

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Mysimba 8 mg/90 mg compresse a rilascio prolungato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 8 mg di naltrexone cloridrato, equivalenti a 7,2 mg di naltrexone e 90 mg di bupropione cloridrato, equivalenti a 78 mg di bupropione.

Eccipienti con effetti noti:

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 73,2 mg di lattosio (vedere paragrafo 4.4).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa a rilascio prolungato.

Compressa di colore blu, biconvessa con diametro di 12,0-12,2 mm, con impresso "NB-890" su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Mysimba è indicato, in aggiunta ad una dieta ipocalorica ed una aumentata attività fisica, per la gestione del peso in pazienti adulti (≥ 18 anni) con un Indice di massa corporea (BMI) iniziale

- ≥ 30 kg/m² (obesi), o
- ≥ 27 kg/m² < 30 kg/m² (sovrappeso) in presenza di una o più comorbidità correlate al peso (ad es. diabete di tipo 2, dislipidemia o ipertensione controllata)

Il trattamento con Mysimba deve essere interrotto dopo 16 settimane se i pazienti non hanno perso almeno il 5% del loro peso iniziale (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti

All'inizio del trattamento, la dose deve essere incrementata nel modo seguente nel corso di 4 settimane:

- Prima settimana: una compressa al mattino
- Seconda settimana: una compressa al mattino e una compressa la sera
- Terza settimana: due compresse al mattino e una compressa la sera
- Dalla quarta settimana in poi: due compresse al mattino e due compresse la sera

La dose giornaliera massima raccomandata di Mysimba è due compresse due volte al giorno per una dose totale di 32 mg di naltrexone cloridrato e 360 mg di bupropione cloridrato. La necessità di continuare il trattamento deve essere valutata dopo 16 settimane (vedere paragrafo 4.1) e rivalutata annualmente.

Se non viene presa una dose, i pazienti non devono prendere una dose aggiuntiva, ma prendere la dose successiva prescritta all'ora abituale.

Popolazioni particolari

Anziani (età superiore a 65 anni)

Naltrexone/bupropione deve essere usato con cautela in pazienti di età superiore a 65 anni e non è raccomandato in pazienti di età superiore a 75 anni (vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 5.2).

Pazienti con compromissione renale

Naltrexone/bupropione è controindicato in pazienti con insufficienza renale allo stadio terminale (vedere paragrafo 4.3). Per i pazienti con compromissione renale da moderata a severa, la dose massima giornaliera di naltrexone/bupropione raccomandata è di due compresse, una al mattino e una alla sera (vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 5.2). Non è necessaria una riduzione della dose in pazienti con compromissione renale lieve. Negli individui ad elevato rischio di compromissione renale, in particolare nei pazienti con diabete o negli individui anziani, deve essere valutato il tasso presunto di filtrazione glomerulare (eGFR) prima di iniziare la terapia con naltrexone/bupropione.

Pazienti con compromissione epatica

Naltrexone/bupropione è controindicato in pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2). Naltrexone/bupropione non è raccomandato in pazienti con compromissione epatica lieve o moderata.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di naltrexone/bupropione nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non è stata stabilita. Pertanto naltrexone/bupropione non deve essere usato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni.

Modo di somministrazione

Uso orale. Le compresse devono essere deglutite intere con acqua. Le compresse devono essere prese preferibilmente con del cibo (vedere paragrafo 5.2). Le compresse non devono essere tagliate, masticate o rotte.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al(i) principio(i) attivo(i) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Pazienti con ipertensione non controllata (vedere paragrafo 4.4).
- Pazienti con patologie a carattere convulsivo in corso o con anamnesi di convulsioni (vedere paragrafo 4.4)
- Pazienti per i quali sia nota una patologia tumorale del sistema nervoso centrale
- Pazienti in stato di astinenza da alcol o benzodiazepina
- Pazienti con anamnesi di disturbo bipolare
- Pazienti in trattamento con altri medicinali che contengano bupropione o naltrexone
- Pazienti con diagnosi attuale o pregressa di bulimia o anoressia nervosa
- Pazienti in fase di dipendenza da oppiacei cronici (vedere paragrafi 4.4 e 4.5) o antagonisti degli oppiacei (ad es. metadone) o pazienti in sindrome acuta di astinenza da oppiacei.
- Pazienti che ricevono somministrazione contemporanea di inibitori della monoamino ossidasi (IMAO). Fra l'interruzione del trattamento con IMAO e l'inizio del trattamento con naltrexone/bupropione devono trascorrere almeno 14 giorni (vedere paragrafo 4.5)
- Pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafi 4.2 e 5.2)
- Pazienti con insufficienza renale allo stadio terminale (vedere paragrafi 4.2 e 5.2)

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

La sicurezza e la tollerabilità di naltrexone/bupropione deve essere valutata ad intervalli regolari.

Il trattamento deve essere interrotto se vi sono dubbi sulla sicurezza e tollerabilità del trattamento in corso, compresa la preoccupazione riguardo all'aumento della pressione sanguigna (vedere paragrafo 4.8).

Suicidio e comportamento suicidario

Naltrexone/bupropione contiene bupropione. Bupropione è indicato per il trattamento della depressione in alcuni Paesi. Una meta-analisi di studi clinici, controllati con placebo, condotti con farmaci antidepressivi in adulti con disturbi psichiatrici, ha mostrato un aumento del rischio di comportamenti suicidari in pazienti di età inferiore a 25 anni, trattati con gli antidepressivi rispetto a placebo.

Anche se negli studi clinici controllati con placebo di naltrexone/bupropione per il trattamento dell'obesità nei soggetti adulti, non sono stati segnalati suicidi o tentativi di suicidio in studi fino a 56 settimane con naltrexone/bupropione, eventi di suicidalità (compresa l'ideazione suicidaria) sono stati segnalati in soggetti di tutte le età trattati con naltrexone/bupropione rispetto a quelli trattati con placebo dopo la commercializzazione.

La terapia con naltrexone/bupropione deve essere associata ad una attenta supervisione dei pazienti, in particolare di quelli ad alto rischio, soprattutto all'inizio del trattamento e in seguito a modifiche del dosaggio. I pazienti (e le persone coinvolte nella cura del paziente) devono essere avvertiti della necessità di monitorare qualsiasi peggioramento del quadro clinico, comportamenti o pensieri suicidari o cambiamenti inusuali del comportamento, e di rivolgersi immediatamente al medico se questi sintomi compaiono.

Convulsioni

Bupropione è associato ad un rischio di convulsioni dose dipendente; 300 mg di bupropione a rilascio prolungato portano ad un'incidenza di convulsioni di circa lo 0,1%. Le concentrazioni plasmatiche di bupropione e dei suoi metaboliti in seguito alla somministrazione di una dose singola da 180 mg di bupropione come in naltrexone/bupropione compresse, sono paragonabili alle concentrazioni osservate dopo la somministrazione di una dose singola di bupropione a rilascio prolungato da 150 mg; tuttavia non sono stati condotti studi per determinare le concentrazioni di bupropione e dei suoi metaboliti in seguito a dosi ripetute di naltrexone/bupropione compresse rispetto a bupropione a rilascio prolungato compresse. Poiché non è noto se il rischio di convulsioni con bupropione sia correlato a bupropione o ad un suo metabolita, e non vi sono dati che dimostrino la confrontabilità delle concentrazioni plasmatiche con dosi ripetute, non è certo se la somministrazione a dosi ripetute di naltrexone/bupropione possa essere associata ad un tasso di convulsioni simile a quello osservato con bupropione a rilascio prolungato 300 mg. L'incidenza di convulsioni in soggetti che ricevevano naltrexone/bupropione negli studi clinici era circa 0,06% (2/3.239 soggetti) rispetto allo 0,0% (0/1.515 soggetti) nei soggetti che ricevevano placebo. Questa incidenza di convulsioni, così come l'incidenza di convulsioni nei soggetti che hanno ricevuto naltrexone/bupropione in un ampio studio sugli esiti cardiovascolari (CVOT), non è stata maggiore della frequenza di convulsioni con bupropione come agente singolo alle dosi approvate.

Il rischio di convulsioni è correlato anche a fattori specifici del paziente, situazioni cliniche e medicinali concomitanti, che devono essere presi in considerazione nella selezione di pazienti trattati con naltrexone/bupropione. La terapia con naltrexone/bupropione deve essere interrotta, e non ripresa successivamente, in pazienti in cui si siano verificate convulsioni durante il trattamento con il medicinale. Deve essere usata cautela quando si prescrive naltrexone/bupropione a pazienti con fattori predisponenti che possono aumentare il rischio di convulsioni, questi includono:

- anamnesi di trauma cranico
- eccessivo uso di alcol, dipendenza da cocaina o stimolanti

- poiché il trattamento con naltrexone/bupropione può determinare una diminuzione del glucosio nei pazienti con diabete, la dose di insulina e/o medicinali orali per il diabete deve essere valutata per ridurre al minimo il rischio di ipoglicemia, che può predisporre i pazienti a convulsioni
- co-somministrazione di medicinali che possono abbassare la soglia convulsiva, compresi antipsicotici, antidepressivi, antimalarici, tramadolo, teofillina, steroidi sistemici, chinoloni e antistaminici sedativi

Naltrexone/bupropione è controindicato in pazienti con tumore del sistema nervoso centrale, compromissione epatica severa, diagnosi precedente o attuale di bulimia o anoressia nervosa o astinenza da sedativi (vedere paragrafo 4.3).

Il consumo di alcol durante il trattamento con naltrexone/bupropione deve essere ridotto al minimo o evitato.

Pazienti che assumono analgesici oppiacei

Naltrexone/bupropione non deve essere somministrato a pazienti in terapia cronica con oppiacei (vedere paragrafo 4.3). Se è necessaria la terapia cronica con oppiacei, il trattamento con naltrexone/bupropione deve essere interrotto. Nei pazienti che necessitano di un trattamento intermittente con oppiacei, la terapia con naltrexone/bupropione deve essere temporaneamente interrotta e la dose di oppiaceo non deve essere aumentata sopra la dose standard. Durante gli studi clinici con naltrexone/bupropione, è stato escluso l'uso concomitante di oppiacei o di medicinali simil-oppiacei, compresi gli analgesici o sedativi della tosse. Tuttavia, circa il 12% dei soggetti ha assunto contemporaneamente un oppiaceo o medicinale simil-oppiaceo mentre era arruolato negli studi clinici su naltrexone/bupropione. La maggior parte di tali soggetti ha continuato il trattamento in studio senza interrompere la dose di naltrexone/bupropione e senza apparenti conseguenze.

Tentativo di superare il blocco

Il tentativo di superare il blocco degli oppiacei da parte di naltrexone, mediante la somministrazione di grandi quantità di oppiacei esogeni, è molto pericoloso e può portare ad un sovradosaggio fatale o a intossicazione da oppiacei che mette in pericolo la vita (ad es. arresto respiratorio, collasso circolatorio). I pazienti devono essere a conoscenza che, dopo l'interruzione del trattamento con naltrexone/bupropione potrebbero essere più sensibili a dosi più basse di oppiacei.

Reazioni allergiche

Negli studi clinici con bupropione, sono state segnalate reazioni anafilattoidi/anafilattiche caratterizzate da sintomi quali prurito, orticaria, angioedema e dispnea che hanno richiesto trattamento medico. Inoltre, ci sono state segnalazioni rare spontanee dopo la commercializzazione di eritema multiforme, sindrome di Stevens Johnson e di shock anafilattico associati a bupropione. Un paziente deve interrompere l'assunzione di naltrexone/bupropione e consultare un medico se soffre di reazioni allergiche o anafilattoidi/anafilattiche (ad es., eruzione cutanea, prurito, orticaria, dolore toracico, edema e mancanza di respiro) durante il trattamento.

Sono stati segnalati, in associazione a bupropione, anche artralgia, mialgia e febbre associati a eruzione cutanea e ad altri sintomi indicativi di ipersensibilità ritardata. Questi sintomi possono essere assimilati alla cosiddetta malattia da siero. Ai pazienti deve essere detto di informare i loro medici prescrittori se notano la comparsa di questi sintomi. Se si sospetta la malattia da siero, naltrexone/bupropione deve essere interrotto.

Aumento della pressione sanguigna

Negli studi clinici di Fase 3 con naltrexone/bupropione sono stati osservati aumenti precoci, transitori della media della pressione sistolica e diastolica fino a 1 mmHg rispetto al basale. In uno studio sugli esiti cardiovascolari (CVOT) in pazienti a maggior rischio di eventi cardiovascolari sono stati osservati anche aumenti medi, rispetto al basale, della pressione sanguigna sistolica e diastolica di circa 1 mmHg rispetto al placebo. Nella pratica clinica con altri medicinali contenenti bupropione è stata segnalata ipertensione, in alcuni casi severa e che ha richiesto un trattamento acuto.

