

**ANNES I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT**

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni għida dwar is-sigurtà. Il-professionisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Mysimba 8 mg/90 mg pilloli li jerġu l-mediċina bil-mod

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola fiha 8 mg naltrexone hydrochloride, ekwivalenti għal 7.2 mg ta' naltrexone, u 90 mg bupropion hydrochloride, ekwivalenti għal 78 mg ta' bupropion.

Eċċipjent b'effett magħruf:

Kull pillola miksija b'rita fiha 73.2 mg ta' lactose (ara sezzjoni 4.4).

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola li terġi l-mediċina bil-mod.

Pillola tonda, ta' lewn blu, bikonvessa b'dijametru ta' 12-12.2 mm b'"NB-890" intaljati fuq naħa waħda.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Mysimba hu indikat, bħala aġġuntiv għal dieta b'kaloriji mnaqqsa u zieda fl-attività fiżika, u għall-ġestjoni ta' piż f'pazjenti adulti ( $\geq 18$ -il sena) b'Indiċi tat-Toqol tal-Ġisem (Body Mass Index, BMI) ta'

- $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  (obezi), jew
- $\geq 27 \text{ kg/m}^2$  għal  $< 30 \text{ kg/m}^2$  (piż żejjed) fil-preżenza ta' komorbidità waħda jew aktar marbuta mal-piż (eż., dijabete ta' tip 2, dislipidemija, jew pressjoni għolja kontrollata)

It-ttrament b'Mysimba għandu jitwaqqaf wara 16-il ġimġha jekk pazjenti ma jkunux naqqsu madwar 5% tal-piż inizjali ta' ġisimhom, (ara sezzjoni 5.1).

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

#### Pożoloġija

Malli jinbeda t-ttrament id-doża għandha tiżdied fuq perijodu ta' 4 ġimġhat kif ġej:

- Ġimġha 1 Pillola waħda filgħodu
- Ġimġha 2 Pillola waħda filgħodu u waħda filgħaxija
- Ġimġha 3 Żewġ pilloli filgħodu u waħda filgħaxija
- Ġimġha 4 u '1 quddiem: Żewġ pilloli filgħodu u żewġ pilloli filgħaxija

Id-doża massima rakkomandata għal kuljum ta' Mysimba hi ta' żewġ pilloli kuljum għal doża totali ta' 32 mg naltrexone hydrochloride u 360 mg bupropion hydrochloride.

Il-ħtieġa għal kontinwazzjoni ta' trattament għandu jiġi evalwat wara 16-il ġimgħa (ara sezzjoni 4.1) u għandu jiġi rivalutat kull sena.

#### *Doża maqbuża*

Jekk doża tinqabeż, il-pazjenti m'għandhomx jiehdu doża addizzjonali, imma jiedhu d-doża ordnata li jmiss fil-ħin tas-soltu.

#### Popolazzjonijiet speċjali

##### *Pazjenti anzjani (li għalqu 65 sena)*

Naltrexone/bupropion għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti li għandhom 65 sena u aktar u mhux rakkomandat għal pazjenti li għandhom 75 sena u aktar (ara sezzjonijiet 4.4, 4.8 and 5.2).

##### *Pazjenti b'indeboliment tal-kliewi*

Naltrexone/bupropion hu kontraindikata f'pazjenti b'falliment tal-kliewi tal-aħħar stadju (ara sezzjoni 4.3). F'pazjenti b'indeboliment moderat jew sever tal-kliewi, id-doża massima rakkomandata ta' kuljum għal naltrexone/bupropion hi ta' żewġ pilloli (pillola waħda filgħodu u pillola waħda filgħaxija) (ara sezzjonijiet 4.4, 4.8 u 5.2). Huwa rakkomandat li pazjenti b'indeboliment tal-kliewi moderat jew sever jibdeu it-trattament b'pillola waħda filgħodu fl-ewwel ġimgħa ta' kura, u jzidu għal pillola waħda filgħodu u pillola waħda filgħaxija minn ġimgħa 2 'il quddiem. It-tnaqqis fid-doża mhux meħtieġ f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi ħafif. Għal individwi li jinsabu f'riskju akbar għal indeboliment tal-kliewi, b'mod partikolari pazjenti bid-dijebete, jew anzjani, l-istima tar-rata ta' filtrazzjoni glomerulari (estimated glomerular filtration rate) għandha tiġi assessjata qabel ma tibda tingħata t-terapija b'naltrexone/bupropion.

##### *Pazjenti b'indeboliment tal-fwied*

Naltrexone/bupropion hu kontraindikata f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever (ara sezzjoni 4.3). Naltrexone/bupropion mhux rakkomandat f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2). F'pazjenti b'indeboliment tal-fwied ħafif, id-doża massima ta' kuljum rakkomandata għal naltrexone/bupropion hija ta' żewġ pilloli (pillola waħda filgħodu u pillola waħda filgħaxija) (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2). Huwa rakkomandat li pazjenti b'indeboliment tal-fwied ħafif jibdeu il-kura b'pillola waħda filgħodu fl-ewwel ġimgħa ta' kura, u jzidu għal pillola waħda filgħodu u pillola waħda filgħaxija minn ġimgħa 2 'il quddiem. Il-grad tal-indeboliment tal-fwied għandu jiġi vvalutat permezz tal-punteġġ ta' Child-Pugh.

##### *Popolazzjoni pedjatrika*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' naltrexone/bupropion fit-tfal u adolexxenti li għadhom m'għalqux it-18-il sena ma ġewx determinati s'issa. Għalhekk naltrexone/bupropion m'għadhomx jintużaw fi tfal u adolexxenti li m'għalqux it-18-il sena.

#### Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu orali. Il-pilloli għandhom jinbelgħu shaħ ma' f'it ilma. Il-pilloli preferribilment jittiehdu mal-ikel (ara sezzjoni 5.2). Il-pilloli m'għandhomx jinqassmu, jiġu mimgħuda, jew imfarrka.

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.
- Pazjenti bi pressjoni għolja mhix ikkontrollata (ara sezzjoni 4.4)
- Pazjenti b'disturb pupletiku attwali jew bi storja ta' puplesiji (ara sezzjoni 4.4)
- Pazjenti li hu magħruf li għandhom tumor fis-sistema nervuża ċentrali
- Pazjenti li jkunu rtiraw b'mod akut it-teħid t'alkoħol jew benzodiazepines
- Pazjenti bi storja ta' disturb bipolari
- Pazjenti li jirċievu kull trattament konkormittanti li fih bupropion jew naltrexone

- Pazjenti b'dijanjosi attwali jew preċedenti ta' bulimja jew anoreksja nervosa.
- Pazjenti attwalment dipendenti fuq opjoidi kroniċi (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5) jew fuq agonisti tal-opjoidi (eż. methadone), jew pazjenti li rtiraw b'mod akut it-teħid ta opjoidi
- Pazjenti li jkunu qed jieħdu fl-istess waqt impedituri ta' monoamine oxidase (MAOI). Tal-anqas għandhom jgħaddu 14-il jum bejn il-waqfien ta' MAOI u l-bidu ta' trattament b'naltrexone/bupropion (ara sezzjoni 4.5)
- Pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2)
- Pazjenti b'falliment tal-kliwi tal-aħħar stadju '(ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2)

#### 4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Is-sigurtà u t-tollerabilità ta' naltrexone/bupropion għandu jiġi evalwat f'intervalli regolari.

It-trattament għandu jitwaqqaf jekk ikun hemm thassib dwar is-sigurtà jew t-tollerabilità ta' trattament, li jinkludi thassib dwar żieda fil-pressjoni tad-demem (ara sezzjoni 4.8).

#### Suwiċidju u mġieba suwiċidali

Naltrexone/bupropion fih bupropion. Bupropion hu indikat għall-kura ta' depressjoni f'xi pajjiżi. Meta-analiżi ta' provi kliniċi kontrollati bi placebo ta' antidepressanti f'individwi adulti b'disturbi psikjatriċi wriet riskju akbar ta' mġieba suwiċidali b'antidepressanti meta mqabbla ma' placebo f'individwi li għandhom inqas minn 25 sena.

Għalkemm fi provi kliniċi bi placebo bħala kontroll b'naltrexone/bupropion għat-trattament tal-obeżità f'individwi adulti, l-ebda suwiċidju jew tentattiv ta' suwiċidju ma ġie rapportat fi studji wara 56 ġimgħa b'naltrexone/bupropion, avvenimenti ta' suwiċidalità (li jinkludu l-ħsieb ta' suwiċidju) ġew irrappurtati f'individwi ta' kull età ttrattati b'naltrexone/bupropion wara t-tqefhid fis-suq.

