ou vomissements.
- Constipation
- Maux de tête

Effets indésirables **fréquents** (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- Anxiété
- Vertiges, sensation d'étourdissement ou de tournis (vertige)
- Tremblements
- Difficulté à dormir (veillez à ne pas prendre Mysimba près de l'heure du coucher)
- Modifications du goût des aliments (dysgueusie), sécheresse de la bouche
- Difficultés de concentration
- Sensation de fatigue (épuisement) et envie de dormir, somnolence ou manque d'énergie (léthargie)
- Tintements d'oreilles (acouphènes)
- Battements cardiaques rapides ou irréguliers
- Bouffées de chaleur
- Augmentation de la tension artérielle (parfois sévère)
- Douleur dans la partie supérieure de l'abdomen
- Douleur dans l'abdomen
- Transpiration excessive (hyperhidrose)
- Éruption cutanée, démangeaisons (prurit)
- Perte des cheveux (alopécie)
- Irritabilité
- Sensation de nervosité

Effets indésirables **peu fréquents** (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :

- Urticaire
- Hypersensibilité
- Rêves anormaux
- Sensation de nervosité, impression d'être ailleurs, tension, agitation, sautes d'humeur
- Tremblements de la tête ou d'un membre qui s'aggravent quand on essaie d'effectuer un geste précis (tremblement d'intention)
- Trouble de l'équilibre
- Perte de mémoire (amnésie)
- Picotement ou engourdissement des mains ou des pieds
- Mal des transports
- Éructation
- Gêne abdominale
- Indigestion
- Inflammation de la vésicule biliaire (cholécystite)
- Augmentation du taux de créatinine dans le sang (indiquant une diminution de la fonction des reins)
- Augmentation des taux des enzymes du foie et de bilirubine, troubles du foie

- Difficulté à obtenir ou à maintenir une érection
- Sensation d'anormalité, faiblesse (asthénie)
- Soif, sensation de chaleur
- Douleur thoracique
- Augmentation de l'appétit, prise de poids

Effets secondaires **rares** (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000) :

- Faible quantité de certains globules blancs (diminution du nombre de lymphocytes)
- Diminution de l'hématocrite (indiquant une diminution du volume des globules rouges dans le sang)
- Gonflement des paupières, du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, ce qui peut causer d'importantes difficultés respiratoires (angio-œdème)
- Perte excessive d'eau corporelle (déshydratation)
- Hallucinations
- Évanouissement, perte de conscience, état proche de l'évanouissement (présyncope)
- Convulsions
- Évacuation de sang frais par l'anus, habituellement dans ou avec des selles (hématochézie)
- Projection d'un organe ou du tissu englobant un organe à travers la paroi de la cavité qui le contient normalement (hernie)
- Douleur dentaire
- Caries, cavités
- Douleur dans la partie inférieure de l'abdomen
- Lésions au foie dues à la toxicité des médicaments
- Douleur à la mâchoire
- Trouble caractérisé par une envie soudaine d'uriner (urgence mictionnelle)
- Cycle menstruel irrégulier, saignement vaginal, sécheresse de la vulve féminine et du vagin
- Froideur des extrémités (mains, pieds)

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

- Gonflement des ganglions dans le cou, des aisselles ou de l'aîne (lymphadénopathie)
- Troubles de l'humeur
- Idées irrationnelles (délires)
- Psychose
- Sensation d'anxiété aiguë et invalidante (crise de panique)
- Perte du désir sexuel
- Sentiment d'hostilité
- Suspicion sévère (paranoïa)
- Agressivité
- Trouble de l'attention
- Cauchemars
- Confusion, désorientation
- Troubles de la mémoire
- Agitation
- Raideur musculaire, mouvements incontrôlés, problèmes de marche ou de coordination
- Vision floue, douleur oculaire, irritation des yeux, gonflement des yeux, larmoiement, sensibilité accrue à la lumière (photophobie)
- Douleur à l'oreille, gêne à l'oreille
- Difficulté à respirer
- Gêne nasale, congestion, nez qui coule, éternuement, trouble des sinus
- Mal de gorge, trouble de la voix, toux, bâillement
- Hémorroïdes, ulcère
- Diarrhée
- Flatulence
- Hépatite
- Acné
- Douleur dans l'aîne
- Douleurs musculaires