La pressione sanguigna e il polso devono essere misurati prima di iniziare la terapia con naltrexone/bupropione e devono essere misurati ad intervalli regolari in conformità con la pratica clinica abituale. Se nei pazienti si verificano aumenti clinicamente rilevanti e sostenuti della pressione sanguigna o della frequenza del polso, come risultato del trattamento con naltrexone/bupropione, questo deve essere interrotto.

Naltrexone/bupropione deve essere somministrato con cautela ai pazienti con ipertensione controllata e non deve essere somministrato ai pazienti con ipertensione non controllata (vedere paragrafo 4.3).

Malattia cardiovascolare

Non vi è esperienza clinica che stabilisca la sicurezza di naltrexone/bupropione in pazienti con una storia recente di infarto del miocardio, cardiopatia instabile di classe III o IV NYHA o insufficienza cardiaca congestizia. Naltrexone/bupropione deve essere usato con prudenza in pazienti con malattia coronarica attiva (ad es. angina in corso o anamnesi recente di infarto del miocardio) o anamnesi di malattia cerebrovascolare.

Epatotossicità

In studi clinici completati con naltrexone/bupropione, in cui le dosi giornaliere di naltrexone cloridrato andavano da 16 mg a 48 mg, sono state segnalate lesioni epatiche indotte dal farmaco (*drug-induced liver injury*, DILI). Inoltre, sono stati segnalati casi di aumenti negli enzimi epatici dopo la commercializzazione. Un paziente con DILI sospetta deve interrompere l'assunzione di naltrexone/bupropione.

Pazienti anziani

Gli studi clinici di naltrexone/bupropione non comprendevano un numero sufficiente di soggetti di età pari o superiore a 65 anni per determinare se rispondevano in modo diverso rispetto ai soggetti più giovani. I pazienti anziani potrebbero essere più sensibili alle reazioni avverse a naltrexone/bupropione sul sistema nervoso centrale. È noto che naltrexone e bupropione sono escreti sostanzialmente dal rene e il rischio di reazioni avverse a naltrexone/bupropione può essere maggiore in pazienti con funzione renale compromessa, una condizione che è più comune negli anziani. Per questo motivo, naltrexone/bupropione deve essere usato con cautela in pazienti di età superiore a 65 anni e non è raccomandato in pazienti di età superiore a 75 anni.

Compromissione renale

Naltrexone/bupropione non è stato valutato in modo ampio in soggetti con insufficienza renale. Naltrexone/bupropione è controindicato nei pazienti con insufficienza renale allo stadio terminale. Per i pazienti con compromissione renale da moderata a severa la dose massima giornaliera di naltrexone/bupropione raccomandata deve essere ridotta, dato che in tali pazienti possono prodursi maggiori concentrazioni del farmaco che possono determinare un aumento delle reazioni avverse ai farmaci (vedere paragrafi 4.2, 4.8 e 5.2). Per gli individui che sono ad elevato rischio di compromissione renale, in particolare individui con diabete o anziani, deve essere misurato il tasso di filtrazione glomerulare stimato (eGRF) prima di iniziare la terapia con naltrexone/bupropione.

Compromissione epatica

Naltrexone/bupropione non è stato valutato in soggetti con compromissione epatica. Naltrexone/bupropione è controindicato in pazienti con compromissione epatica severa e non è raccomandato in pazienti con compromissione epatica lieve o moderata (vedere paragrafi 4.2, 4.8 e 5.2).

Sintomi neuropsichiatrici e attivazione della mania

In pazienti con disturbi dell'umore è stata segnalata l'attivazione di mania e ipomania in seguito a trattamento con altri medicinali simili somministrati per il trattamento di un disturbo depressivo importante. Non è stata segnalata attivazione di mania o ipomania nel corso degli studi clinici che valutavano gli effetti di naltrexone/bupropione in soggetti obesi e che escludevano i soggetti che assumevano antidepressivi. Naltrexone/bupropione deve essere usato con cautela in pazienti con anamnesi di mania.

I dati raccolti in studi su animali suggeriscono la possibilità di abuso di bupropione. Tuttavia, studi sulla possibilità di abuso nell'uomo e l'ampia esperienza clinica raccolta, dimostrano che il bupropione ha un basso potenziale di abuso.

Lattosio

Pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Inibitori della monoaminossidasi (IMAO)

Poiché gli inibitori delle monoaminossidasi A e B aumentano anche la via catecolaminergica, con un meccanismo diverso dal bupropione, naltrexone/bupropione non deve essere usato con gli IMAO (vedere paragrafo 4.3)

Analgesici oppiacei

Naltrexone/bupropione è controindicato in pazienti al momento dipendenti dagli oppiacei cronici o in terapia con agonisti degli oppiacei (ad es. metadone) o in pazienti con astinenza acuta da oppiacei (vedere paragrafo 4.3). A causa dell'effetto antagonistico di naltrexone sul recettore oppiaceo, i pazienti che assumono naltrexone/bupropione possono non beneficiare completamente dal trattamento con medicinali contenenti oppiacei come medicinali per tosse e raffreddore, antidiarroici e analgesici oppiacei. Nei pazienti che necessitano di trattamento intermittente con oppiacei, la terapia con naltrexone/bupropione deve essere temporaneamente interrotta e la dose di oppiaceo non deve essere aumentata sopra la dose standard (vedere paragrafo 4.4). Se è necessaria la terapia cronica con oppiacei, il trattamento con naltrexone/bupropione deve essere interrotto. Naltrexone/bupropione può essere usato cautela dopo che l'uso cronico di oppiacei è stato interrotto da 7-10 giorni per prevenire la precipitazione dell'astinenza.

Farmaci metabolizzati dagli enzimi citocromo P450 (CYP)

Bupropione è metabolizzato nel suo principale metabolita attivo, idrossibupropione, principalmente dall'enzima citocromo P450 CYP2B6; pertanto esiste la possibilità di interazione quando è somministrato con medicinali che inducono o inibiscono il CYP2B6. Sebbene non sia metabolizzato dall'isoenzima CYP2D6, bupropione e il suo principale metabolita, idrossibupropione, sono inibitori della via metabolica mediata dall'isoenzima CYP2D6 ed esiste la possibilità di influenzare medicinali metabolizzati dal CYP2D6.

Substrati CYP2D6

In uno studio clinico, naltrexone/bupropione (32 mg di naltrexone cloridrato / 360 mg di bupropione cloridrato al giorno) è stato co-somministrato con una dose da 50 mg di metoprololo (un substrato del CYP2D6). Naltrexone/bupropione ha aumentato la AUC e la C_{max} del metoprololo rispettivamente di circa 4 e 2 volte, rispetto al metoprololo da solo. Sono anche state osservate interazioni cliniche farmacologiche simili, risultanti in un'aumentata esposizione farmacocinetica dei substrati di CYP2D6, con bupropione come medicinale singolo insieme a desipramina e venlafaxina.

La co-somministrazione di bupropione con medicinali metabolizzati dall'isoenzima CYP2D6, compresi alcuni antidepressivi (SSRI e molti antidepressivi triciclici ad es. desipramina, imipramina, paroxetina), antipsicotici (ad es. aloperidolo, risperidone e tioridazina), beta-bloccanti (ad es. metoprololo), e anti-aritmici di Tipo 1C (ad es. propafenone, flecainide) deve essere gestita con cautela e deve essere iniziata alla dose più bassa dell'intervallo posologico del medicinale concomitante. Sebbene il citalopram non sia metabolizzato prevalentemente dall'isoenzima CYP2D6, in uno studio il bupropione ha determinato l'aumento della C_{max} e della AUC del citalopram rispettivamente del 30% e del 40%. Medicinali che richiedono l'attivazione metabolica da parte del CYP2D6 per essere efficaci (ad es. tamoxifene) possono avere un'efficacia ridotta quando somministrati insieme con inibitori del CYP2D6 come ad es. bupropione. Se il naltrexone/bupropione viene aggiunto al regime di trattamento di un paziente che sta già assumendo un medicinale metabolizzato dal CYP2D6, deve essere considerata la necessità di diminuire la dose del medicinale originale, in particolare per quei medicinali concomitanti con un indice terapeutico stretto. Quando

possibile, deve essere presa in considerazione l'opzione del monitoraggio terapeutico per i medicinali con un indice terapeutico stretto, quali gli antidepressivi triciclici.

Induttori, inibitori e substrati del CYP2B6

Bupropione è metabolizzato nel suo principale metabolita attivo idrossibupropione principalmente dall'isoenzima CYP2B6. Esiste la possibilità di un'interazione farmacologica tra naltrexone/bupropione e i medicinali che inducono o che sono substrati dell'isoenzima CYP2B6.

Poiché il bupropione è ampiamente metabolizzato, si raccomanda cautela quando naltrexone/bupropione è co-somministrato insieme a medicinali noti per indurre il CYP2B6 (ad es. carbamazepina, fenitoina, ritonavir, efavirenz) poiché questi possono influire sull'efficacia clinica di naltrexone/bupropione. In una serie di studi condotti in volontari sani, ritonavir (100 mg due volte al giorno o 600 mg due volte al giorno) o ritonavir 100 mg più lopinavir 400 mg due volte al giorno, ha ridotto l'esposizione di bupropione e dei suoi principali metaboliti in modo dose-dipendente del 20-80%. In modo analogo, efavirenz 600 mg una volta al giorno per due settimane ha ridotto l'esposizione al bupropione di circa il 55% in volontari sani.

La co-somministrazione di medicinali che possono inibire il metabolismo del bupropione attraverso l'isoenzima CYP2B6 (ad es. substrati del CYP2B6: ciclofosfamide, ifosfamide e inibitori del CYP2B6: orfenadrina, ticlopidina, clopidogrel), può determinare un aumento dei livelli plasmatici di bupropione e una diminuzione dei livelli del metabolita attivo idrossibupropione. Le conseguenze cliniche dell'inibizione del metabolismo del bupropione indotta dall'enzima CYP2B6 e le conseguenti modifiche nel rapporto fra il bupropione e l'idrossibupropione non sono attualmente note, ma potrebbero potenzialmente determinare una riduzione dell'efficacia di naltrexone/bupropione.

Substrati dell'OCT2

Il bupropione ed i suoi metaboliti inibiscono in modo competitivo l'OCT2 nella membrana basolaterale del tubulo renale responsabile per la secrezione di creatinina, in modo simile al substrato dell'OCT2 cimetidina. Pertanto, lievi aumenti nella creatinina osservati dopo il trattamento a lungo termine con naltrexone/bupropione sono probabilmente dovuti all'inibizione dell'OCT2 e non indicativi di cambiamenti nella clearance della creatinina. L'uso di naltrexone/bupropione con altri substrati dell'OCT2 (ad es. metformina) in studi clinici non ha indicato la necessità di un aggiustamento del dosaggio o di altre precauzioni.

Altre interazioni

Sebbene i dati clinici non evidenzino una interazione farmacocinetica fra il bupropione e l'alcol, vi sono state rare segnalazioni di eventi avversi neuropsichiatrici o di ridotta tolleranza all'alcol in pazienti che assumevano bevande alcoliche durante il trattamento con bupropione. Non vi sono interazioni farmacocinetiche note tra naltrexone ed alcol. Il consumo di alcol durante il trattamento con naltrexone/bupropione deve essere ridotto al minimo o evitato.

Deve essere usata cautela quando si prescrive naltrexone/bupropione a pazienti con fattori predisponenti che possono aumentare il rischio di convulsioni, questi includono:

- poiché il trattamento con naltrexone/bupropione può portare ad una diminuzione del glucosio nei pazienti con diabete, la dose di insulina e/o medicinali orali per il diabete deve essere valutata per ridurre al minimo il rischio di ipoglicemia, che può predisporre i pazienti a convulsioni
- co-somministrazione di medicinali che possono abbassare la soglia convulsiva, compresi antipsicotici, antidepressivi, antimalarici, tramadolo, teofillina, steroidi sistemici, chinoloni e antistaminici sedativi

Naltrexone/bupropione è controindicato nei pazienti che ricevono un trattamento concomitante con inibitori della monoamminossidasi, bupropione o naltrexone, nei pazienti in corso di astinenza acuta da alcol o benzodiazepine e nei pazienti attualmente dipendenti da oppiacei cronici o da antagonisti degli oppiacei (vedere paragrafo 4.3).

La somministrazione di naltrexone/bupropione in pazienti che assumono contemporaneamente levodopa o amantadina deve essere effettuata con cautela. Dati clinici limitati suggeriscono una incidenza più alta di reazioni avverse (ad es. nausea, vomito e reazioni avverse neuropsichiatriche - vedere paragrafo 4.8) in pazienti che ricevono bupropione insieme a levodopa o amantadina.