Supervizjoni mill-qrib ta' pazjenti, b'mod partikolari dawk f'riskju għoli għandhom jakkumpanjaw it-terapija b'naltrexone/bupropion speċjalment fit-trattament bikri u wara bidliet fid-doża. Pazjenti (u persuni li jipprovdu l-kura lill-pazjenti) għandhom jiġu mwissija dwar il-ħtieġa li jissorveljaw għal kondizzjonijiet kliniċi li jmorru għall-aġħar, imġieba suwiċidali jew ħsibijiet u bidliet mhux tas-soltu fl-imġieba u sabiex ifittxu rakkomandazzjonijiet mediċi minnufih jekk jitfaċċaw dawn is-sintomi.

#### Aċċessjonijiet

Bupropion hu assoċjat ma' riskju relatat mad-doża għal attackki pupletiči, b'bupropion ta' 300 mg li jerħi b'mod sostnut (sustained release, SR) jagħti inċidenza stmata ta' attackki pupletiči ta' 0.1%. Il-konċentrazzjonijiet ta' bupropion u l-metaboliti fil-plażma wara doża waħda ta' 180 mg ta' bupropion bħala pilloli ta' naltrexone/bupropion huma komparabbli ma' konċentrazzjonijiet osservati wara l-għoti ta' bupropion SR 150 mg; madanakollu, ma sar l-ebda studju li jstabilixxi l-konċentrazzjonijiet ta' bupropion u l-metaboliti ta' bupropion wara doži ripetuti ta' pilloli ta' naltrexone/bupropion meta mqabbla ma' pilloli ta' bupropion SR. Peress li mhux magħruf jekk ir-riskju ta' attackk pupletiku b'bupropion hux relatat ma' bupropion jew ma' xi metabolit ta' bupropion, u m'hemmx taġħrif dwar il-komparabilità murija ta' konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' doži ripetuti, hemm inċertezza jekk l-għoti ripetuti ta' naltrexone/bupropion jistax ikun assoċjat ma' rata simili ta' puplesiji bħal bupropion SR 300 mg. L-inċidenza ta' puplesija f'individwi li qed jirċievu naltrexone/bupropion fil-provi kliniċi kienet ta' madwar 0.06% (2/3,239 individwu) vs 0.0% (0/1,515-il individwu) fuq placebo. L-inċidenza ta' attackki pupletiči, flimkien mal-inċidenza ta' attackk pupletiku f'individwi li rċievu naltrexone/bupropion fi prova kbira b'eżiti kardjovaskulari (CVOT, cardiovascular outcomes trial), ma kinitx oġġla mir-rata ta' attackki pupletiči bi bupropion bħala sustanza waħda fid-doži approvati.

Ir-riskju ta' puplesiji huwa relatat ukoll ma' fatturi tal-pazjent, sitwazzjonijiet kliniċi, u l-użu ta' prodotti mediċinali li jingħataw fl-istess ħin, li għandhom jiġu kkonsidrati fl-għażla ta' pazjenti trattati b'naltrexone/bupropion. Naltrexone/bupropion għandu jitwaqqaf u ma għandux jinbeda mill-ġdid

f'pazjenti li jesperjenzaw attack pupletiku waqt li jkunu qed jiġu trattati b'dan il-prodott mediċinali. Attenzjoni għandha tintuża meta jiġi ordnat naltrexone/bupropion lil pazjenti b'fatturi ta' predispożizzjoni li jistgħu jżidu r-riskju ta' puplesija li jinkludu:

- storja ta' trawma fir-ras,
- użu eċċessiv t'alkoħol jew għal kokaina jew stimulant
- peress li trattament b'naltrexone/bupropion jista' jirriżulta fi glukosju mnaqqas f'pazjenti b'dijabete, id-doża ta' insulina u/jew prodotti mediċinali dijabetiċi għandha tiġi assessjata sabiex ir-riskju ta' ipoglicemija jitnaqqas, li jista' jippredisponi pazjenti għal attacki pupletici
- l-għoti fl-istess waqt ta' prodotti mediċinali li jistgħu jnaqqsu l-punt ta' riferiment għal attacki pupletici, li jinkludu antipsikotiċi, antidepressanti, mediċini ta' kontra l-malarja, tramadol, theophylline, steroidi sistemici, quinolones u antistaminiċi li jistgħu jraqqdu

Il-konsum t'alkoħol waqt it-trattament b'naltrexone/bupropion għandu jiġi minimizzat jew evitat.

### Pazjenti li jirċievu analġeżiċi tal-loppju

Naltrexone/bupropion m'għandux jingħata lil pazjenti li jirċievu terapija tal-loppju kronika (ara sezzjoni 4.3). Jekk terapija kronika bil-loppju hi meħtieġa, it-trattament b'naltrexone/bupropion għandu jitwaqqaf. F'pazjenti li jeħtieġu trattament bil-loppju intermittenti, it-terapija b'naltrexone/bupropion għandha titwaqqaf b'mod temporanju u d-doża tal-loppju m'għandiex tiżdied 'il fuq mid-doża standard. Waqt l-istudji kliniċi b'naltrexone/bupropion, l-użu fl-istess waqt ta' prodotti mediċinali bil-loppju jew bħal loppju, li jinkludu analġeżiċi jew sustanzi kontra s-sogħla għandhom jiġu esklużi. Madanakollu, madwar 12% tal-individwi hađu loppju jew prodott mediċinali bħal loppju waqt li kienu arwolati fl-istudji kliniċi ta' naltrexone/bupropion, bil-maġġoranza tagħhom baqgħu jiehdu t-trattament tal-istudju mingħajr interruzzjoni tad-doża ta' naltrexone/bupropion, mingħajr konsegwenzi koroh.

### Tentattiv biex jiġi ssuperat l-imblokk

It-tentattiv sabiex jiġi ssuperat kull tentattiv ta' imblokk tal-loppju b'naltrexone billi jingħataw ammonti kbar ta' loppji eżoġeni huwa perikoluż ħafna u jista' jwassal għal doża eċċessiva fatali jew intossikazzjoni tal-loppju li tista' tkun ta' theddida għal ħajja (eż. kolass ċirkolatorju) Il-pazjenti għandhom ikunu konxji li jistgħu jkunu aktar sensibbli għal doži aktar baxxi ta' loppju wara li jitwaqqaf it-trattament b'naltrexone/bupropion.

### Reazzjonijiet allergiċi

Reazzjonijiet anafilattoġdi/anafilattiċi kkaratterizzati b'sintomi bħal ħakk, urtikarja, anġjoedema, u dispnea li jeħtieġu trattament mediku ġew rapportati fi provi kliniċi bi bupropion. Barra minn hekk, kien hemm rapporti spontaneji rari wara t-tqegħid fis-suq ta' eritema multiforme, is-sindromu ta' Stevens-Johnson, u xokk anafilattiku assoċjat ma' bupropion. Pazjent għandu jjieqaf jieħu naltrexone/bupropion u jikkonsulta tabib jekk jesperjenza reazzjonijiet allergiċi jew anafilattoġdi/anafilattiċi (eż. raxx tal-ġilda, ħakk, ħorriqija, uġiġh fis-sider, edema, u nifsijiet qosra) waqt it-trattament.

Artralġja, mijalġja, u deni bir-raxx huma sintomi oħrajn li jissuġġerixxu sensitività eċċessiva mdewwma li ġew rapportati flimkien ma' bupropion. Dawn is-sintomi jistgħu jixbħu l-mard tas-serum. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex javżaw lit-tabib kuranti tagħhom jekk jesperjenzaw dawn is-sintomi. Jekk mard tas-serum hu suspettat, naltrexone/bupropion għandu jitwaqqaf.

### Pressjoni tad-demmm oġhla

Židiet medji bikrija u temporanji mil-linja baži fil-pressjoni tad-demmm sistolika u dijastolika sa 1 mm Hg ġew osservati fil-provi kliniċi ta' Faži 3 b'naltrexone/bupropion. Fi prova b'eżiti kardjovaskulari (CVOT) ta' pazjenti f'riskju miżjud ta' avveniment kardjovaskulari, ġew osservati wkoll židiet medji mil-linja baži fil-pressjoni sistolika u dijastolika tad-demmm ta' madwar 1 mmHg meta mqabbla mal-plaċebo. Fil-prattika klinika ma' prodotti oħra li fihom bupropion, ġiet irrapportata pressjoni għolja

f'xi każijiet severa u li kienet teħtieġ trattament akut. Barra minn hekk, ġew irrapportati każijiet ta' wara t-tqegħid fis-suq ta' kriżi ipertensiva matul il-fażi ta' titrazzjoni inizjali b'naltrexone/bupropion.

Il-pessjoni tad-demem u l-polz għandhom jitkejlu qabel tinbeda t-terapija b'naltrexone/bupropion u dawn għandhom jiġi assessjati f'intervalli regolari b'mod konsistenti mal-prattika klinika tas-soltu. Jekk pazjenti jesperjenzaw żidiet klinikament rilevanti u sostnuti fil-pessjoni tad-demem jew ir-rata tal-polz bħala riżultat ta' trattament b'naltrexone/bupropion, dan għandu jitwaqqaf.