- Douleurs articulaires
- Miction anormalement fréquente, miction douloureuse
- Frissons
- Augmentation de l'énergie

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Mysimba

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et la plaquette après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Mysimba

- **Les substances actives sont** le chlorhydrate de naltrexone et le chlorhydrate de bupropion. Chaque comprimé contient 8 milligrammes de chlorhydrate de naltrexone, équivalant à 7,2 milligrammes de naltrexone, et 90 milligrammes de chlorhydrate de bupropion, équivalant à 78 milligrammes de bupropion.
- **Les autres composants (excipients) sont les suivants :**
Noyau du comprimé : cellulose microcristalline, hydroxypropylcellulose, lactose anhydre, lactose monohydraté (voir rubrique 2 « Mysimba contient du lactose »), chlorhydrate de cystéine, crospovidone de type A, stéarate de magnésium, hypromellose, EDTA disodique, silice colloïdale et laque aluminique carmin d'indigo (E132). **Pelliculage :** poly (alcool vinylique), dioxyde de titane (E171), macrogol (3350), talc et laque aluminique carmin d'indigo (E132).

Qu'est-ce que Mysimba et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés à libération prolongée de Mysimba sont ronds, biconvexes et bleus, gravés en creux « NB-890 » d'un côté. Mysimba est disponible en boîtes de 28, 112 comprimés. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

Belgique/België/Belgien

GOODLIFE Pharma SA/NV
Tel. 0800-795-10

Lietuva

UAB „PharmaSwiss“
Tel. 880 033 407

България

PharmaSwiss EOOD
Тел.: 00 800 21 00 173

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Bausch Health Magyarország Kft.
Tel: 06 8 010 9471

Danmark

Navamedic AB
Tel. 8025-3432

Malta

Orexigen Therapeutics Ireland Limited
Tel. +44 1223771222

Deutschland

Orexigen Therapeutics Ireland Limited
Tel. +44 1223771222

Nederland

Goodlife Pharma B.V
Tel. 0-800-022-8673

Eesti

PharmaSwiss Eesti OÜ
Tel: 800 0100703

Norge

Navamedic AB
Tel. 800-69-888

Ελλάδα

Bausch Health Hellas
Τηλ: 008001 612 2030 465

Österreich

Kwizda Pharma GmbH
Tel. 0800-298-403

España

Orexigen Therapeutics Ireland Limited
Tel. +44 1223771222

Polska

Bausch Health Poland sp. z o.o.
Tel.: 00 800 112 47 68

France

Orexigen Therapeutics Ireland Limited
Tel. 0800-917765

Portugal

Laboratório Medinfa - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel. 800-819-976

Hrvatska

Orexigen Therapeutics Ireland Limited
Tel. +44 1223771222

România

Orexigen Therapeutics Ireland Limited
Tel. +44 1223771222

Ireland

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

Slovenija

Orexigen Therapeutics Ireland Limited
Tel. +44 1223771222

Ísland

Navamedic AB
Tel. +45 89871665

Slovenská republika

Bausch Health Slovakia s.r.o.
Tel: 0800 606 097

Italia

Suomi/Finland

Bruno Farmaceutici S.p.A.
Tel. 800-781-623

Navamedic AB
Puh. 0800-912-717

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

Sverige
Navamedic AB
Tel. 0200-336-733

Latvija
UAB „PharmaSwiss“
Tel: 800 05400

United Kingdom (Northern Ireland)
Orexigen Therapeutics Ireland Limited
Tel. 0800-051-6402

Liechtenstein
Orexigen Therapeutics Ireland Limited
Tel. +49 89121409178

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est .

Autres sources d'information

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>.

Annexe IV
Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes des autorisations de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC sur les PSUR concernant l'association naltrexone/bupropion, les conclusions scientifiques du CHMP sont les suivantes :

Compte tenu des données disponibles concernant le risque de crises de panique, provenant d'un essai clinique et des signalements spontanés, le PRAC considère qu'une relation de causalité entre l'association naltrexone/bupropion et les crises de panique est au moins une possibilité raisonnable.

Le PRAC a conclu que les informations du produit pour les produits contenant l'association naltrexone/bupropion doivent être modifiées en conséquence.

Le CHMP approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à l'association naltrexone/bupropion, le CHMP estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant l'association naltrexone/bupropion demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CHMP recommande que les termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché soient modifiés.