La somministrazione di naltrexone/bupropione con inibitori o induttori di UGT 1A2 e 2B7 deve essere effettuata con cautela poiché questi potrebbero alterare l'esposizione al naltrexone.

Naltrexone/bupropione non è stato studiato insieme ai bloccanti alfa adrenergici o la clonidina.

Poiché bupropione viene ampiamente metabolizzato, si consiglia cautela quando naltrexone/bupropione è somministrato insieme a medicinali che inibiscono il metabolismo (ad es. valproato) poiché questi potrebbero influire sulla sua efficacia e sicurezza clinica.

Naltrexone/bupropione deve essere assunto preferibilmente con del cibo, poiché è noto che le concentrazioni plasmatiche sia di naltrexone che di bupropione sono aumentate con il cibo; inoltre i dati di sicurezza ed efficacia degli studi clinici si basano sull'assunzione della dose con il cibo.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono o sono limitati i dati sull'uso di naltrexone/bupropione durante la gravidanza. La combinazione non è stata testata in studi di tossicità riproduttiva. Gli studi condotti sugli animali con naltrexone hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3); studi condotti sugli animali con bupropione non mostrano una chiara evidenza di danno riproduttivo. Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.

Naltrexone/bupropione non deve essere usato durante la gravidanza o in donne che stanno pianificando una gravidanza.

Allattamento

Naltrexone e bupropione ed i loro metaboliti sono escreti nel latte materno.

Poiché vi sono informazioni limitate sull'esposizione sistemica a naltrexone e bupropione in lattanti/neonati durante l'allattamento, non può essere escluso un rischio per i neonati/lattanti. Naltrexone/bupropione non deve essere usato durante l'allattamento.

Fertilità

Non vi sono dati sulla fertilità in seguito all'uso combinato di naltrexone e bupropione. Non sono stati osservati effetti sulla fertilità in studi di tossicità riproduttiva con bupropione. Naltrexone somministrato per via orale a ratti ha provocato un significativo aumento delle percentuali di pseudogavidanza e una diminuzione delle percentuali di gravidanza a circa 30 volte la dose di naltrexone contenuta in naltrexone/bupropione. L'importanza di queste osservazioni per la fertilità umana non è nota (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Naltrexone/bupropione altera in modo trascurabile la capacità di guidare o di utilizzare macchinari. Quando si guidano veicoli o si usano macchinari, è necessario considerare la possibilità che si verifichino capogiri durante il trattamento (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di naltrexone/bupropione è stata valutata in cinque studi in doppio cieco controllati con placebo su 4.754 soggetti sovrappeso o obesi (3.239 soggetti trattati con naltrexone/bupropione e 1.515 soggetti trattati con placebo) per un periodo di trattamento fino a 56 settimane.

Negli studi clinici, il 23,8% dei soggetti che hanno ricevuto naltrexone/bupropione e l'11,9% dei soggetti che hanno ricevuto placebo hanno interrotto il trattamento a causa di un evento avverso. Le reazioni avverse più frequenti per naltrexone/bupropione sono nausea, costipazione, vomito, capogiro e bocca secca. Le reazioni avverse più frequenti che hanno portato all'interruzione di naltrexone/bupropione sono state nausea, cefalea, capogiro e vomito.

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

Reazione avverse segnalate con la combinazione a dose fissa

Il profilo di sicurezza di naltrexone/bupropione (NB) presentato di seguito si basa su studi clinici condotti con la combinazione a dose fissa (reazioni avverse con un'incidenza di almeno lo 0,1% e doppia rispetto al placebo). L'elenco seguente fornisce anche informazioni sulle reazioni avverse dei componenti singoli naltrexone (N) e bupropione (B) identificati nei rispettivi riassunti delle caratteristiche del prodotto approvati.

Le frequenze degli eventi avversi sono classificate secondo la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100, < 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000, < 1/100$); raro ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1.

Reazioni avverse riportate in soggetti che hanno assunto Naltrexone/bupropione, Naltrexone e Bupropione

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa (Medicinale*)
Infezioni ed infestazioni	Non comune	Herpes orale (N), Tinea pedis (N)
Patologie del sistema emolinfopoietico	Comune	Diminuzione della conta dei leucociti (NB)
	Non comune	Linfoadenopatia (N)
	Raro	Porpora trombocitopenica idiopatica (N)
Disturbi del sistema immunitario**	Comune	Reazioni di ipersensibilità quali orticaria (B)
	Non comune	Orticaria (NB)
	Molto raro	Angioedema (NB), Reazioni di ipersensibilità più gravi, inclusi angioedema, dispnea/broncospasmo e shock anafilattico. Artralgia, mialgia e febbre sono state anche segnalate in concomitanza con reazione cutanea e altri sintomi indicativi di ipersensibilità ritardata. Questi sintomi possono essere assimilati alla cosiddetta malattia da siero (B)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Diminuzione dell'appetito (N)
	Non comune	Disidratazione (NB), Anoressia (B)
	Raro	Alterazioni della glicemia (B)
Disturbi psichiatrici	Molto comune	Ansia (N), Insonnia (N,B)
	Comune	Irritabilità (N), Disturbi affettivi (N), Depressione (B), Ansia (B)
	Non comune	Sogni anormali (NB,N) ^a , Nervosismo (NB,N) ^a , Dissociazione (sentirsi stralunato) (NB), Tensione (NB), Agitazione (NB,N,B) ^a , Cambiamenti di umore (NB), Stato confusionale (N), Depressione (N), Allucinazioni (N), Paranoia (N), Disorientamento (N), Incubi (N), Disturbi della libido (N), Confusione (B)
	Raro	Irritabilità (B), Ideazione suicidaria (N), Tentativo di suicidio (N), Ostilità (B), Allucinazioni (B), Depersonalizzazione (B), Sogni anomali inclusi gli incubi (B)
	Molto Raro	Deliri (B), Ideazione paranoica (B), Irrequietezza (B), Aggressività (B)
	Non nota	Ideazione e comportamento suicidari (B) ^{****} , Psicosi (B), Ansia (NB), Allucinazioni (NB), Insonnia (NB), Irritabilità (NB)
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Cefalea (N), Irrequietezza (N)
	Comune	Capogiro (NB,N,B) ^a , Tremore (NB,N,B) ^a , Disgeusia (NB), Disturbi dell'attenzione (NB), Letargia (NB), Disturbi della concentrazione (B), Cefalea (B), Alterazioni del gusto (B)
	Non comune	Tremore intenzionale (NB), Disturbi dell'equilibrio (NB), Amnesia (NB), Ritardo mentale (NB), Presincope (NB), Sonnolenza (N)
	Raro	Distonia (B), Atassia (B), Parkinsonismo (B), Incoordinazione (B), Disturbo della memoria (B), Parestesia (B), Sincope (B), Convulsioni (B) ^{***}
	Non nota	Cefalea (NB)
Patologie dell'occhio	Comune	Aumento della lacrimazione (N)

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa (Medicinale*)
	Non comune	Visione offuscata (N), Irritazione oculare (N), Gonfiore oculare (N), Dolore oculare o astenopia (N), Fotofobia (N), Disturbi visivi (B)
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Comune	Tinnito (NB,N,B) ^a , Vertigine (NB,N) ^a
	Non comune	Cinetosi (NB), Dolore all'orecchio (N), Fastidio all'orecchio (N)
Patologie cardiache	Comune	Palpitazioni (NB,N,B) ^a , Alterazioni dell'elettrocardiogramma (N)
	Non comune	Tachicardia (NB,N,B) ^a
Patologie vascolari	Comune	Vampate di calore (NB)
	Non comune	Fluttuazioni della pressione sanguigna (N), Aumento della pressione sanguigna (talvolta severa) (B), Vampate (N,B)
	Raro	Vasodilatazione (B), Ipotensione posturale (B)
	Non nota	Iperensione (NB)
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Dolore toracico (N)
	Non comune	Congestione nasale (N), Fastidio nasale (N), Rinorrea (N), Starnuti (N), Dolore orofaringeo (N), Aumento dell'espettorato (N), Disturbi al seno paranasale (N), Dispnea (N), Disfonia (N), Tosse (N), Sbadigli (N)
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Dolore addominale (N), Nausea (NB,N) ^a , Costipazione (NB,N,B) ^a , Vomito (NB,N) ^a
	Comune	Bocca secca (NB,N,B) ^a , Mal di denti (NB) ^b , Dolore addominale superiore (NB), Diarrea (N), Disturbi gastrointestinali compresa nausea e vomito (B), Dolore addominale (B)
	Non comune	Dolore addominale inferiore (NB), Eruttazione (NB), Gonfiore delle labbra (NB), Carie dentali (NB) ^b , Ematochezia (NB), Ernia (NB), Flatulenza (N), Emorroidi (N), Ulcera (N)
	Non nota	Fastidio addominale (NB), Dispepsia (NB)
Patologie epatobiliari	Non comune	Colecistite (NB), Disturbi al fegato (N), Aumento della bilirubina ematica (N), Epatite (N), Aumento degli enzimi epatici (NB)
	Raro	Ittero (B), Epatite (B)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Iperidrosi (NB), Prurito (NB,N,B) ^a , Alopecia (NB,N) ^a , Eruzione cutanea (N,B), Sudorazione (B)
	Non comune	Acne (N), Seborrea (N)
	Raro	Eritema multiforme e sindrome di Stevens Johnson (B), Esacerbazione della psoriasi (B)
	Non nota	Eruzione cutanea (NB)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune	Artralgia (N), Mialgia (N)
	Non comune	Protrusione del disco intervertebrale (NB), Dolore alla mascella (NB) Dolore inguinale (N)
	Raro	Spasmi muscolari (tic) (B)
	Molto raro	Rabdomiolisi (N)
Patologie renali e urinarie	Non comune	Urgenza minzionale (NB), Pollachiuria (N), Disuria (N)
	Raro	Frequenza e/o ritenzione urinaria (B)
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Comune	Eiaculazione ritardata (N)
	Non comune	Mestruazione irregolare (NB), Emorragia vaginale (NB), Disfunzione erettile (NB,N) ^a , Secchezza vulvovaginale (NB)

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa (Medicinale*)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Nervosismo (NB), Aumento di energia (N), Brividi (N), Febbre (B), Iperidrosi (N)
	Non comune	Sentirsi strano (NB), Astenia (NB,N,B) ^a , Sete (NB,N) ^a , Sensazione di calore (NB,N) ^a , Aumento dell'appetito (N), Aumento di peso (N), Piressia (N), Freddo alle estremità (N), Dolore (N), Dolore toracico (B)
	Non nota	Affaticamento (NB)
Esami diagnostici	Non comune	Aumento della creatinina ematica (NB), Diminuzione dell'ematokrito (NB)

* N = Naltrexone; B = Bupropione; NB = Naltrexone/bupropione

** L'ipersensibilità si può manifestare sotto forma di reazioni cutanee. Vedere "Disturbi del sistema immunitario" e "Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo".

*** L'incidenza di convulsioni è circa dello 0,1% (1/1000). I tipi di convulsioni più comuni sono quelle generalizzate tonico-clonico, una tipologia che può dar luogo in alcuni casi a confusione o deficit nella memoria successivi all'attacco (vedere paragrafo 4.4).

**** Sono stati segnalati casi di ideazione e comportamento suicidari durante la terapia con bupropione (vedere paragrafo 4.4).

^a Le reazioni avverse sono state elencate nella categoria di frequenza NB se osservate in NB ed in uno o entrambi i componenti individuali.

^b Anche se il mal di denti e carie dentali non soddisfano i criteri di inclusione in questa tabella, sono stati elencati sulla base del sottogruppo di pazienti con bocca secca, nei quali è stata osservata una maggiore incidenza di mal di denti e di carie dentali nei soggetti trattati con NB rispetto al placebo.

Descrizione di effetti indesiderati selezionati

Convulsioni: l'incidenza delle convulsioni durante il programma clinico con naltrexone/bupropione è stata dello 0,06% (2/3.239 soggetti). Tra il gruppo di soggetti trattati con naltrexone/bupropione, entrambi i casi di convulsioni sono stati considerati seri ed hanno portato all'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.4). Non vi sono stati casi di convulsioni nel gruppo placebo.