Naltrexone/bupropion għandu jingħata b'kawtela lil dawk il-pazjenti bi pressjoni għolja kontrollata u m'għandux jingħata lil pazjenti bi pressjoni għolja mhix kontrollata (ara sezzjoni 4.3).

### Mard kardjovaskulari

M'hemmx esperjenza klinika li tistabilixxi s-sigurtà ta' naltrexone/bupropion f'pazjenti bi storja riċenti ta' infart mijokardjali, mard tal-qalb instabbli jew falliment tal-qalb kongestiva ta' klassi III jew IV ta' NYHA. Naltrexone/bupropion għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'mard attiv tal-arterja koronarja (eż. storja għaddejja jew riċenti ta' angina ta' infart mijokardijaku) jew storja ta' mard kardjovaskulari.

### Epatossicità

Fl-istudji kliniċi mitmuma b'naltrexone/bupropion, fejn dozi ta' kuljum ta' naltrexone hydrochloride varjaw bejn 16 mg sa 48 mg, feriti fil-fwied ikkaġunati mill-mediċina (*drug-induced liver injury* (DILI)) ġew irrappurtati. Kien hemm ukoll każijiet ta' żieda fl-enzimi tal-fwied minn rappurtagġ wara t-tqegħid fis-suq. Pazjenti b'DILI ssuspetata għandhom jieqfu jieħdu naltrexone/bupropion.

### Pazjenti anzjani

Studji kliniċi b'naltrexone/bupropion ma nkludewx numru suffiċjenti ta' individwi li kellhom 65 sena jew aktar biex jiġi stabbilit jekk dawn jirrispondux b'mod differenti minn individwi iżgħar. Pazjenti anzjani jistgħu jkunu aktar sensitivi għar-reazzjonijiet avversi ta' naltrexone/bupropion fuq is-sistema nervuża ċentrali. Naltrexone u bupropion huma magħrufa li huma eliminati b'mod sostanzjali mill-kliewi, u r-riskju ta' reazzjonijiet avversi għal naltrexone/bupropion jista' jkun oġġla f'pazjenti b'indeboliment fil-funzjoni tal-kliewi, kundizzjoni li hi aktar komuni f'individwi anzjani. Minhabba dawn ir-raġunijiet, naltrexone/bupropion għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti li għandhom aktar minn 65 sena u mhux rakkomandat f'pazjenti li għandhom aktar minn 75 sena.

### Indeboliment tal-kliewi.

Naltrexone/bupropion ma ġiex evalwat estensivament f'individwi b'insuffiċjenza tal-kliewi. Naltrexone/bupropion hu kontraindikata f'pazjenti b'falliment tal-kliewi tal-aħħar stadju. F'pazjenti b'indeboliment moderat jew sever tal-kliewi, id-doża massima rakkomandata ta' kuljum għal naltrexone/bupropion għandha titnaqqas, għax dawn il-pazjenti jista' jkollhom koncentrazzjonijiet oġġla tal-mediċina, u dan jista' jirriżulta f'żieda fir-reazzjonijiet avversi tal-mediċina ""(ara sezzjonijiet 4.2, 4.8 u 5.2). Għal individwi li jinsabu f'riskju akbar ta' indeboliment tal-kliewi, b'mod partikolari individwi b'dijabete jew anzjani, ir-rata ta' filtrazzjoni glomerulari stmata (estimated glomerular filtration rate, eGFR) għandha tiġi stmata qabel ma tinbeda t-terapija b'naltrexone/bupropion.

### Indeboliment tal-fwied

Naltrexone/bupropion ma ġiex ivvalutat b'mod estensiv f'individwi b'indeboliment tal-fwied. Naltrexone/bupropion hu kontraindikata f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever, u mhux rakkomandat f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat (ara sezzjonijiet 4.2, 4.3, u 5.2). F'pazjenti b'indeboliment tal-fwied hafif, id-doża massima ta' kuljum rakkomandata għal naltrexone/bupropion għandha titnaqqas, peress li dawn il-pazjenti jista' jkollhom koncentrazzjonijiet oġġla tal-mediċina li jistgħu jirriżultaw f'żieda fir-reazzjonijiet avversi għal medicina (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

## Sindrome ta' Serotonin

Kien hemm rapporti ta' wara t-tqegħid fis-suq ta' sindrome ta' serotonin, kundizzjoni potenzjalment ta' periklu għall-hajja, meta naltrexone/bupropion ingħata flimkien ma' aġent serotonergiku, bħal Inibituri ta' Assorbiment mill-Ġdid Selettivi ta' Serotonin (SSRIs) jew Inibituri ta' Assorbiment mill-Ġdid ta' Norepinephrine ta' Serotonin (SNRIs) (ara sezzjoni 4.5 u 4.8). Jekk ikun iġġustifikat klinikament trattament konkomitanti ma' aġenti serotonergici oħra, hija rakkomandata osservazzjoni bir-reqqa tal-pazjent, partikolarment matul il-bidu tat-trattament u meta tiżdied id-doża.

Is-sindrome ta' serotonin jista' jinkludi tibdil fl-istat mentali (eż. aġitazzjoni, allucinazzjonijiet, koma), instabbiltà awtonomika (eż. takkikardija, pressjoni tad-demem labili, ipertermja), anormalitajiet newromuskolari (eż. iperriflessija, nuqqas ta' koordinazzjoni, riġidità), u/jew sintomi gastrointestinali (eż. dardir, rimettar, dijarea). Jekk jiġi suspettat sindrome ta' serotonin, għandu jiġi kkunsidrat twaqqif tat-terapija.

## Sintomi newropsikjatriċi u attivazzjoni ta' manija

L-attivazzjoni ta' manija u ipomanija għet irrapportata f'pazjenti b'disturbi fil-burdata li kienu trattati bi prodotti mediċinali oħra simili għal disturb depressiv maġġuri. L-ebda attivazzjoni ta' manija jew ipomanija ma għet rapportata fil-provi klinici li evalwaw effetti ta' naltrexone/bupropion f'individwi obezi, li kienu jeskludu individwi li kienu qed jirċievu antidepressanti. Naltrexone/bupropion għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti bi storja ta' manija.

Ġew irrapportati attacchi ta' paniku b'naltrexone/bupropion, b'mod partikolari f'pazjenti bi storja medika ta' disturbi psikjatriċi. Il-każijiet seħħew l-aktar waqt il-fażi tat-titrazzjoni inizjali u wara bidliet fid-doża. Naltrexone/bupropion għandhom jintużaw b'kawtela f'pazjenti bi storja medika ta' disturbi psikjatriċi.

It-tagħrif minn animalali jissuġġerixxi potenzjal ta' abbuż għal bupropion. Madanakollu, studji dwar ir-responsabilità t'abbuż fil-bniedem u esperjenza klinika estensiva juru li bupropion għandu potenzjal t'abbuż baxx.

## Influenza fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

L-użu ta' naltrexone/bupropion għe assoċjat ma' nġhas u episodji ta' telf tas-sensi, xi kultant ikkawżat minn aċċessjonijiet. Il-pazjenti jridu jingħataw parir li joqogħdu attenti waqt is-sewqan jew it-thaddim ta' magni waqt it-trattament b'naltrexone/bupropion, speċjalment fil-bidu tat-trattament jew matul il-fażi ta' titrazzjoni. Pazjenti li jesperjenzaw sturdament, nġhas, telf tas-sensi jew ta' aċċessjonijiet għandhom jiġu avżati biex jevitaw li jsuqu jew iħaddmu magni sakemm dawn l-effetti avversi jkunu għaddeu. Inkella, jista' jkun ikkunsidrat it-twaqqif tat-trattament (ara sezzjonijiet 4.7 u 4.8).

## Lattosju

Pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza għal gallatosju, id-defiċjenza ta' Lactase totali jew malassorbiment tal-glukosju-gallatosju m'għandhomx jieħdu dan il-prodott mediċinali.

## **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

### Impedituri ta' monoamine oxidase (MAOI)

Peress li l-impedituri ta' monoamine oxidase A u B jifih aktar ir-rotot katekolaminergici, b'mekkaniżmu differenti minn bupropion, naltrexone/bupropion m'għandux jintuża ma' MAOI (ara sezzjoni 4.3).