Reazioni avverse gastrointestinali: la maggior parte dei soggetti trattati con naltrexone/bupropione che hanno sofferto di nausea hanno segnalato l'evento entro 4 settimane dall'inizio del trattamento. Gli eventi erano generalmente auto-limitanti; la maggior parte degli eventi si è risolta entro 4 settimane e quasi tutti si sono risolti entro la Settimana 24. Analogamente, la maggior parte degli eventi di costipazione nei soggetti trattati con naltrexone/bupropione sono stati riportati durante la fase di incremento della dose. Il tempo necessario alla risoluzione della costipazione era simile tra i soggetti trattati con naltrexone/bupropione e i soggetti trattati con placebo. Circa la metà dei soggetti trattati con naltrexone/bupropione che hanno sofferto di vomito, hanno segnalato l'evento per la prima volta durante la fase di incremento della dose. Il tempo necessario alla risoluzione del vomito era generalmente rapido (entro 1 settimana) e quasi tutti gli eventi si sono risolti entro 4 settimane. L'incidenza di queste reazioni avverse gastrointestinali comuni nel gruppo naltrexone/bupropione rispetto al placebo è stata la seguente: nausea (31,8% vs. 6,7%), costipazione (18,1% vs. 7,2%) e vomito (9,9% vs 2,9%). L'incidenza della nausea severa, costipazione severa e vomito severo è stata bassa, ma è stata superiore nei soggetti trattati con naltrexone/bupropione rispetto ai soggetti trattati con placebo (nausea severa: naltrexone/bupropione 1,9%, placebo <0,1%; costipazione severa: naltrexone/bupropione 0,6%, placebo 0,1%; vomito severo: naltrexone/bupropione 0,7%, placebo 0,3%;). Nessun evento di nausea, costipazione o vomito è stato considerato serio.

Altre reazioni avverse frequenti: la maggior parte dei soggetti trattati con naltrexone/bupropione che hanno segnalato capogiro, cefalea, insonnia o bocca secca, hanno segnalato questi eventi per la prima volta nella fase di incremento della dose. La bocca secca può essere associata con mal di denti e carie dentali; nei soggetti che presentavano bocca secca è stata osservata una incidenza più alta di mal di denti e carie dentale tra i soggetti trattati con naltrexone/bupropione rispetto ai soggetti trattati con placebo. L'incidenza della cefalea severa, capogiro severo e insonnia severa è stata bassa, ma era superiore nei soggetti trattati con naltrexone/bupropione rispetto ai soggetti trattati con placebo (mal di testa severo: naltrexone/bupropione 1,1%, placebo 0,3%; capogiro severo: naltrexone/bupropione 0,6%, placebo 0,2%; insonnia severa: naltrexone/bupropione 0,4%, placebo <0,1%). Nessun evento di

capogiro, bocca secca, cefalea o insonnia nei soggetti trattati con naltrexone/bupropione è stato considerato serio.

Pazienti anziani

I pazienti anziani possono essere più sensibili ad alcune reazioni avverse correlate al sistema nervoso centrale di naltrexone/bupropione (principalmente capogiro e tremore). Vi è un aumento dell'incidenza dei disturbi gastrointestinali nelle categorie di età superiore. Gli eventi comuni che hanno portato alla sospensione negli anziani sono stati nausea, vomito, capogiro, costipazione.

Diabete di tipo 2

I pazienti con diabete di tipo 2 trattati con naltrexone/bupropione hanno dimostrato un'incidenza maggiore degli eventi avversi gastrointestinali, principalmente nausea, vomito e diarrea, rispetto ai soggetti senza diabete. I pazienti con diabete di tipo 2 possono essere più predisposti a questi eventi a causa dell'uso del medicinale concomitante (ad es. metformina) o hanno più probabilità di avere una patologia gastrointestinale sottostante (ad es. gastroparesi) che li predispongono ai sintomi gastrointestinali.

Compromissione renale

I pazienti con compromissione renale moderata hanno avuto generalmente un'incidenza più alta di eventi avversi gastrointestinali e correlati al sistema nervoso centrale, pertanto questi pazienti hanno avuto una tollerabilità minore verso naltrexone/bupropione, a una dose giornaliera totale pari a 32 mg di naltrexone/360 mg di bupropione, che si ritiene dovuta alle maggiori concentrazioni plasmatiche dei metaboliti attivi dei farmaci. Il tipo di eventi di tollerabilità erano simili a quelli osservati nei pazienti con funzione renale normale (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.2).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V**.

4.9 Sovradosaggio

Esperienza di sovradosaggio nell'uomo

Non vi è esperienza clinica di sovradosaggio con l'uso combinato di bupropione e naltrexone. La dose massima giornaliera dell'uso combinato di bupropione e naltrexone somministrato negli studi clinici comprendeva 50 mg di naltrexone cloridrato e 400 mg di bupropione cloridrato. Le implicazioni cliniche più serie del sovradosaggio dall'uso combinato di bupropione e naltrexone sono con più probabilità correlate al bupropione.

Bupropione

È stata segnalata l'ingestione di dosi pari a oltre 10 volte la dose massima terapeutica di bupropione (equivalente a circa 8 volte in eccesso della dose giornaliera raccomandata di naltrexone/bupropione). Sono state riportate convulsioni in circa un terzo di questi casi di sovradosaggio. Altre reazioni serie riportate con il sovradosaggio da bupropione da solo comprendevano allucinazioni, perdita di coscienza, tachicardia sinusale, modifiche dell'ECG quali disturbi della conduzione (incluso un allungamento del QRS) o aritmie. Febbre, rigidità muscolare, rabdomiolisi, ipotensione, stupor, coma e insufficienza respiratoria sono state segnalate principalmente quando bupropione era parte di un sovradosaggio da più medicinali.

Sebbene la maggior parte dei soggetti si sia ripresa senza conseguenze, sono stati segnalati decessi associati al sovradosaggio da bupropione da solo in soggetti che hanno ingerito grandi quantità del medicinale.

Naltrexone

L'esperienza clinica con il sovradosaggio da naltrexone in monoterapia nell'uomo è limitata. In uno studio, i soggetti hanno ricevuto 800 mg di naltrexone cloridrato al giorno (equivalente a 25 volte la

dose giornaliera raccomandata di naltrexone/bupropione) fino ad 1 settimana non mostrando alcuna evidenza di tossicità.

Trattamento del sovradosaggio

Deve essere assicurata una adeguata ossigenazione e ventilazione delle vie aeree. Devono essere monitorati il ritmo cardiaco ed i segni vitali. È anche raccomandato il monitoraggio ECG per le prime 48 ore dopo l'ingestione. Sono anche raccomandate misure di supporto generali e sintomatiche. Non è raccomandata l'induzione dell'emesis.

Deve essere somministrato carbone attivo. Non vi è esperienza con l'uso di diuresi forzata, dialisi, emoperfusione o trasfusione a scambio nel trattamento del sovradosaggio da uso combinato di bupropione e naltrexone. Non sono noti antidoti specifici per l'uso combinato di bupropione e naltrexone.

A causa del rischio dose-correlato di convulsioni con bupropione, deve essere preso in considerazione il ricovero in ospedale in seguito a sospetto sovradosaggio da naltrexone/bupropione. In base agli studi sugli animali, si raccomanda che le convulsioni siano trattate con la somministrazione di benzodiazepina per via endovenosa ed altre misure di supporto se necessarie.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: A08AA prodotti anti-obesità con azione a livello centrale, Codice ATC: A08AA62 bupropione e naltrexone.

Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici

Gli esatti effetti neurochimici di soppressione dell'appetito di naltrexone/bupropione non sono completamente noti. Il medicinale ha due componenti: naltrexone, un antagonista dei recettori μ -oppiacei, e bupropione, un debole inibitore della dopamina neuronale e della ricaptazione della norepinefrina. Questi componenti influenzano due principali aree del cervello, cioè il nucleo arcuato dell'ipotalamo e il sistema di gratificazione dopaminergico mesolimbico.

Nel nucleo arcuato dell'ipotalamo, il bupropione stimola i neuroni pro-opiomelanocortina (POMC) che rilasciano l'ormone che stimola l'alfa-melanocita (α -MSH), che di conseguenza si lega e stimola i recettori 4 della melanocortina (MC4-R). Quando l' α -MSH è rilasciato, i neuroni POMC rilasciano simultaneamente la β -endorfina, un agonista endogeno dei recettori μ -oppiacei. Il legame della β -endorfina ai recettori μ -oppiacei sui neuroni POMC media un feedback negativo sui neuroni POMC portando ad una diminuzione del rilascio di α -MSH. Il blocco di questo feed-back negativo con naltrexone, si ritiene che possa facilitare una attivazione più potente e duratura dei neuroni POMC, amplificando quindi gli effetti del bupropione sul bilancio energetico. I dati preclinici suggeriscono che naltrexone e bupropione possano avere effetti più che additivi in questa regione tali da ridurre l'assunzione di cibo quando somministrati insieme.

Efficacia e sicurezza clinica

Gli effetti di naltrexone/bupropione sulla perdita di peso, mantenimento del peso, circonferenza vita, composizione corporea, marcatori correlati all'obesità per i parametri cardiovascolari e metabolici e le valutazioni riportate dai pazienti, sono stati valutati in studi clinici sull'obesità, in doppio cieco, controllati con placebo di Fase 2 e Fase 3 (intervallo BMI 27-45 kg/m²) della durata di 16-56 settimane, randomizzati a naltrexone cloridrato (16-50 mg/die) e/o bupropione cloridrato (300-400 mg/die) o placebo.

Effetto sulla perdita di peso e mantenimento del peso

Sono stati condotti quattro studi sull'obesità, multicentrici, in doppio cieco, controllati con placebo, di Fase 3 (NB-301, NB-302, NB-303 e NB-304) per valutare l'effetto di naltrexone/bupropione in associazione a modifiche dello stile di vita in 4.536 soggetti randomizzati a naltrexone/bupropione o

placebo. Il trattamento è stato iniziato con un periodo di incremento della dose. Tre di questi studi (NB-301, NB-302 e NB-304) hanno definito l'endpoint primario a 56 settimane, e 1 studio (NB-303) ha definito l'endpoint primario a 28 settimane, ma è continuato per 56 settimane. Gli studi NB-301, NB-303, e NB-304 includevano istruzioni periodiche da parte dei centri dello studio per ridurre l'assunzione calorica ed aumentare l'attività fisica, mentre lo studio NB-302 includeva un programma intensivo di cambiamento comportamentale che consisteva in 28 sessioni di counseling di gruppo nel corso di 56 settimane, insieme a un rigoroso regime dietetico e di esercizio. Lo studio NB-304 ha valutato i soggetti con diabete di tipo 2 che non raggiungevano l'obiettivo glicemico di HbA1c <7% (53 mmol/mol) con agenti antidiabetici orali o con la dieta e l'esercizio da soli. Lo studio NB-303 comprendeva una ri-randomizzazione in cieco e l'aggiunta di una dose più alta di naltrexone (naltrexone cloridrato 48 mg / bupropione cloridrato 360 mg) alla settimana 28 per metà della coorte di soggetti nel braccio di trattamento attivo che non rispondevano in modo adeguato al trattamento e, come tale, è stato valutato alla settimana 28 l'endpoint primario che confrontava il cambiamento di peso con 32 mg di naltrexone cloridrato / 360 mg di bupropione cloridrato rispetto al placebo.

Nella popolazione complessiva di 4.536 soggetti negli studi di Fase 3 con naltrexone/bupropione, il 25% soffriva di ipertensione, il 33% aveva livelli di glucosio a digiuno ≥ 100 mg/dL (5.6 mmol/L) al basale, il 54% presentava dislipidemia all'ingresso nello studio e l'11% soffriva di diabete di tipo 2.

Negli studi combinati di Fase 3, l'età media era 46 anni, l'83% era di sesso femminile, il 77% era di razza caucasica, il 18% era di razza nera e il 5% era di altre razze. La BMI media al basale era 36 kg/m² e la media della circonferenza vita era 110 cm. I due endpoint co-primari erano il cambiamento percentuale dal peso corporeo basale e la proporzione di soggetti che raggiungevano una diminuzione totale $\geq 5\%$ del peso corporeo. I riassunti dei dati dei cambiamenti medi nel peso corporeo riflettono la popolazione Intent to Treat (ITT), definita come i soggetti che sono stati randomizzati, a cui è stato misurato il peso corporeo al basale e ad i quali è stata eseguita almeno una misurazione del peso corporeo post-basale durante la fase di trattamento prestabilita, usando l'analisi dell'ultima osservazione portata a termine (last observation carried forward, LOCF) e l'analisi dei soggetti che hanno completato lo studio. I riassunti della percentuale di soggetti che hanno raggiunto una riduzione del peso $\geq 5\%$ o $\geq 10\%$, utilizza un'analisi dell'osservazione basale portata a termine (baseline observation carried forward, BOCF) di tutti i soggetti randomizzati. L'aderenza complessiva era simile tra gli studi e simile tra i gruppi di trattamento. I tassi di aderenza al trattamento per gli studi integrati di Fase 3 erano: 67% NB verso 74% Placebo a 16 settimane, 63% NB verso 65% Placebo a 26 settimane, 55% NB verso 55% Placebo a 52 settimane.

Come osservato nella Tabella 2, nello studio NB-301 i soggetti avevano una perdita media percentuale di peso pari a -5.4% mentre ricevevano naltrexone/bupropione rispetto a -1.3% nei soggetti trattati con placebo. È stata osservata una perdita di almeno il 5% del peso corporeo al basale più frequentemente per i soggetti trattati con naltrexone/bupropione (31%) rispetto al placebo (12%) (Tabella 3). Una perdita di peso più pronunciata è stata osservata nella coorte di soggetti che hanno completato le 56 settimane di trattamento con naltrexone/bupropione (-8,1%) rispetto al placebo (-1,8%). Risultati comparabili sono stati osservati nello studio NB-303 che aveva un disegno simile, con una perdita di peso significativa osservata nei soggetti trattati con naltrexone/bupropione rispetto al placebo, all'endpoint primario della settimana 28, e mantenuta per le 56 settimane dal basale (Tabella 3).

Nello studio NB-302 naltrexone/bupropione è stato anche valutato in combinazione con counseling intensivo per modificare il comportamento. Proporzionalmente, vi è stata una maggiore perdita di peso media dal basale per il trattamento con naltrexone/bupropione (-8,1%) rispetto allo studio NB-301 (-5,4%) alla settimana 56 e per il placebo (-4,9%) rispetto allo studio NB-301 (-1,3%).

Gli effetti del trattamento osservati nei soggetti obesi e sovrappeso con diabete mellito di tipo 2 (Studio NB-304) erano un po' meno pronunciati di quelli osservati in altri studi di Fase 3. Naltrexone/bupropione (-3,7%) era significativamente ($p < 0,001$) più efficace del placebo (-1.7%) in questa popolazione.

Tabella 2.

Perdita di peso media (% di Cambiamento) dal Basale alla Settimana 56 negli studi con Naltrexone/bupropione (NB) di Fase 3 NB-301, NB-302, e NB-304 e dal Basale alla Settimana 28 nello studio di Fase 3 NB-303

	Dati Settimana 56						Dati Settimana 28	
	NB-301		NB-302		NB-304		NB-303	
	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO
Analisi del gruppo Intent to treat⁺								
N	538	536	565	196	321	166	943	474
Basale (kg)	99,8	99,5	100,3	101,8	104,2	105,3	100,4	99,4
Cambiamento medio (IC 95%)% LS dal Basale	-5,4* (-6,0 ; -4,8)	-1,3 (-1,9 ; -0,7)	-8,1* (-8,8 ; -7,4)	-4,9 (-6,1 ; -3,7)	-3,7* (-4,3 ; -3,1)	-1,7 (-2,5 ; -0,9)	-5,7* (-6,1 ; -5,3)	-1,9 (-2,4 ; -1,4)
Analisi dei soggetti che hanno completato lo studio⁺⁺								
N	296	290	301	106	175	100	619	319
Basale (kg)	99,8	99,2	101,2	100,4	107,0	105,1	101,2	99,0
Cambiamento medio (IC 95%) % LS dal Basale	-8,1 (-9,0 ; -7,2)	-1,8 (-2,7 ; -0,9)	-11,5 (-12,6 ; -10,4)	-7,3 (-9,0 ; -5,6)	-5,9 (-6,8 ; -5,0)	-2,2 (-3,4 ; -1,0)	-7,8 (-8,3 ; -7,3)	-2,4 (-3,0 ; -1,8)

IC, intervallo di confidenza; LS minimi quadrati.

Intervalli di confidenza al 95% calcolati come LS media \pm 1,96 x Errore standard.

⁺ Soggetti che sono stati randomizzati, a cui è stato misurato il peso corporeo al basale e ad i quali è stato eseguita almeno una misurazione del peso corporeo post-basale durante la fasi di trattamento prestabilita. I risultati sono basati sull'ultima osservazione portata a termine (LOCF).

⁺⁺ Soggetti per i quali è disponibile la misurazione del peso al basale e post-basale e che hanno completato 56 settimane (Studi NB-301, NB-302 e NB-304) o 28 settimane (NB-303) di trattamento.

* Differenza dal placebo, $p < 0,001$

Gli studi NB-301, NB-302 e NB-303 sono stati condotti in soggetti che erano obesi o sovrappeso oppure obesi con comorbidità. Lo studio NB-302 aveva un programma più intensivo di modifica del comportamento, mentre l'endpoint primario dello Studio NB-303 era alla Settimana 28 per permettere la ri-randomizzazione a dosi diverse nella parte finale dello studio. Lo studio NB-304 è stato condotto in soggetti che erano sovrappeso o obesi ed avevano il diabete mellito di tipo 2.

Le percentuali di soggetti con perdita di peso dal basale $\geq 5\%$ o $\geq 10\%$ erano superiori con naltrexone/bupropione rispetto al placebo in tutti e quattro gli studi di Fase 3 sull'obesità (Tabella 3).

Tabella 3.

Percentuale (%) di soggetti che ha perso $\geq 5\%$ e $\geq 10\%$ del peso dal Basale alla Settimana 56 negli studi di Fase 3 NB 301, NB 302 e NB-304 e dal Basale alla Settimana 28 nello studio di Fase 3 NB 303

	Dati Settimana 56						Dati Settimana 28	
	NB-301		NB-302		NB-304		NB-303	
	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO
Popolazione Randomizzata⁺								
N	583	581	591	202	335	170	1001	495
$\geq 5\%$ Perdita di peso	31*	12	46**	34	28*	14	42*	14
$\geq 10\%$ Perdita di peso	17*	5	30*	17	13**	5	22*	6
Soggetti che hanno completato lo studio⁺⁺								
N	296	290	301	106	175	100	619	319
$\geq 5\%$ Perdita di peso	62	23	80	60	53	24	69	22
$\geq 10\%$ Perdita di peso	34	11	55	30	26	8	36	9

⁺ Con osservazione al basale portata a termine (BOCF)

⁺⁺ Soggetti per i quali è disponibile la misurazione del peso al basale e post-basale e che hanno completato 56 settimane (Studi NB-301, NB-302 e NB-304) o 28 settimane (NB-303) di trattamento.

* Differenza dal placebo, $p < 0,001$

** Differenza dal placebo, $p < 0,01$

Gli studi NB-301, NB-302 e NB-303 sono stati condotti in soggetti che erano obesi o sovrappeso oppure obesi con comorbidità. Lo studio NB-302 aveva un programma più intensivo di modifica del comportamento, mentre l'endpoint primario dello Studio NB-303 era alla Settimana 28 per permettere la ri-randomizzazione a dosi diverse nella parte finale dello studio. Lo studio NB-304 è stato condotto in soggetti che erano sovrappeso o obesi ed avevano il diabete mellito di tipo 2.

Dei soggetti con i dati rilevati alla Settimana 16 in quattro degli studi clinici di Fase 3, il 50,8% di quelli randomizzati a ricevere naltrexone/bupropione aveva perso $\geq 5\%$ del proprio peso al basale, rispetto al 19,3% dei soggetti trattati con placebo (Settimana 16 Rispondenti). Ad un anno, la perdita di peso media (usando la metodologia LOCF) tra i Rispondenti alla Settimana 16 che hanno ricevuto naltrexone/bupropione era 11,3% con il 55% che aveva perso $\geq 10\%$ del peso corporeo. Inoltre, i Rispondenti alla settimana 16 che hanno ricevuto naltrexone/bupropione aveva un alto tasso di ritenzione con l'87% che hanno completato 1 anno di trattamento. La soglia della perdita di peso $\geq 5\%$ alla Settimana 16 aveva un valore predittivo positivo dell'86,4% e un valore predittivo negativo dell'84,8% per determinare se il soggetto trattato con naltrexone/bupropione avrebbe raggiunto almeno il 5% di diminuzione del peso alla Settimana 56. I pazienti che non hanno raggiunto il criterio di risposta precoce non hanno avuto un aumento della tollerabilità o problemi di sicurezza rispetto ai pazienti che hanno avuto una risposta precoce favorevole.

Effetto sui parametri cardiovascolari e metabolici

Sono stati osservati miglioramenti per la circonferenza vita (compresi i soggetti con diabete di tipo 2), trigliceridi, HDL-C e rapporto LDL-C/HDL-C per i soggetti trattati con naltrexone / bupropion rispetto al placebo in tutti gli studi di Fase 3 (Tabella 4). Sono stati osservati miglioramenti nei trigliceridi, HDL-C e rapporto LDL-C/HDL-C nei soggetti trattati con naltrexone / bupropion con diagnosi di dislipidemia al basale, indipendentemente dal trattamento per la dislipidemia. Cambiamenti nella pressione sanguigna media sono descritti nel paragrafo 4.4. Inoltre nei soggetti che non avevano il diabete di tipo 2, vi sono state riduzioni nell'insulina a digiuno e HOMA-IR, una misura della resistenza all'insulina, nei soggetti trattati con naltrexone/bupropione.

Effetti del controllo glicemico nei soggetti obesi con diabete di tipo 2

Dopo 56 settimane di trattamento in soggetti con diabete di tipo 2 (NB-304), naltrexone/bupropione ha mostrato miglioramenti nei parametri di controllo glicemico rispetto al placebo (Tabella 4). È stato osservato un miglioramento della HbA1c maggiore rispetto al placebo nella prima misurazione post-basale (Settimana 16, $p < 0,001$). Il cambiamento medio di HbA1c dal basale alla settimana 56 era -0,63% per i soggetti trattati con naltrexone/bupropione rispetto ai soggetti trattati con placebo -0,14% ($p < 0,001$). Nei soggetti con HbA1c basale $> 8\%$ (64 mmol/mol), i cambiamenti di HbA1c all'endpoint

erano rispettivamente -1,1% e -0,5% per naltrexone/bupropione rispetto al placebo. Sono stati osservati miglioramenti per il glucosio a digiuno, l'insulina a digiuno, HOMA-IR e la percentuale di soggetti che richiedevano i medicinali di emergenza per il diabete nei soggetti trattati con naltrexone/bupropione rispetto placebo.

Tabella 4.

Cambiamenti nei parametri cardiovascolari e metabolici dal Basale alla Settimana 56 negli studi di Fase 3 NB-301, NB-302 e NB-304 e dal Basale alla Settimana 28 nello Studio di fase 3 NB-303

	Dati Settimana 56						Dati Settimana 28	
	NB-301		NB-302		NB-304		NB-303	
	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO
Intero campione di analisi⁺								
N	471	511	482	193	265	159	825	456
Circonferenza vita, cm	-6,2*	-2,5	-10,0*	-6,8	-5,0*	-2,9	-6,2*	-2,7
Trigliceridi, % cambiamento	-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
Rapporto LDL-C/HDL-C	-0,21*	-0,05	-0,05*	0,12	-0,15*	0,04	-0,15*	0,07
HbA1c, %	Non pertinente				-0,6*	-0,1	Non pertinente	
Glucosio a digiuno, mg/dL	-3,2*	-1,3	-2,4	-1,1	-11,9	-4,0	-2,1	-1,7
Insulina a digiuno % cambiamento	-17,1*	-4,6	-28,0*	-15,5	-13,5	-10,4	-14,1*	-0,5
HOMA-IR, % cambiamento	-20,2*	-5,9	-29,9*	-16,6	-20,6	-14,7	-16,4*	-4,2

+ In base al LOCF con l'ultima osservazione sul farmaco portata a termine.

* valore P <0,05 (valori nominali) rispetto al placebo.

Gli studi NB-301, NB-302 e NB-303 sono stati condotti in soggetti che erano obesi o sovrappeso oppure obesi con comorbidità. Lo studio NB-302 aveva un programma più intensivo di modifica del comportamento, mentre l'endpoint primario dello Studio NB-303 era alla Settimana 28 per permettere la ri-randomizzazione a dosi diverse nella parte finale dello studio. Lo studio NB-304 è stato condotto in soggetti che erano sovrappeso o obesi ed avevano il diabete mellito di tipo 2.