### Analġeżiċi tal-loppju

Naltrexone/bupropion huwa kontraindikata f'pazjenti li attwalment huma dipendenti fuq terapija tal-loppju kronika jew t'agonist tal-loppju (eż. methadone), jew pazjenti b'irtirar akut mil-loppju (ara sezzjoni 4.3). Minhabba l-effett antagonistiku ta' naltrexone fir-riċettatur tal-loppju, pazjenti li jieħdu naltrexone/bupropion jistgħu ma jibbenefikawx minn trattament bi prodotti mediċinali li jkun fihom il-loppju, bħal misturi tas-sogħla u tal-irjihat, taħlitiet ta' kontra-dijarea u analgeziċi tal-loppju. F'pazjenti li jeħtieġu trattament bil-loppju intermittenti, it-terapija b'naltrexone/bupropion għandha titwaqqaf b'mod temporanju u d-doża tal-loppju m'għandhiex tiżdied aktar mid-doża standard (ara sezzjoni 4.4). Jekk tkun meħtieġa terapija kronika bil-loppju, it-trattament b'naltrexone/bupropion għandu jitwaqqaf. Naltrexone/bupropion għandu jintuża b'kawtela wara li l-użu kroniku bil-loppju ikun twaqqaf għal 7 sa 10 ijiem sabiex jiġi evitat li jkun hemm precipitazzjoni tal-irtirar mill-mediċina.

#### Mediċini metabolizzati b'enzimi ta' cytochrome P450 (CYP)

Bupropion hu metabolizzat għal metabolit attiv ewlieni hydroxybupropion prinċipalment minn cytochrome P450 CYP2B6, għalhekk, teżisti l-probabilità għal interazzjoni meta jingħata ma' prodotti mediċinali li jinduċu jew jimpedixxu CYP2B6. Għalkemm mhux metabolizzat mill-isoenzima CYP2D6, bupropion u l-metabolit ewlieni tiegħu, hydroxybupropion, jimpedixxu r-rotta ta' CYP2D6 u teżisti l-possibilità li jiġu affettwati prodotti mediċinali metabolizzati b'CYP2D6.

#### Sottostrati ta' CYP2D6

Fi studju kliniku, naltrexone/bupropion (32 mg naltrexone hydrochloride /360 mg bupropion hydrochloride kuljum) ingħataw fl-istess waqt b'doża ta' 50 mg ta' metoprolol (sottostrat ta' CYP2D6). Naltrexone/bupropion ziedu l-AUC u s-C<sub>max</sub> ta' metoprolol b'madwar 4 darbiet u darbtejn rispettivament, meta mqabbla ma' metoprolol waħdu. Interazzjonijiet kliniċi simili tal-mediċina li rriżultaw f'żieda fl-esponiment farmakokinetiku ta' sottostrati ta' CYP2D6 ġew osservati wkoll b'bupropion bħala prodott mediċinali uniku ma' desipramine u venlafaxine.

L-għoti fl-istess waqt ta' bupropion b'mediċini li huma metabolizzati bl-isoenzima ta' CYP2D6 li jinkludu ċertu antidepressanti (SSRIs u ħafna antidepressanti triċikliċi, eż. desipramine, imipramine, paroxetine), antipsikotiċi (eż., haloperidol, risperidone u thioridazine), imblokkaturi beta (eż metoprolol) u antiaritmici ta' Tip IC (eż., propafenone u flecainide) għandu jiġi avvċinat b'kawtela u għandu jinbeda fit-tarf l-aktar baxx tal-firxa dożali tal-prodott mediċinali li jingħata fl-istess waqt. Għalkemm citalopram mhux metabolizzat prinċipalment minn CYP2D6, fi studju wieħed, bupropion zied is-C<sub>max</sub> u l-AUC ta' citalopram bi 30% u 40%, rispettivament.

Kien hemm rapporti ta' wara t-tqegħid fis-suq ta' sindrome ta' serotonin, kundizzjoni potenzjalment ta' periklu għall-ħajja, meta naltrexone/bupropion ingħata flimkien ma' agent serotonergiku, bħal Inibituri ta' Assorbiment mill-Ġdid Selettivi ta' Serotonin (SSRI) jew Inibituri ta' Assorbiment mill-Ġdid ta' Norepinephrine ta' Serotonin (SNRIs) (ara sezzjoni 4.5 u 4.8).

Mediċini li jeħtieġu attivazzjoni metabolika b'CYP2D6 sabiex ikunu effettivi (eż. tamoxifen), jista' jkollhom effikaċja mnaqqsa meta jingħataw flimkien ma' impedituri ta' CYP2D6 bħal bupropion. Jekk naltrexone/bupropion jiżdied mal-programm ta' kura ta' pazjent li diġà jkun qed jieħu mediċina metabolizzata b'CYP2D6, għandha tiġi kkonsiderata l-ħtieġa li titnaqqas id-doża tal-prodott mediċinali oriġinali, partikolarment għal dawk il-prodotti mediċinali b'indiċi terapewtiku dejjaq li jittieħdu fl-istess waqt. Meta jkun vijabbli, għandha tiġi kkonsiderata l-għażla ta' monitoraġġ tal-mediċina terapewtika għal prodotti mediċinali b'indiċi terapewtiku dejjaq, bħal antidepressanti triċikliċi.

#### Indutturi ta' CYP2B6, impedituri u sottostrati

Bupropion jiġi metabolizzat għal metabolit attiv ewlieni tiegħu hydroxybupropion prinċipalment bl-isoenzima CYP2B6. Jeżisti l-potenzjal għal interazzjoni mediċinali bejn naltrexone/bupropion u mediċini li jinduċu jew huma sottostrati tal-isoenzima CYP2B6.

Peress li bupropion huwa metabolizzat b'mod estensiv, huwa rakkomandat li tiġi eżerċitata kawtela meta naltrexone/bupropion jiġi amministrat fl-istess waqt bi prodotti mediċinali magħrufa li jinduċu CYP2B6 (eż. carbamazepine, phenytoin, ritonavir, efavirenz) peress li dawn jistgħu jaffettwaw l-effikaċja klinika ta' naltrexone/bupropion. F'serje ta' studji fuq voluntieri b'saħħithom, ritonavir



(100 mg darbtejn kuljum jew 600 mg darbtejn kuljum) jew ritonavir 100 mg flimkien ma' lopinavir 400 mg darbtejn kuljum naqqsu l-esponiment ta' bupropion u l-metaboliti ewlenien tiegħu f' manjiera dipendenti mid-doża b' madwar 20 sa 80%. Hekk ukoll, efavirenz 600 mg darba kuljum għal gimagħtejn naqqas l-esponiment ta' bupropion b' madwar 55% fuq voluntiera b' saħħithom.

L-għoti fl-istess waqt ta' prodotti mediċinali li jistgħu jimpedixxu l-metaboliżmu ta' bupropion permezz tal-isoenzima CYP2B6 (eż., sottostrati ta' CYP2B6, cyclophosphamide, lfosfamide u impediituri ta' CYP2B6, orphenadrine, ticlopidine, clopidogrel) jista' jirriżulta f' livelli oġġla ta' bupropion fil-plażma u livelli aktar baxxi tal-metabolit attiv hydroxybupropion. Il-konsegwenzi kliniċi tal-impediment tal-metaboliżmu ta' bupropion permezz tal-enzima CYP2B6 u l-bidliet konsegwenzjali fil-proporzjon bupropion-hydroxybupropion attwalment m' humiex magħrufa, imma potenzjalment jistgħu jwasslu għal effikaċja mnaqqsa ta' naltrexone/bupropion.

### Sottostrati ta' OCT2

Bupropion u l-metaboliti tiegħu jimpedixxu kompetittivament l-OCT2 fir-rita basolaterali tat-tubu tal-kliwi responsabbli mit-tnixxija għal kreatinina, f' manjiera simili għas-sottostrat ta' OCT2 cimetidine. Għalhekk, huma possibbli zidiet ħfief fil-kreatinina osservati wara trattament fuq perijodu ta' żmien twil b' naltrexone/bupropion minhabba l-impediment ta' OCT2 u mhumiex indikattivi ta' bidliet fit-tneħħija ta' kreatinina. L-użu ta' naltrexone/bupropion ma' sottostrati oħrajn ta' OCT2 (eż., metformin) fi provi kliniċi ma indikawx il-ħtieġa għal aġġustament tad-doża jew prekawzjonijiet oħra.

### Interazzjonijiet oħra

Għalkemm it-tagħrif kliniku ma jidentifikax interazzjoni farmakokinetika bejn bupropion u alkoħol, kien hemm rapporti rari ta' każijiet newropsikjatriċi avversi jew tolleranza mnaqqsa għall-alkoħol f' pazjenti li jixorbu l-alkoħol waqt it-trattament bi bupropion. M'hemmx interazzjonijiet farmakokinetiċi magħrufa bejn naltrexone u alkoħol. Il-konsum t' alkoħol waqt it-trattament b' naltrexone/bupropion għandu jiġi minimizzat jew evitat.