Effetto sulla composizione corporea

In un sotto gruppo di pazienti, la composizione corporea è stata misurata usando l'assorbimetria a raggi X a doppia energia (DEXA) (naltrexone/bupropione = 79 soggetti e placebo = 45 soggetti) e la tomografia computerizzata a multi strato (CT) (naltrexone/bupropione = 34 soggetti e placebo = 24 soggetti). La valutazione DEXA ha mostrato che il trattamento con naltrexone/bupropione era associato a riduzioni maggiori rispetto al basale del grasso corporeo totale nel tessuto viscerale adiposo rispetto al placebo. Come previsto, i soggetti trattati con naltrexone/bupropione hanno avuto un aumento medio maggiore dal basale della percentuale di massa magra corporea totale rispetto ai soggetti trattati con placebo. Questi risultati suggeriscono che la maggior parte della perdita di peso era attribuibile alla riduzione del tessuto adiposo, compreso il tessuto viscerale adiposo.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha prorogato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Mysimba in uno o più sottogruppi di popolazione pediatrica nell'obesità (vedere paragrafo 4.2 per le informazioni sull'uso pediatrico). Naltrexone/bupropione non deve essere usato in bambini ed adolescenti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

I risultati di uno studio di biodisponibilità in seguito ad una singola dose in soggetti sani hanno dimostrato che naltrexone/bupropione compresse, quando corretto per dose, è bioequivalente, in base alla proporzione media dell' $AUC_{0-\infty}$ e all'intervallo di confidenza al 90%, a naltrexone a rilascio immediato (IR) o bupropione a rilascio prolungato (PR) somministrati come agenti singoli.

Assorbimento:

In seguito ad una singola somministrazione orale di naltrexone/bupropione compresse in soggetti sani, le concentrazioni di picco di naltrexone e bupropione si sono verificate rispettivamente circa 2 e 3 ore dopo la somministrazione di naltrexone/bupropione. Non vi sono differenze di biodisponibilità, misurate mediante AUC, di naltrexone o bupropione quando somministrati in combinazione rispetto alla somministrazione da soli. Tuttavia, data la natura prolungata del rilascio del farmaco per naltrexone/bupropione, la C_{max} per naltrexone era marcatamente ridotta rispetto a 50 mg di naltrexone cloridrato IR somministrato da solo (differenza di circa 2-volte dopo l'aggiustamento della dose). La C_{max} di bupropione di naltrexone/bupropione (180 mg di bupropione cloridrato) era equivalente alla C_{max} di bupropione PR (150 mg bupropione cloridrato), indicando che la C_{max} di bupropione ottenuta con naltrexone/bupropione (360 mg bupropione cloridrato /die) è paragonabile a quella ottenuta con bupropione PR disponibile in commercio (300 mg bupropione cloridrato /die) somministrato da solo.

Naltrexone e bupropione sono ben assorbiti dal tratto gastrointestinale (assorbimento >90%), tuttavia naltrexone ha un effetto significativo di primo passaggio limitando pertanto la biodisponibilità sistemica con solo il 5-6% che raggiunge la circolazione sistemica in forma intatta.

Effetto del cibo:

Quando naltrexone/bupropione è stato dato con un pasto ad alto contenuto di grassi, la AUC e la C_{max} per naltrexone sono aumentati di 2,1 volte e 3,7 volte e la AUC e C_{max} per bupropione sono aumentate di 1,4 volte e 1,8 volte, rispettivamente. Allo steady state, l'effetto del cibo ha portato ad aumenti della AUC e C_{max} rispettivamente di 1,7 e 1,9 volte per naltrexone, e 1,1 e 1,3 volte per bupropione. L'esperienza clinica ha compreso la variazione delle condizioni prandiali e supporta l'uso di naltrexone/bupropione compresse con il cibo.

Distribuzione:

Il volume di distribuzione medio allo steady state di naltrexone e bupropione orale somministrato come naltrexone/bupropione, V_{ss}/F , era 5.697 litri e 880 litri, rispettivamente.

Il legame alle proteine plasmatiche non è alto per naltrexone (21%) o bupropione (84%), indicando un basso potenziale di interazione tra farmaci mediante spiazzamento.

Biotrasformazione ed eliminazione:

In seguito alla somministrazione di una singola dose orale di naltrexone/bupropione compresse in soggetti sani, l'emivita media di eliminazione $T_{1/2}$ era di circa 5 ore per naltrexone e 21 ore per bupropione.

Naltrexone

Il principale metabolita del naltrexone è 6-beta-naltrexolo. Sebbene meno potente del naltrexone, il 6-beta-naltrexolo è eliminato più lentamente e pertanto circola a concentrazioni molto più alte del naltrexone. Il naltrexone e il 6-beta-naltrexolo non sono metabolizzati dagli enzimi citocromo P450 e studi *in vitro* indicano che l'inibizione o l'induzione di importanti isoenzimi non è probabile.

Naltrexone è metabolizzato principalmente a 6-beta-naltrexolo dalle diidrodiol deidrogenasi (DD1, DD2 e DD4). Le altre principali vie metaboliche sono la formazione dei metaboliti 2-idrossi-3-O-metil naltrexone e 2-idrossi-3-O-metil-6-beta-naltrexolo, che si ritengono mediate dalle catecol-O-metil transferasi (COMT), e la glucuronidazione, che si ritiene mediata da UGT1A1 e UGT2B7.

Naltrexone ed i suoi metaboliti sono escreti principalmente dai reni (37-60% della dose). Il valore derivato per la secrezione renale di naltrexone dopo somministrazione orale, aggiustando il legame delle proteine plasmatiche, è 89 mL/min. L'enzima responsabile per la principale via di eliminazione non è noto. L'escrezione fecale è una via di eliminazione minore.

Bupropione

Bupropione è ampiamente metabolizzato in tre metaboliti farmacologicamente attivi: idrossibupropione, treidrobupropione ed eritroidrobupropione. I metaboliti attivi hanno un'emivita di eliminazione più lunga del bupropione e si accumulano in maggiore quantità. Studi *in vitro* indicano che il CYP2B6 è il principale isoenzima coinvolto nella formazione di idrossibupropione, mentre CYP1A2, 2A6, 2C9, 3A4 e 2E1 sono meno coinvolti. Al contrario, la formazione di treidrobupropione è stata riportata in letteratura come mediata dalla 11-beta-idrossisteroide deidrogenasi 1. La via metabolica responsabile per la formazione di eritroidrobupropione non è nota.

Bupropione ed i suoi metaboliti inibiscono il CYP2D6. Il legame di idrossibupropione alle proteine plasmatiche è simile a quello del bupropione (84%) mentre gli altri due metaboliti si legano per circa la metà.

In seguito a somministrazione orale di 200 mg di ¹⁴C-bupropione cloridrato nell'uomo, l'87% e il 10% della dose radioattiva sono state recuperate rispettivamente nelle urine e nelle feci. La frazione della dose orale di bupropione escreto non modificato era 0,5%, un dato coerente con l'ampio metabolismo del bupropione.

Accumulo:

In seguito a somministrazione due volte al giorno di naltrexone/bupropione, naltrexone non si accumula, mentre il 6 beta-naltrexolo si accumula con il tempo. In base alla sua emivita, si prevede che il 6-beta-naltrexolo raggiunga le concentrazioni di steady state in circa 3 giorni. I metaboliti del bupropione (e in modo minore il bupropione non metabolizzato) si accumulano e raggiungono le concentrazioni di steady state in circa una settimana. Non è stato svolto alcuno studio che confronti la AUC o la C_{max} di naltrexone/bupropione compresse a rilascio prolungato con bupropione PR o naltrexone IR somministrato come agenti singoli a dosi multiple (cioè in condizioni di steady state).

Popolazioni particolari

Genere e razza: l'analisi raggruppata dei dati di naltrexone/bupropione non ha rivelato alcuna differenza importante correlata al genere o alla razza nei parametri farmacocinetici di bupropione o naltrexone. Tuttavia, sono stati esaminati in numero significativo solo soggetti Caucasicci e Neri. Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio sulla base del genere o della razza.

Anziani: la farmacocinetica di naltrexone/bupropione non è stata valutata nella popolazione anziana. Poiché i prodotti metabolici di naltrexone e bupropione sono escreti nelle urine e le persone anziane hanno con più probabilità una diminuzione della funzione renale, la dose deve essere selezionata con cautela e può essere utile monitorare la funzione renale. Naltrexone/bupropione non è raccomandato nei pazienti con più di 75 anni di età.

Fumatori: l'analisi combinata dei dati di naltrexone/bupropione non ha rivelato alcuna differenza importante nelle concentrazioni plasmatiche di bupropione o naltrexone nei fumatori rispetto ai non fumatori. Gli effetti del fumo di sigarette sulla farmacocinetica del bupropione sono stati studiati in 34 volontari sani di sesso maschile e femminile; 17 erano fumatori cronici di sigarette e 17 erano non fumatori. In seguito alla somministrazione orale di una dose singola di 150 mg di bupropione cloridrato, non vi è stata alcuna differenza statisticamente significativa nella C_{max}, emivita, T_{max}, AUC, o eliminazione del bupropione o dei suoi metaboliti attivi tra fumatori e non fumatori.

Compromissione epatica: i dati farmacocinetici non sono disponibili con naltrexone/bupropione in pazienti con compromissione epatica. In base alle informazioni disponibili dai dati pubblicati in letteratura e le esistenti indicazioni del prodotto per i costituenti singoli, l'esposizione sistemica è significativamente maggiore per bupropione ed i suoi metaboliti (due-tre volte) e per naltrexone ed i suoi metaboliti (fino a 10 volte maggiore) in soggetti con cirrosi che soffrono di compromissione epatica da moderata a severa. Naltrexone/bupropione è controindicato in pazienti con compromissione epatica severa e non è raccomandato in pazienti con compromissione epatica lieve o moderata.

Compromissione renale: è stato condotto uno studio di farmacocinetica a dose singola di naltrexone/bupropione in soggetti con compromissione renale lieve, moderata e severa, rispetto a soggetti con funzione renale normale. I risultati di tale studio hanno dimostrato che l'area sottesa alla curva delle concentrazioni plasmatiche di naltrexone e bupropione, e dei relativi metaboliti, nei pazienti con compromissione renale moderata e severa era aumentata di quasi due volte, e sono stati osservati aumenti di minore entità nei pazienti con compromissione renale lieve. Sulla base di tali risultati, per i pazienti con compromissione renale lieve non vi sono aggiustamenti della dose raccomandati. Per i pazienti con compromissione renale moderata o severa, la dose massima giornaliera di naltrexone/bupropione raccomandata deve essere ridotta (vedere paragrafo 4.2). Naltrexone/bupropione è controindicato nei pazienti con insufficienza renale allo stadio terminale (vedere paragrafo 4.3).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli effetti di bupropione e naltrexone combinati non sono stati studiati negli animali.

I dati non clinici sui componenti individuali non rivelano rischi particolari per l'uomo, sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale carcinogeno. Negli studi preclinici sono stati osservati effetti soltanto a esposizioni considerate sufficientemente superiori all'esposizione massima nell'uomo, il che indica una scarsa rilevanza clinica. Tuttavia vi sono prove della epatotossicità con dosi crescenti, poiché sono stati trovati nell'uomo aumenti reversibili degli enzimi epatici a dosi terapeutiche o superiori (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). Alterazioni epatiche sono state osservate in studi su animali con bupropione ma queste riflettono l'azione di un induttore dell'enzima epatico. Alle dosi raccomandate nell'uomo, bupropione non induce il suo stesso metabolismo. Questo suggerisce che i dati epatici negli animali di laboratorio abbiano solo un'importanza limitata nella valutazione e nella misurazione del rischio di bupropione.

Tossicità riproduttiva:

Il naltrexone (100 mg/kg/die, circa 30 volte la dose in mg/m² di naltrexone in naltrexone/bupropione) ha causato un aumento significativo di pseudo-gravidanze nel ratto. Si è inoltre verificata una riduzione della percentuale di gravidanze nelle femmine di ratto accoppiate. Non vi è stato alcun effetto sulla fertilità maschile a questi livelli di dose. Non è noto il significato di queste osservazioni per la fertilità umana.

Il naltrexone si è dimostrato in grado di esercitare un effetto embriocida nei ratti che hanno ricevuto una dose di 100 mg/kg/die di naltrexone (30 volte la dose di naltrexone/bupropione) prima e durante la gestazione, e nei conigli trattati con 60 mg/kg/die di naltrexone (36 volte la dose di naltrexone/bupropione) durante il periodo dell'organogenesi.

Uno studio di fertilità di bupropione nei ratti a dosi fino a 300 mg/kg/die, o 8 volte la dose di bupropione fornita da naltrexone/bupropione non ha rivelato evidenze di compromissione della fertilità.

Genotossicità:

Naltrexone era negativo nei seguenti studi di genotossicità in vitro: saggi di retromutazione batterica (test di Ames), saggio di traslocazione ereditabile, saggio di scambio di cromatidi fratelli in cellule CHO, saggio di mutazione genica del linfoma di topo. Naltrexone era anche negativo in un saggio di micronucleo di topo in vivo. Al contrario, naltrexone è risultato positivo nei seguenti saggi: saggio dei letali recessivi della *Drosophila*, danno non specifico al DNA in test di riparazione con *E. coli* e cellule WI-38, e analisi delle urine per i residui dell'istidina metilata. Non è nota la rilevanza clinica di questi risultati ambigui.

I dati di genotossicità indicano che il bupropione è un debole mutageno batterico, ma non un mutageno per le cellule di mammifero e pertanto non rappresenta elemento di preoccupazione come agente genotossico umano. Studi nel topo e nel ratto confermano l'assenza di cancerogenesi in queste specie.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Cisteina cloridrato
Cellulosa microcristallina
Idrossipropil cellulosa
Magnesio stearato
Lattosio anidro
Lattosio monoidrato
Crospovidone di tipo a
Lacca di alluminio contenente indaco carminio (E132)
Ipromellosa
Disodio edetato
Biossido di silicone colloidale

Film di rivestimento:

Alcol polivinilico
Titanio diossido (E171)
Macrogol 3350
Talco
Lacca di alluminio contenente indaco carminio (E132)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

30 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PCTFE/PVC/Alluminio.
Formato della confezione: 28, 112 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/14/988/001-002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 26 marzo 2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi dall'autorizzazione. In seguito, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio presenterà gli PSUR per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'Articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RPM)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RPM concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possano portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Il MAH assicurerà che in ciascuno stato membro in cui è commercializzato Mysimba, tutti i professionisti sanitari che si prevede possano prescrivere Mysimba, ricevano una guida per il prescrivente. Prima del lancio di Mysimba in ciascuno stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (MAH) deve approvare il contenuto e il formato della guida per il prescrivente con l'autorità nazionale competente.

La guida per il prescrivente deve contenere i seguenti punti chiave:

- un promemoria delle indicazioni e la necessità di interrompere il trattamento se vi sono dubbi sulla sicurezza e la tollerabilità del trattamento in corso, o se dopo 16 settimane i pazienti hanno perso meno del 5% del loro peso corporeo iniziale;
- promemoria delle controindicazioni, avvertenze e precauzioni ed anche delle caratteristiche del paziente che lo rendono a maggior rischio di reazioni avverse a Mysimba, per aiutarlo ad effettuare una selezione appropriata dei pazienti.

- **Obbligo di condurre misure post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Termine
<i>Studio PASS (studio sulla sicurezza dopo l'autorizzazione):</i> Il MAH deve condurre e presentare i risultati di uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, di fase 4 per valutare l'effetto di naltrexone a rilascio prolungato (ER) / bupropione ER sul verificarsi di eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE) in soggetti sovrappeso ed obesi. Lo studio dovrà essere monitorato regolarmente da un Comitato di monitoraggio dei dati (DMC). Il protocollo dello studio, compresi gli aspetti chiave del documento del DMC, deve essere concordato prima di iniziare lo studio.	Presentazione del rapporto finale dello studio 31 marzo 2022 Presentazione del protocollo entro il 31 marzo 2015

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Mysimba 8 mg/90 mg compresse a rilascio prolungato
naltrexone cloridrato/bupropione cloridrato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 8 mg di naltrexone cloridrato, equivalenti a 7,2 mg di naltrexone e 90 mg di bupropione cloridrato, equivalenti a 78 mg di bupropione.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Leggere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

112 compresse a rilascio prolungato
28 compresse a rilascio prolungato

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.
Non tagliare, masticare o rompere.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

mysimba
8 mg / 90 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Mysimba8 mg/90 mg compresse a rilascio prolungato
naltrexone cloridrato/bupropione cloridrato

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Orexigen

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Mysimba 8 mg/90 mg compresse a rilascio prolungato naltrexone cloridrato / bupropione cloridrato

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Che cos'è Mysimba e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Mysimba
3. Come prendere Mysimba
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Mysimba
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Mysimba e a cosa serve

Mysimba contiene 2 principi attivi: naltrexone cloridrato e bupropione cloridrato ed è usato negli adulti obesi o in sovrappeso per controllare il peso, insieme ad una dieta a ridotto contenuto calorico e esercizio fisico. Questo medicinale agisce sulle aree del cervello coinvolte nel controllo dell'assunzione di cibo e nel consumo di energia.

L'obesità negli adulti di età superiore a 18 anni è definita come un indice di massa corporea maggiore o uguale a 30; il sovrappeso negli adulti di età superiore a 18 anni è definito come indice di massa corporea maggiore o uguale a 27 e inferiore a 30. L'indice di massa corporea è calcolato come il peso corporeo (kg) diviso per l'altezza al quadrato (m²).

Mysimba è approvato per l'uso in pazienti con un indice di massa corporea iniziale maggiore o uguale a 30; può essere dato anche a pazienti con indice di massa corporea compreso tra 27 e 30, se presentano ulteriori condizioni correlate al peso, come pressione sanguigna alta controllata (ipertensione), diabete di tipo 2 o livelli alti di lipidi (grassi) nel sangue.

Mysimba può essere interrotto dal medico dopo 16 settimane se non ha perso almeno il 5 percento del suo peso iniziale. Il medico può anche raccomandare di interrompere il trattamento se vi sono preoccupazioni riguardanti l'aumento della pressione sanguigna, o altri dubbi sulla sicurezza e la tollerabilità di questo medicinale.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Mysimba

Non prenda Mysimba:

- se è allergico al naltrexone, bupropione o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6);

- se ha la pressione sanguigna alta (ipertensione) che non è controllata con l'uso di un medicinale;
- se ha una malattia che le provoca convulsioni o se ha avuto convulsioni in passato;
- se ha un tumore al cervello;
- se è normalmente un forte consumatore di sostanze alcoliche e ha appena smesso di bere o ha intenzione di smettere mentre assume Mysimba;
- se ha recentemente interrotto l'assunzione di sedativi o medicinali per il trattamento dell'ansia (soprattutto benzodiazepine) o se ha intenzione di interromperli mentre sta prendendo Mysimba;
- se soffre di disturbo bipolare (cambiamenti estremi di umore);
- se sta usando qualsiasi altro medicinale che contiene bupropione o naltrexone;
- se soffre di un disturbo dell'alimentazione o ne ha sofferto in passato (ad es. bulimia o anoressia nervosa);
- se è al momento dipendente da oppiacei cronici o antagonisti degli oppiacei (ad es. metadone), o se sta attraversando una fase acuta di astinenza (crisi di astinenza);
- se sta assumendo medicinali per la depressione o la malattia di Parkinson detti inibitori della monoaminossidasi (MAO) o li ha presi negli ultimi 14 giorni;
- se ha una grave malattia del fegato;
- se ha una malattia renale allo stadio finale.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Mysimba.

Questo è importante perché alcune condizioni possono aumentare la probabilità di avere effetti indesiderati (vedere anche paragrafo 4).

Se si sente **depresso, pensa al suicidio, in passato ha tentato il suicidio o ha sofferto di qualsiasi altro problema mentale**, deve informare il medico prima di prendere questo medicinale.

Convulsioni

È stato dimostrato che Mysimba provoca convulsioni in 1 paziente su 1.000 (vedere anche paragrafo 4). Deve informare il medico prima di prendere questo medicinale:

- se ha avuto una lesione cranica grave o trauma cranico;
- se beve regolarmente alcolici (vedere "Mysimba con alcol");
- se usa regolarmente medicinali che la aiutano a dormire (sedativi);
- se è al momento dipendente da cocaina o altri prodotti stimolanti;
- se ha il diabete per il quale usa insulina o medicinali orali che possono provocare bassi livelli di zucchero nel sangue (ipoglicemia); o
- se assume altri medicinali che possono aumentare il rischio di convulsioni (vedere "Altri medicinali e Mysimba").

Se ha un attacco convulsivo deve interrompere l'assunzione di Mysimba e contattare immediatamente il medico.

Deve interrompere l'assunzione di Mysimba immediatamente e consultare il medico se manifesta qualsiasi sintomo di **reazione allergica** come gonfiore della gola, lingua, labbra o viso, difficoltà a deglutire o a respirare, capogiro, febbre, eruzione cutanea, dolore alle articolazioni o ai muscoli, prurito o orticaria dopo aver assunto questo medicinale (vedere anche paragrafo 4).

Deve informare il medico soprattutto se:

- soffre di **pressione sanguigna alta** prima di prendere Mysimba, poiché potrebbe peggiorare. Le verranno misurate la pressione sanguigna e la frequenza cardiaca prima di iniziare a prendere Mysimba e durante l'assunzione. Se la pressione sanguigna o la frequenza cardiaca aumentano in modo significativo, potrebbe dover interrompere l'assunzione di Mysimba.
- se ha una **malattia delle arterie coronarie** non controllata (una malattia cardiaca provocata da uno scarso flusso di sangue nei vasi del cuore) con sintomi quali angina (caratterizzata da dolore al torace) o un attacco cardiaco recente.
- se ha già, oppure ha avuto, una malattia che colpisce la circolazione del sangue nel cervello (**malattia cerebrovascolare**).
- se soffre di qualsiasi **problema al fegato** prima di iniziare Mysimba.

- se soffre di qualsiasi **problema al rene** prima di iniziare Mysimba.
- se ha sofferto in passato di **mania** (sentirsi esaltato o sovraccitato, con conseguente comportamento anomalo).

Anziani

Usi Mysimba con cautela se ha più di 65 anni. Mysimba non è raccomandato se ha più di 75 anni.

Bambini ed adolescenti

Non sono stati condotti studi nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni. Pertanto Mysimba non deve essere usato in bambini ed adolescenti di età inferiore a 18 anni.

Altri medicinali e Mysimba

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Non prenda Mysimba con:

- **Inibitori della monoaminossidasi** (medicinali per il trattamento della depressione o della malattia di Parkinson) quali fenelzina, selegilina o rasagilina. Deve interrompere l'assunzione di questi medicinali per almeno 14 giorni prima di iniziare Mysimba (vedere "Non prenda Mysimba").
- **Oppiacei e medicinali contenenti oppiacei** per esempio per trattare tosse e raffreddore (come le miscele contenenti destrometorfano o codeina), dipendenza da oppiacei (come il metadone), antidolorifici (ad es. morfina e codeina), diarrea (ad es. paregorico). Deve aver interrotto l'assunzione di qualsiasi medicinale oppiaceo almeno 7-10 giorni prima di iniziare Mysimba. Il medico può farle degli esami del sangue per verificare che il suo organismo sia libero da questi medicinali prima di iniziare il trattamento. Naltrexone blocca gli effetti degli oppiacei; se assume alte dosi di oppiacei per superare questi effetti di naltrexone, potrebbe soffrire di una intossicazione acuta da oppiacei, che può essere potenzialmente fatale. Dopo aver interrotto il trattamento con Mysimba può essere più sensibile a basse dosi di oppiacei (vedere "Non prenda Mysimba").

Informi il medico se sta assumendo uno qualsiasi dei seguenti medicinali, poiché il medico monitorerà attentamente gli effetti indesiderati:

- Medicinali che possono aumentare il **rischio di convulsioni** quando usati da soli o in combinazione con naltrexone/bupropione, quali:
 - medicinali per la depressione e altri problemi di salute mentale;
 - steroidi (ad eccezione di gocce, creme o lozioni per gli occhi o per condizioni cutanee o inalatori per disturbi respiratori come l'asma);
 - medicinali usati per prevenire la malaria;
 - chinoloni (antibiotici come la ciprofloxacina per il trattamento delle infezioni);
 - tramadolo (un antidolorifico che appartiene alla classe degli oppiacei);
 - teofillina (usata per il trattamento dell'asma);
 - antistaminici (medicinali per il trattamento di febbre da fieno, prurito ed altre reazioni allergiche) che provocano sonnolenza (quali clorfenamina); medicinali per abbassare i livelli di zuccheri nel sangue (come insulina, sulfoniluree come gliburide o glibenclamide e meglitinidi come nateglinide o repaglinide);
 - medicinali per aiutarla a dormire (sedativi come il diazepam).
- Medicinali per il trattamento della **depressione** (come desipramina, venlafaxina, imipramina, paroxetina, citalopram) o altri problemi di salute mentale (quali risperidone, aloperidolo, tioridazina);
- Alcuni medicinali usati per il trattamento della **pressione sanguigna alta** (beta-bloccanti come metoprololo e clonidina, un antiipertensivo che agisce a livello centrale);
- Alcuni medicinali usati per il trattamento del **ritmo cardiaco irregolare** (quali propafenone, flecainide);
- Alcuni medicinali usati per il trattamento del **cancro** (quali ciclofosfamide, ifosfamide, tamoxifene);

- Alcuni medicinali per la malattia di **Parkinson** (quali levodopa, amantadina o orfenadrina);
- Ticlopidina o clopidogrel, usati principalmente per il trattamento di **patologie cardiache o ictus**;
- Medicinali usati per il trattamento di **infezioni da HIV e AIDS**, quali efavirenz e ritonavir;
- Medicinali usati per il trattamento dell'**epilessia** quali valproato, carbamazepina, fenitoina o fenobarbital.