Għandha tingħata attenzjoni meta jiġi ordnat naltrexone/bupropion lil pazjenti b' fatturi ta' predispożizzjoni li jistgħu jżidu r-riskju ta' attackki pupletici li jinkludu:

- peress li trattament b' naltrexone/bupropion jista' jirriżulta fi glukosju mnaqqas f' pazjenti b' dijabete, id-doża ta' insulina u/jew prodotti mediċinali dijabetiċi għandhom jiġu assessjati sabiex jonqos ir-riskju ta' ipoglicemija, li jista' jippreddisponi pazjenti għal attackki pupletiku
- l-għoti fl-istess waqt ta' prodotti mediċinali li jistgħu jnaqsu l-punt ta' referenza għal attackki pupletici, li jinkludu antipsikotiċi, antidepressanti, mediċini ta' kontra l-malarja, tramadol, theophylline, steroidi sistemici, quinolones u antistaminiċi li jistgħu jraqqdu

Naltrexone/bupropion huwa kontraindikata f' pazjenti li jirċievu trattament fl-istess waqt b' impedituri ta' monoamine oxidase, bupropion jew naltrexone, pazjenti li jkunu għaddejjin minn fażi ta' rtirar akut mill-alkoħol jew benzodiazepene, pazjenti attwalment dipendenti fuq opiojdi kroniċi, jew agonisti tal-loppju (ara sezzjoni 4.3).

L-għoti ta' naltrexone/bupropion lil pazjenti li jirċievu jew levodopa jew amantadine fl-istess waqt għandu jsir b' kawtela. Tagħrif kliniku limitat jissuggerixxi incidenza oġġla ta' reazzjonijiet avversi (eż. dardir, remettar, u reazzjonijiet avversi newropsikjatriċi - ara sezzjoni 4.8) f' pazjenti li jkunu qed jieħdu bupropion fl-istess waqt ma' levodopa jew amantadine.

L-għoti fl-istess waqt ta' naltrexone/bupropion b' impedituri jew indutturi ta' UGT, 1A2 u 2B7 għandu jsir b' kawtela peress li dawn jistgħu jibdlu l-esponiment ta' naltrexone.

L-għoti konkormittanti ta' naltrexone/bupropion ma' digoxin jista' jnaqqas il-livelli ta' digoxin fil-plażma. Immonitorja l-livelli ta' digoxin fil-plażma f' pazjenti li jkunu qed jingħataw kura konkormittanti b' naltrexone/bupropion u digoxin. Il-kliniċisti għandhom ikunu konxji li l-livelli ta' digoxin jistgħu jiżdedu mal-waqfien ta' naltrexone/bupropion u l-pazjent għandu jiġi mmonitorjat għal tossiċità possibbli ta' digoxin.

Naltrexone/bupropion ma ġiex studjat flimkien ma' imblokkaturi alfa-adrenerġiċi jew clonidine.

Peress li bupropion huwa metabolizzat b'mod estensiv, huwa rakkomandat li tittiehed kawtela meta naltrexone/bupropion jingħata ma' prodotti mediċinali li jimpedixxu l-metaboliżmu (eż valproate) peress li dawn jistgħu jaffettwaw l-effikaċja klinika u s-sigurtà.

Naltrexone/bupropion għandu preferibbilment jittiehed mal-ikel, peress li hu magħruf li l-koncentrazzjonijiet kemm ta' naltrexone kif ukoll ta' bupropion fil-plażma jiżdiedu mal-ikel u t-tagħrif tas-sigurtà u l-effikaċja minn provi kliniċi hu bażat fuq dożaġġ mal-ikel.

#### **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

##### Tqala

M'hemmx *data* jew hemm *data* limitata dwar l-użu ta' naltrexone/bupropion f'nisa tqal. Il-kombinazzjoni ma ġietx ittestjata fi studji ta' tossiċità riproduttiva. Studji b'naltrexone f'annimali wrew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3): studji f'annimali bi bupropion ma jurux evidenza ċara ta' ħsara fuq is-sistema riproduttiva. Ir-riskju potenzjali għal bniedem mhux magħruf.

Naltrexone/bupropion m'għandux jintuża waqt it-tqala jew f'nisa li attwalment qed jipprovaw jinqabdu tqal.

##### Treddigh

Naltrexone u bupropion u l-metaboliti tagħhom huma eliminati fil-ħalib tas-sider tal-bniedem.

Peress li hemm tagħrif limitat fuq l-esponiment sistemiku ta' naltrexone u bupropion fi tfal żgħar/trabi tat-twelid li jkunu qegħdin jiġu mreddgħin, riskju għat-trabi tat-twelid/tfal żgħar ma jistax jiġu eskluż. Naltrexone/bupropion m'għandux jintuża waqt it-treddigh.

##### Fertilità

M'hemmx tagħrif dwar il-fertilità mill-użu kombinat ta' naltrexone u bupropion. Ma ġie osservat l-ebda effett fuq il-fertilità minn studji dwar it-tossiċità fis-sistema riproduttiva bi bupropion. Naltrexone mogħti mill-ħalq lil firien ikkaġuna żieda sinifikanti fil-pseudotqala u tnaqqis fir-rati ta' tqala ta' madwar 30 darba d-doża ta' naltrexone provduta b'naltrexone/bupropion. Ir-rilevanza ta' dawn l-osservazzjonijiet fuq il-fertilità tal-bniedem mhix magħrufa (ara sezzjoni 5.3).

#### **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Naltrexone/bupropion għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Waqt is-sewqan ta' vetturi jew l-użu ta' magni, għandu jiġi kkunsidrat li persuna tista' taqbadha sturdament, ngħas, tintilef minn sensiha u aċċessjonijiet waqt it-ttrament.

Il-pazjenti għandhom ikunu mwissija dwar is-sewqan jew it-thaddim ta' makkinarju perikoluż f'każ li naltrexone/bupropion jaffettwa l-abbiltà tagħhom li jagħmlu attivitajiet bħal dawn (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

#### **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

##### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Fi studji kliniċi, 23.8% ta' individwi li ħadu naltrexone/bupropion u 11.9% tal-individwi li ħadu l-placebo waqqfu t-ttrament minħabba reazzjoni avversa. L-aktar reazzjonijiet avversi frekwenti għal naltrexone/bupropion kienu dardir (komuni ħafna), stitikezza (komuni ħafna), remettar (komuni

ħafna), sturdament (komuni), u ħalq xott (komuni). L-aktar reazzjonijiet avversi frekwenti li wasslu għal waqfien ta' naltrexone/bupropion huma dardir (komuni ħafna), uġiħ ta' ras (komuni ħafna), sturdament (komuni) u remettar (komuni ħafna).

#### Lista f' tabella ta' reazzjonijiet avversi

Il-profil tas-sigurtà ta' naltrexone/bupropion (NB) miġbur fil-qosor f' Tabella 1 hawn taħt huwa bażat fuq studji kliniċi mwettqa fil-kombinazzjoni ta' doża fissa (reazzjonijiet avversi b'incidenza ta' mill-inqas 0.1% u darbtejn dik tal-placebo) u/jew sorsi tad-data ta' wara t-tqegħid fis-suq. Il-lista ta' termini f' Tabella 2 tipprovdi tagħrif ukoll fuq ir-reazzjonijiet avversi tal-komponenti individwali naltrexone (N) u bupropion (B) identifikati fis-SKP rispettiv approvat tagħhom għal indikazzjonijiet differenti.

Il-frekwenzi ta' reazzjonijiet avversi huma klassifikati skont li ġej: komuni ħafna ( $\geq 1/10$ ), komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ), mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ); rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $1/1,000$ ), rari ħafna ( $< 1/10,000$ ); mhux magħruf (ma jistax jiġi stmat mit-tagħrif disponibbli).

**Tabella 1. Reazzjonijiet avversi rapportati f' individwi li rċewew naltrexone/bupropion bħala kombinazzjoni ta' doża fissa**

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Frekwenza	Reazzjoni avversa
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Rari	Ematokrit imnaqqas Għadd imnaqqas ta' limfoċiti
	Mhux magħruf	Limfadenopatija
Disturbi fis-sistema immuni	Mhux komuni	Sensittività eċċessiva Urtikarja
	Rari	Anġjoedema
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Rari	Deidrazzjoni
Disturbi psikjatriċi	Komuni	Ansjetà Insomnija
	Mhux komuni	Ħolm mhux normali Aġitazzjoni Dissoċjazzjoni (tħossok maqtuġħ minnek innifsek) Bidliet fil-burdata Nervożità Tensjoni
	Rari	Alluċinazzjoni
	Mhux magħruf	Attakki ta' paniku
	Mhux magħruf	Disturbi affettivi Aggressjoni Stat konfużjonal Delużjonijiet Depressjoni Diżorjentazzjoni Disturb fl-attenzjoni Ostilità Telf tal-libido Ħmar il-lejl Paranoja Disturb psikotiku Ħsibijiet suwiċidali* Tentattiv ta' suwiċidju Imġiba suwiċidali