Il medico monitorerà attentamente gli effetti indesiderati e/o potrebbe aver bisogno di modificare la dose dell'altro medicinale o di Mysimba.

Mysimba con alcol

L'eccessivo uso di alcol mentre è in trattamento con Mysimba può aumentare il rischio di convulsioni, episodi di disturbi mentali o potrebbe ridurre la tolleranza all'alcol. Il medico potrebbe suggerirle di non assumere alcolici mentre prende Mysimba o di provare a bere il meno possibile. Se beve molto adesso, non interrompa bruscamente, poiché questo può metterla a rischio di avere un attacco convulsivo.

Gravidanza e allattamento

Mysimba non deve essere usato durante la gravidanza o l'allattamento.

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Mysimba potrebbe provocarle capogiro che può diminuire la capacità di concentrarsi e di reagire.

Se avverte un capogiro non guidi o utilizzi macchinari.

Mysimba contiene lattosio (un tipo di zucchero)

Se le è stato detto che soffre di intolleranza ad alcuni zuccheri, contatti il medico prima di assumere questo medicinale.

3. Come prendere Mysimba

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose iniziale è generalmente una compressa (8 mg naltrexone cloridrato / 90 mg bupropione cloridrato) una volta al giorno al mattino. La dose verrà gradualmente modificata come segue:

- **Prima settimana:** una compressa una volta al giorno al mattino
- **Seconda settimana:** una compressa due volte al giorno, una al mattino e una alla sera
- **Terza settimana:** tre compresse al giorno, due al mattino e una alla sera
- **Dalla quarta settimana in poi:** due compresse due volte al giorno, due al mattino e due alla sera

La dose massima giornaliera raccomandata di Mysimba è due compresse due volte al giorno.

Dopo 16 settimane e ogni giorno dopo l'inizio del trattamento, il medico valuterà se deve continuare ad assumere Mysimba.

Se ha problemi al **fegato** o ai **reni**, o se ha **più di 65 anni**, e a seconda della gravità dei suoi problemi, il medico può considerare attentamente se questo medicinale sia adatto a lei, oppure raccomandare un dose differente, e tenerla sotto controllo più stretto per potenziali effetti indesiderati. Il medico può farle degli esami del sangue prima di iniziare il trattamento con Mysimba se ha alti livelli di zuccheri (diabete) o se ha più di 65 anni, per decidere se debba prendere questo medicinale o assumerne una dose differente.

Questo medicinale è solo per uso orale. Deglutisca le compresse intere. Non le tagli, mastichi o rompa. Le compresse devono essere prese preferibilmente con del cibo.

Se prende più Mysimba di quanto deve

Se prende troppe compresse, può essere più soggetto a convulsioni o altri effetti indesiderati simili a quelli descritti nel paragrafo 4 seguente. **Non ritardi**, e informi immediatamente il medico o contatti il pronto soccorso dell'ospedale più vicino.

Se dimentica di prendere Mysimba

Salti la dose mancata e prenda la dose successiva all'orario abituale. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con Mysimba

Potrebbe aver bisogno di prendere Mysimba per almeno 16 settimane per avere un effetto completo. **Non interrompa l'assunzione di Mysimba senza averne prima parlato con il medico.**

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati gravi

Informi il medico immediatamente se dovesse presentarsi uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati gravi:

- Convulsioni:

Raro - può colpire fino ad 1 persona su 1.000 che assume Mysimba con il rischio di avere un attacco.

I sintomi di un attacco convulsivo comprendono convulsione e generalmente la perdita di coscienza. Chi ha avuto un attacco può sentirsi confuso e può non ricordare cosa è successo. Gli attacchi sono più probabili se ha preso troppo medicinale, se ha preso altri medicinali o se ha un rischio superiore al normale di avere attacchi (vedere paragrafo 2).

Altri effetti indesiderati comprendono:**Effetti indesiderati molto comuni** (possono colpire più di una persona su 10):

- Nausea, vomito
- Dolore addominale
- Stitichezza
- Cefalea
- Difficoltà a dormire (non prenda Mysimba in prossimità dell'orario in cui va a dormire)
- Ansia, agitazione
- Dolori muscolari e articolari

Effetti indesiderati comuni (possono colpire fino ad 1 persona su 10):

- Basso numero di alcuni globuli bianchi (diminuzione della conta dei linfociti)
- Capogiro, senso di capogiro o vertigine
- Tremore
- Aumento di energia, irritabilità
- Sensazione di depressione, disturbi dell'umore
- Brividi, febbre
- Diminuzione dell'appetito, diarrea
- Alterazione del sapore del cibo (disgeusia), bocca secca, mal di denti
- Difficoltà di concentrazione
- Sensazione di stanchezza (affaticabilità), sonnolenza, mancanza di energia (letargia)
- Ronzio nelle orecchie (tinnito)
- Battito cardiaco veloce o irregolare

- Vampate di calore
- Lacrimazione
- Dolore nella parte superiore dell'addome
- Eiaculazione ritardata
- Dolore al torace, alterazione dell'elettrocardiogramma (registrazione dell'attività elettrica del cuore)
- Eccessiva sudorazione (iperidrosi)
- Orticaria, eruzione cutanea, prurito
- Perdita di capelli (alopecia)

Effetti indesiderati non comuni (possono colpire fino a 1 persona su 100):

- Herpes labiale
- Prurito, vesciche, screpolature e desquamazione della pelle tra le dita del piede (piede dell'atleta o tinea pedis)
- Rigonfiamento delle ghiandole nel collo, ascelle o inguine (linfadenopatia)
- Eccessiva perdita di liquidi corporei (disidratazione)
- Perdita di appetito (anoressia)
- Aumento dell'appetito, aumento di peso
- Sogni anormali, incubi
- Vampate
- Nervosismo, sensazione di essere stralunato, tensione, agitazione, sbalzi di umore, allucinazioni, confusione, paranoia, disorientamento
- Perdita di desiderio sessuale
- Tremore della testa o di un arto che aumenta cercando di svolgere una determinata funzione (tremore intenzionale)
- Disturbi dell'equilibrio
- Perdita di memoria (amnesia), ritardo mentale
- Quasi svenimento (presincope)
- Mal d'aria
- Dolore all'orecchio, fastidio all'orecchio
- Disturbi visivi, visione offuscata, irritazione, dolore o gonfiore degli occhi, aumento della sensibilità alla luce (fotofobia)
- Fastidio nasale, congestione, naso che cola, starnuti, disturbi del seno nasale
- Mal di gola, aumento del muco che viene espettorato, difficoltà a respirare, disturbi della voce, tosse, sbadigli
- Pressione sanguigna variabile o aumentata (a volte in modo grave)
- Dolore nella parte inferiore dell'addome
- Eruttazione
- Gonfiore delle labbra
- Passaggio di sangue rosso dall'ano, generalmente nelle feci o con le feci (ematochezia)
- Proiezione di un organo o del tessuto che circonda un organo attraverso la parete della cavità che normalmente la contiene (ernia)
- Flatulenza, emorroidi, ulcera, carie
- Infiammazione della cistifellea (colecistite)
- Un problema con la schiena per cui i dischi di supporto tra le ossa (vertebre) sporgono verso l'esterno (protrusione del disco intervertebrale)
- Dolore alla mascella e all'inguine
- Disturbo caratterizzato dall'improvvisa e impellente necessità di urinare (urgenza minzionale), urinazione frequente in modo anormale, urinazione dolorosa
- Ciclo mestruale irregolare, sanguinamento vaginale, secchezza della vulva e della vagina
- Difficoltà ad ottenere e mantenere un'erezione
- Sensazione di anormalità, debolezza (astenia)
- Sete, sensazione di calore
- Freddo alle estremità (mani, piedi)
- Aumento dei livelli di creatinina nel sangue (che indicano perdita di funzione renale)
- Aumento degli enzimi del fegato e dei livelli di bilirubina, disturbi del fegato, epatite
- Diminuzione dell'ematocrito (che indica una diminuzione di volume dei globuli rossi)

- Acne, pelle oleosa

Effetti indesiderati rari (possono colpire fino ad 1 persona su 1.000):

- Sanguinamento inusuale o ematomi sottocutanei
- Cambiamenti dei livelli di zucchero nel sangue
- Sensazione di irritabilità o ostilità
- Pensieri di suicidio, tentativi di suicidio, sensazione di osservare se stessi dall'esterno del proprio corpo o senso di irrealtà dell'ambiente circostante (depersonalizzazione)
- Rigidità muscolare, movimenti incontrollati, problemi a camminare o di coordinazione
- Deterioramento della memoria
- Svenimento
- Formicolio o intorpidimento delle mani o piedi
- Ingrossamento dei vasi sanguigni, abbassamento della pressione sanguigna nell'alzarsi da seduti o sdraiati (ipotensione posturale)
- Ingiallimento della pelle o del bianco degli occhi (ittero)
- Eritema multiforme (una condizione grave della pelle che può colpire la bocca o altre parti del corpo, con vescicole rosse, spesso pruriginose a partire dagli arti), Sindrome di Stevens Johnson (una rara malattia della pelle con intensa formazione di vesciche e sanguinamento di labbra, occhi, bocca, naso e genitali)
- Peggioramento della psoriasi (chiazze di pelle arrossata ed inspessita)
- Contrazioni muscolari
- Ritenzione urinaria

Effetti indesiderati molto rari (possono colpire fino a 1 persona su 10.000):

- Gonfiore delle palpebre, viso, labbra, lingua o gola che può provocare grosse difficoltà a respirare (angioedema), reazione allergica improvvisa potenzialmente fatale (shock anafilattico)
- Idee fisse, irrazionali (allucinazioni), aggressività
- Deterioramento muscolare che può portare a problemi renali (rabbdomiolisi)

Effetti indesiderati non noti (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- Psicosi
- fastidio addominale
- Indigestione

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Mysimba

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola di cartone e sul blister dopo "Scad". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Mysimba

- **I principi attivi sono** naltrexone cloridrato e bupropione cloridrato. Ogni compressa contiene 8 milligrammi di naltrexone cloridrato, equivalenti a 7,2 milligrammi di naltrexone e 90 milligrammi di bupropione cloridrato, equivalenti a 78 milligrammi di bupropione.
- **Gli altri componenti sono:**
Nucleo della compressa: cellulosa microcristallina, idrossipropil cellulosa, lattosio anidro, lattosio monoidrato (vedere paragrafo 2 “Mysimba contiene lattosio”), cisteina cloridrato, crospovidone, magnesio stearato, ipromellosa, disodio edetato, silicone colloidale diossido, e lacca di alluminio contenente indaco carminio (E132). **Film-di rivestimento:** alcol polivinilico, titanio diossido (E171), macrogol 3350, talco e lacca di alluminio contenente indaco carminio (E132).

Descrizione dell’aspetto di Mysimba e contenuto della confezione

Mysimba compresse a rilascio prolungato sono compresse di colore blu, biconvesse, rotonde, con impresso “NB-890” su un lato. Mysimba è disponibile in confezioni contenenti 28, 112 compresse. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio

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

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio:

Belgique/België/Belgien

Orexigen Therapeutics Ireland Limited
 Tel. 0800-795-10

България

PharmaSwiss EOOD
 Тел.: 00 800 21 00 173

Česká republika

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

Danmark

Navamedic AB
 Tel. 8025-3432

Deutschland

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
 Tel. 0800-183-2002

Eesti

PharmaSwiss Eesti OÜ
 Tel: 800 0100703

Ελλάδα

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

Lietuva

UAB „PharmaSwiss”
 Tel. 880 033 407

Luxembourg/Luxemburg

Orexigen Therapeutics Ireland Limited
 Tel. 800-2-3603

Magyarország

Valeant Pharma Magyarország Kft.
 Tel: 06 8 010 9471

Malta

Orexigen Therapeutics Ireland Limited
 Tel. +44 1223771222

Nederland

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

Norge

Navamedic AB
 Tel. 800-69-888

Österreich

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
 Tel. 0800-298403

España

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

France

Orexigen Therapeutics Ireland Limited
Tel. 0800-917765

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Navamedic AB
Tel. +45 89871665

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

UAB „PharmaSwiss”
Tel: 800 05400

Liechtenstein

Orexigen Therapeutics Ireland Limited
Tel. +49 89121409178

Polska

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

Portugal

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

România

Valeant Pharma SRL
Tel: 0 800 896 562

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Navamedic AB
Puh. 0800-912-717

Sverige

Navamedic AB
Tel. 0200-336-733

United Kingdom

Orexigen Therapeutics Ireland Limited
Tel. 0800-051-6402

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {mese AAAA}.

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.