<b>Sistema tal-Klassifika tal-Organi</b>	<b>Frekwenza</b>	<b>Reazzjoni avversa</b>
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni ħafna	Ugħigh ta' ras
	Komuni	Sturdament Rogħda Disgewsja Letargija Ngħas
	Mhux komuni	Rogħda intenzjonali Disturb tal-bilanċ Amnesija
	Rari	Tintilef minn sensik Paraestesija Presinkope Puplesija** Sinkope
	Mhux magħruf	Distonja Indeboliment fil-memorja Parkinsoniżmu Irrikwitezza Sindrome ta' serotonin****
Disturbi fl-ghajnejn	Mhux magħruf	Irritazzjoni tal-Għajnejn Ugħigh fl-ghajnejn jew astenopja Nefha fl-ghajnejn Żieda fid-dmugh Fotofobija Viżjoni mċajpra
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	Komuni	Tinnite Vertigni
	Mhux komuni	Mard taċ- ċaqliq
	Mhux magħruf	Skumdità fil-widnejn Ugħigh fil-widnejn
Disturbi fil-qalb	Komuni	Palpitazzjonijiet Żieda fir-rata tal-qalb
	Mhux komuni	Takikardja
Disturbi vaskulari	Komuni	Fwawar šan Ipertensjoni***** Żieda fil-pressjoni tad-demmm
	Mhux magħruf	Fluwatazzjoni fil-pressjoni tad-demmm
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Mhux magħruf	Sogħla Disfonija Dispnea Kongestjoni nažali Skonfort nažali Ugħigh orofaringeali Rinorea Disturb fis-sinus Għatis Titwib
Disturbi gastro-intestinali	Komuni ħafna	Dardir Stitikezza Remettar

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Frekwenza	Reazzjoni avversa
	Komuni	Halq xott Ugħigh addominali fuq in-naħa ta' fuq Ugħigh addominali
	Mhux komuni	Skonfort addominali Dispepsija Tifwieq
	Rari	Ematokeżija Ftuq Nefha fix-xofftejn Ugħigh addominali fil-parti t'isfel Karje fentali*** Ugħigh fis-snien***
	Mhux magħruf	Dijarea Gass Murliti Ulċera
Disturbi fil-fwied u fil-marrara:	Mhux komuni	Koleċistite Żieda fl-ALT Żieda fl-AST Żieda fl-enzimi tal-fwied
	Rari	Korriment tal-fwied indott mill-medicina
	Mhux magħruf	Epatite
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Komuni	Iperidrosi Haħk Alopeċja Raxx
	Mhux magħruf	Akne Eritema multiforme u s-sindromu ta' Stevens-Johnson Lupus erythematosus tal-ġilda Sindromu aggravat tal-lupus erythematosus sistemiku
Disturbi muskuluskelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Rari	Ugħigh fix-xedaq
	Mhux magħruf	Artralġja Ugħigh fil-groin Mijaġġja Rabdomijolisi
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	Mhux komuni	Żieda fil-kreatinina fid-demmm
	Rari	Urġenza biex tġhaddi l-awrina
	Mhux magħruf	Disurja Pollakijurja Frekwenza tal-awrina u/jew żamma
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	Mhux komuni	Impotenza
	Rari	Menstruwazzjoni irregolari Emorraġġja vaġinali Nixfa vulvovaġinali
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni	Għeja Thossok fuq ix-xwiek Irritabilità

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Frekwenza	Reazzjoni avversa
	Mhux komuni	Astenja Thossok anormali Thossok shun Żieda fl-aptit Għatx
	Rari	Ugħigh fis-sider Keshha periferali Deni
	Mhux magħruf	Sirdat Żieda fl-enerġija

- \* Każijiet ta' ħsibijiet suwiċidali u mgieba suwiċidali ġew rapportati waqt terapija b'NB (ara sezzjoni 4.4).
- \*\* L-inċidenza ta' puplesiji hi madwar 0.1% (1/1,000). L-aktar tip komuni ta' attacchi pupletici hija l-attakki toniċi-kloniċi ġeneralizzati, tip ta' attakk pupletiku li jista' jirrizulta f'xi każijiet ta' konfużjoni post-iktali jew indeboliment fil-memorja (ara sezzjoni 4.4)
- \*\*\* Ugħigh fis-snien u karje dentali, filwaqt li ma jissodisfawx il-kriterji għall-inkluzjoni f'din it-tabella, huma elenkati abbażi tas-subsett ta' pazjenti b'halq xott, li fihom ġiet osservata inċidenza oghla ta' ugħigh fis-snien u karje dentali f'individwi kkurati b'NB kontra placebo.
- \*\*\*\* Is-sindrome ta' serotonin jista' jsehh bhala konsegwenza ta' interazzjoni bejn bupropion u prodott mediċinali serotonergiku bħal Inibituri ta' Assorbiment mill-Ġdid Selettivi ta' Serotonin (SSRIs) jew Inibituri ta' Assorbiment mill-Ġdid ta' Norepinephrine ta' Serotonin (SNRIs) (ara sezzjoni 4.4. u 5.1).
- \*\*\*\*\* Ġew irrapportati każijiet ta' wara t-tqegħid fis-suq ta' krizi ipertensiva matul il-fazi ta' titrazzjoni inizjali.

Peress li NB huwa kombinazzjoni fissa ta' żewġ ingredjenti attivi, minbarra t-termini elenkati f'Tabella 1, jistgħu potenzjalment isehhu reazzjonijiet avversi addizzjonali li deheru b'wahda mis-sustanzi attivi. L-effetti mhux mixtieqa addizzjonali li jsehhu b'xi wiehed mill-komponenti individwali (bupropion jew naltrexone) meta jintuza għal indikazzjonijiet mhux tal-obeżità huma miġbura fil-qosor f'Tabella 2.

**Tabella 2. Ir-reazzjonijiet avversi tal-komponenti individwali naltrexone u bupropion identifikati fl-SmPCs approvati rispettivi.**

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Frekwenza	Reazzjoni Avversa
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Mhux komuni	Herpes orali (N) Tinea pedis (N)
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Mhux komuni	Purpura tromboċitopenika idjopatika (N)
Disturbi fis-sistema immuni	Rari hafna	Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva aktar severi inkluż anġjoedema, dispnea/ bronkospazmu u xokk anafilattiku. Artralġja, mijalġja u deni ġew ukoll irrapportati b'rabta ma' raxx u sintomi oħra li jissuggerixxu sensitività eċċessiva mdewma. Dawn is-sintomi jistgħu jixbhu mard tas-seru. (B)
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	Komuni	Tnaqqis fl-aptit (N)
	Mhux komuni	Anoressija (B) Disturb fil-glucose fid-demem (B)
Disturbi psikjatriċi	Komuni	Disturb fil-koncentrazzjoni (B)
	Mhux komuni	Delużjonijiet (B) Depersonalizzazzjoni (B) Disturb fil-libido (N) Ħsibijiet ta' paranoja (B)

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Frekwenza	Reazzjoni Avversa
Disturbi fis-sistema nervuża	Mhux komuni	Atassija (B) Inkoordinazzjoni (B)
Disturbi fl-għajnejn	Mhux komuni	Disturb fil-viżjoni (B)
Disturbi fil-qalb	Komuni	Bidla fl-elettrokardjogramma (N)
Disturbi vaskulari	Mhux komuni	Ipotensjoni posturali (B) Važodilatazzjoni (B)
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Mhux komuni	Żieda fl-isputum (N)
Disturbi gastro-intestinali	Komuni	Disturbi fit-togħma (B)
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Mhux komuni	Żieda fil-bilirubin fid-demem (N) Suffejra (B)
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Mhux komuni	Aggravar ta' psorjasi (B) Seborrea (N)
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Mhux komuni	Spažmi (B)
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	Komuni	Egakulazzjoni mdewma (N)
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Mhux komuni	Żieda fil-piż (N)

#### *Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula*

##### *Attakki pupletiči*

L-inċidenza ta' attacchi pupletiči b'naltrexone/bupropion fuq il-kors tal-programm kliniku kien ta' 0.06% (2/3,239 individwu). Fost il-grupp ta' individwi trattati b'naltrexone/bupropion, żewġ każijiet ta' attacchi pupletiči kienu kkonsidrati serji u waslu għal waqfien tat-trattament (ara sezzjoni 4.4). Ma kienx hemm każijiet ta' puplesiji fil-grupp tal-plaċebo.

##### *Reazzjonijiet gastrointestinali avversi*

Il-maġġoranza kbira ta' individwi trattati b'naltrexone/bupropion li esperjenzaw dardir irrapportaw il-każ l-ewwel darba fi żmien 4 ġimghat minn meta beda t-trattament. Il-każijiet kienu ġeneralment awtolimitati; il-maġġoranza tal-każijiet irriżolvwew rwiehhom fi żmien 4 ġimghat u kważi kollha rriżolvwew sa ġimgha 24. Hekk ukoll, il-maġġoranza ta' każijiet ta' stitikezza f'individwi trattati b'naltrexone/bupropion kienu rapportati fil-faži ta' żieda fid-doża. Iż-żmien li l-każijiet ta' stitikezza ġew riżolti kienu l-istess bejn individwi trattati b'naltrexone/bupropion u individwi trattati bi plaċebo. Madwar nofs l-individwi trattati b'naltrexone/bupropion li esperjenzaw remettar irrapportaw il-każ l-ewwel darba waqt il-faži ta' żieda fid-doża. Ġeneralment, iż-żmien biex ir-remettar jiġi riżolt kien malajr (fi żmien ġimgha) u kważi l-każijiet kollha ġew riżolti fi żmien 4 ġimghat. L-inċidenza ta' dawn ir-reazzjonijiet gastrointestinali komuni diversi meta mqabbla bejn naltrexone/bupropion mal-plaċebo kienu kif ġej: dardir (31.8 % vs 6.7 %), stitikezza (18.1 % vs 7.2 %) u remettar (9.9 % vs 2.9 %). L-inċidenza ta' dardir sever, stitikezza severa, u remettar sever kienet baxxa, imma kienet oghla f'individwi trattati b'naltrexone/bupropion meta mqabbla ma' individwi trattati bi plaċebo (dardir sever: naltrexone/bupropion (1.9%), plaċebo (<0.1%); stitikezza severa: naltrexone/bupropion (0.6%), plaċebo (0.1%); remettar sever: naltrexone/bupropion (0.7%), plaċebo (0.3 %)). L-ebda każ ta' dardir, stitikezza jew remettar ma kien ikkonsidrat serju.

##### *Reazzjonijiet avversi frekwenti oħrajn*

Il-maġġoranza ta' individwi trattati b'naltrexone/bupropion li rraportaw stordament, uġiġh ta' ras, nuqqas ta' rqaq jew ħalq xott, irrapportaw dawn il-każijiet l-ewwel darba waqt il-faži ta' żieda fid-doża. Il-ħalq xott jista' jiġi assoċjat ma' uġiġh fis-snien u karje dentali, fis-sottosett ta' pazjenti b'ħalq xott, inċidenza oghla ta' uġiġh fis-snien u karje dentali kienu osservati f'individwi trattati b'naltrexone/bupropion meta mqabbla ma' individwi trattati bi plaċebo. L-inċidenza ta' uġiġh ta' ras sever, sturdament sever, u nuqqas ta' rqaq sever kienet baxxa, imma kienet oghla f'individwi trattati b'naltrexone/bupropion meta mqabbla ma' individwi trattati bi plaċebo (uġiġh ta' ras sever: naltrexone/bupropion (1.1%), plaċebo (0.3%); sturdament sever: naltrexone/bupropion (0.6%), plaċebo (0.2%); nuqqas ta' rqaq sever: naltrexone/bupropion (0.4%), plaċebo (<0.1%)). L-ebda każ ta'

sturdament, halq xott, uġiġh ta' ras jew nuqqas ta' rqaq f'individwi trattati b'naltrexone/bupropion ma tqies serju.

#### *Pazjenti anzjani*

Pazjenti anzjani jistgħu jkunu aktar sensittivi għal xi reazzjonijiet avversi ta' naltrexone/bupropion marbuta mas-sistema nervuża ċentrali (prinċipalment sturdament u roġhda). Hemm inċidenza oġhla ta' disturbi gastrointestinali f'kategoriji ta' etajiet akbar. Każijiet komuni li wasslu għal waqfien kienu dardir, remettar, sturdament, u stitikezza.

#### *Dijabete ta' tip 2*

Pazjenti b'dijabete ta' tip 2 trattati b'naltrexone/bupropion urew inċidenza oġhla ta' reazzjonijiet gastrointestinali avversi, prinċipalment dardir, remettar u dijarea, milli individwi minghajr dijabete. Pazjenti b'dijabete ta' tip 2 jistgħu jkunu suxxettibbli aktar għal dawn il-każijiet minhabba l-użu ta' prodott mediċinali li jittiehed fl-istess waqt (eż. metformin) jew inkella jista' jkun li jkollhom disturbi gastrointestinali fl-isfond (eż. gastroparesi) li jippredisponi għal sintomi gastrointestinali.

#### *Indeboliment tal-kliwi*

Pazjenti b'indeboliment tal-kliwi moderat kellhom inċidenza oġhla ta' reazzjonijiet avversi marbuta mas-sistemi gastrointestinali u tas-sistema nervuża ċentrali, għalhekk dawn il-pazjenti ġeneralment kellhom tollerabilità mnaqsa għal naltrexone/bupropion f'doża totali ta' kuljum ta' 32 mg naltrexone hydrochloride/360 mg bupropion hydrochloride, li hu maħsub li hu minhabba konċentrazzjonijiet oġhla tal-metaboliti attivi fil-plażma. It-tipi ta' każijiet ta' tollerabilità kienu simili għall-każijiet osservati f'pazjenti b'funzjoni tal-kliwi normali (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 5.2).

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizżla f'Appendiċi V.

## **4.9 Doża eċċessiva**

#### Esperjenza ta' doża eċċessiva fil-bniedem

M'hemmx esperjenza klinika b'doża eċċessiva tal-użu kkombinat ta' bupropion u naltrexone. Id-doża massima ta' kuljum ta' użu kombinat ta' bupropion u naltrexone mogħtija fil-provi kliniċi kienet tikkonsisti minn 50 mg naltrexone hydrochloride u 400 mg bupropion hydrochloride. L-aktar implikazzjonijiet kliniċi serji għal doża eċċessiva mill-użu kombinat ta' bupropion u naltrexone x'aktarx huma marbuta ma' bupropion.

#### *Bupropion*

Ġiet irrapportata inġestjoni akuta għal doži akbar minn 10 darbiet id-doża terapewtika massima ta' bupropion (ekwivalenti għal madwar aktar minn 8 darbiet id-doża rakkomandata ta' kuljum ta' naltrexone/bupropion). Attakki pupletiči kienu rrapportati f'madwar terz tal-każijiet ta' doża eċċessiva. Reazzjonijiet serji oħra rrapportati b'doži eċċessivi ta' bupropion waħdu kienu jinkludu allucinazzjonijiet, telf ta' konoxenza, takikardja tas-sinus, u bidliet fl-ECG bħal disturbi tat-trasmissjoni (li jinkludi titwil tal-QRS) jew aritmiji. Deni, riġidità muskolari, rabdomijolisi, pressjoni baxxa, sturdament, koma u falliment respiratorju ġew rrapportati prinċipalment meta bupropion kien parti ta' doži eċċessivi minn diversi mediċini.

Għalkemm il-maġġoranza ta' individwi irkupraw minghajr konsegwenzi, imwiet assoċjati ma' doži eċċessivi bi bupropion waħdu ġew rrapportati f'individwi li belgħu doži kbar tal-mediċina. Ġie rrapportat ukoll sindrome ta' serotonin.

#### *Naltrexone*



Hemm esperjenza limitata b' doża eċċessiva ta' monoterapija b' naltrexone fil-bniedem. Fi studju wieħed, individwi rċevew 800 mg naltrexone hydrochloride kuljum (ekwivalenti għal 25 darba d-doża rakkomandata ta' kuljum ta' naltrexone/bupropion) għal sa ġimgħa mingħajr ma wrew sinjali ta' tossiċità.

### Ġestjoni tad-doża eċċessiva

Għandu jiġi żgurat li jkun hemm passaggġ xieraq għall-arja, ossiġenazzjoni u ventilazzjoni. Ir-rittmu kardijaku u s-sinjali vitali għandhom jiġu monitorati. Monitoraggġ tal-EEG huwa rakkomandat ukoll għall-ewwel 48 siegħa wara l-ingestjoni. Miżuri sintomatiċi u t' appoggġ ġenerali huma rakkomandati wkoll. Induzzjoni ta' emesi mhix rakkomandata.

Ċarkowl attivat għandu jingħata. M'hemmx esperjenza bl-użu ta' dijuresi inforzata, dijalisi, emoperfużjoni, jew trasfuzjoni ta' skambju fil-ġestjoni ta' doži eċċessivi bl-użu kombinat ta' bupropion u naltrexone. M'hemmx antidoti speċifiċi għal użu kombinat ta' bupropion u naltrexone.

Minhabba r-riskju relatat mad-doża ta' puplesiji bi bupropion, għandu jiġi kkunsidrat rikoveru l-isptar wara doża suspettata b' naltrexone/bupropion. Abbażi ta' studji fuq l-annimali, huwa rakkomandat li attacchi pupletici jiġu trattati bl-għoti ta' benzodiazepines ġol vina u miżuri oħra t' appoggġ, kif jixraq.

## **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

### **5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Preparazzjonijiet kontra l-obezità li jeskludu prodotti tad-dieta, prodotti li jaġixxu b' mod ċentrali kontra l-obezità, Kodiċi ATC: A08AA62.

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni u effetti farmakodinamiċi

L-apetit newrokimiku eżatt għal effetti suppressanti ta' naltrexone/bupropion mhux mifhum għal kollox. Il-prodott mediċinali għandu żewġ komponenti: naltrexone, antagonist ta' l-oppju mu, u bupropion, impeditur dgħajjed tat-teħid mill-ġdid ta' dopamine newronali u ta' norepinephrine. Dawn il-komponenti jaffettwaw żewġ żoni prinċipali tal-moħħ, speċifikament in-nukleju arkuate tal-ipotalamu u l-mesolimbic dopaminergic reward system.

Fin-nukleju arkuate tal-ipotalamu, bupropion jistimula newroni pro-opiomelancortin (POMC) li jirrilaxxaw l-ormon li jstimula l-melanocyte alpha (alpha-melanocyte stimulating hormone,  $\alpha$ -MSH), li min-naħa tiegħu jintrabat ma' u jstimula r-riċettaturi melanocortin-4 (MCR-4). Meta  $\alpha$ -MSH jiġi rilaxxat, newroni POMC simultanjament jirrilaxxaw  $\beta$ -endorphin, agonista endoġenu tar-riċettaturi tal-oppju mu. L-irbit ta'  $\beta$ -endorphin ma' riċettaturi ta' l-oppju mu fuq newroni POMC jaġħmel ċirku ta' rispons negattiv fuq in-newroni POMC li jwassel għal tnaqqis fir-rilaxx ta'  $\alpha$ -MSH. L-imblokk ta' dan iċ-ċirku ta' rispons impeditorju b' naltrexone hu maħsub li jiffaċilita attivazzjoni aktar qawwija u fuq tul ta' żmien itwal ta' newroni POMC, li b'hekk jimplifikaw l-effetti ta' bupropion fuq il-bilanċ enerġetiku. Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku jissuġġerixxi li naltrexone u bupropion jista' jkollhom effetti addittivi li huma akbar f' dan ir-regjun sabiex jitnaqqas it-teħid tal-ikel meta jingħataw flimkien

#### Effikaċja klinika u sigurtà

L-effetti ta' naltrexone/bupropion fuq it-telf ta' piż, żamma tal-piż, ċirkonferenza tal-qadd, għamla tal-ġisem, markaturi marbuta mal-obezità għal parametri kardjovaskulari u metaboliċi u stimuli rapportati mill-pazjent ġew eżaminati fi provi double-blind tal-obezità ta' Fazi 2 u ta' Fazi 3, bil-plaċebo bħala kontroll (firxa ta' BMI ta' 27-45 kg/m<sup>2</sup>) bi studji li damu sejrini minn 16 sa 56 ġimgħa li kienu magħżula b' mod każwali għal naltrexone hydrochloride (16 sa 50 mg/jum) u/jew bupropion hydrochloride (300 sa 400 mg/jum) jew plaċebo.

*Effett fuq it-telf ta' piż u ż-żamma tal-piż*

Saru erba' studji multiċentriċi, double-blind ta' Fażi 3 dwar l-obezità, bil-placebo bhala kontroll (NB-301, NB-302, NB-303 u NB-304) biex jivvalorizzaw l-effett ta' naltrexone/bupropion flimkien ma' tibdil fl-istil ta' hajja f'4,536 individwu magħżula b'mod każwali għal naltrexone/bupropion jew placebo. It-trattament kien mibdi b'perijodu fejn id-doża kienet tiżdied. Tlieta minn dawn l-istudji (NB-301, NB-302 u NB-304) kellhom il-punt prinċipali aħhari ta' riferiment wara 56 ġimgħa, u studju 1 (NB-303) kellu l-punt ta' riferiment tiegħu f'ġimgħa 28, imma baqa' għaddej għal 56 ġimgħa. L-istudji NB-301, NB-303 u NB 304 kienu jinkludu istruzzjonijiet perijodiċi mis-siti tal-istudju sabiex jitnaqqas it-teħid ta' kaloriji u tiżdied l-attività fiżika, waqt li NB-302 kien jinkludi programm intensiv dwar il-modifikazzjoni fl-imġieba li kien jikkonsisti minn 28 sessjoni ta' counselling mifruxa fuq 56 ġimgħa, kif ukoll dieta rigoruża preskritta u programm ta' eżerċizzju. NB 304 evalwa individwi b'dijabete ta' tip 2 li ma laħqux l-għan glicemiku ta' HbA1c <7% (53 mmol/mol) b'sustanzi ta' kontra d-dijabete li jittieħdu mill-ħalq jew li kienu qegħdin fuq dieta jew eżerċizzju biss. NB-303 kien jinkludi l-għażla każwali mill-ġdid f'manjiera blinded u ż-żieda ta' doża oghla ta' naltrexone (naltrexone hydrochloride 48 mg/bupropion hydrochloride 360 mg) f'ġimgħa 28 lil nofs il-koorti fil-grupp ta' individwi fit-trattament attiv li ma rrispondewx b'mod xieraq għat-trattament, u bhala tali, il-punt aħhari prinċipali li qabbel il-bidla fil-piż bi 32 mg naltrexone hydrochloride/360 mg bupropion hydrochloride ma' placebo kien evalwat f'ġimgħa 28.

Mill-popolazzjoni globali ta' 4,536 individwu fl-istudji ta' Fażi 3 dwar naltrexone/bupropion, 25% kellhom pressjoni għolja, 33% kellhom livelli ta' glukosju ta' sawm  $\geq 100$  mg/dL (5.6 mmol/L) fil-linja bażi, 54% kellhom dislipidemija mad-dhul fl-istudju, u 11% kellhom dijabete ta' tip 2.

Fl-istudji kombinati ta' Fażi 3, l-età medja kienet ta' 46 sena, 83% kienu nisa, u 77% kienu Bojod, 18% kienu Suwed u 5% kienu minn razez ohra. Il-medja fil-linja bażi ta' BMI kienet ta' 36 kg/m<sup>2</sup> u ċ-ċirkonferenza medja tal-qadd kienet ta' 110 ċm. Iż-żewġ punti koprimarji aħharin kienu l-bidla perċentwali mill-piż tal-ġisem fil-linja bażi u l-proporzjon ta' individwi li kisbu  $\geq 5\%$  piż tal-ġisem totali mnaqqas. Ġabra fil-qosor tat-tagħrif għal bidla medja fil-piż tal-ġisem tirrifletti l-popolazzjoni bil-Ħsieb għal Trattament (Intent-to-Treat, ITT), imfissra bhala individwi li kienu magħżula b'mod każwali, kellhom kejl ta' linja bażi ta' piż tal-ġisem, u kellhom tal-anqas kejl wiehed tal-piż tal-ġisem wara l-linja bażi meħud waqt il-fażi ta' trattament definit permezz tal-analiżi dwar aħhar osservazzjoni mmexxija 'l quddiem (last observation carried forward, LOCF), kif ukoll bhala analiżi ta' dawk li temmew. Sommarji tal-proporzjon ta' individwi li kisbu tnaqqis ta'  $\geq 5\%$  jew  $\geq 10\%$  fil-piż tal-ġisem permezz ta' analiżi dwar ta' osservazzjoni ta' riferiment immexxija 'l quddiem (baseline observation carried forward, BOCF) tal-individwi kollha magħżula b'mod każwali. L-aderenza globali kienet simili bejn il-provi, u simili bejn il-gruppi ta' trattament. Ir-rati ta' aderenza għall-kura għall-istudji integrati ta' Fażi 3 kienu: 67% NB vs. 74% placebo wara 16-il ġimgħa, 63% NB vs. 65% Placebo wara 26 ġimgħa, 55% NB vs. 55% placebo wara 52 ġimgħa.

Kif jidher f'Tabella 2, fl-istudju NB-301 individwi kellhom telf perċentwali medju fil-piż tal-ġisem ta' -5.4% waqt li kienu qed jirċievu naltrexone/bupropion meta mqabbla ma' -1.3% f'individwi trattati bi placebo. Telf fil-piż ta' mill-inqas 5% tal-linja bażi fil-piż tal-ġisem kien osservat aktar frekwentament f'individwi trattati b'naltrexone/bupropion (31%) meta mqabbla ma' placebo (12%) (Tabella 3). Telf fil-piż aktar notevoli kien osservat fil-koorti ta' individwi li temmew 56 ġimgħa ta' trattament b'naltrexone/bupropion (-8.1%) meta mqabbla ma' placebo (-1.8%). Riżultati komparabbli ġew osservati fl-istudju NB-303, li kien ippjannat b'mod simili, b'telf fil-piż sinifikanti osservat f'individwi trattati b'naltrexone/bupropion meta mqabbla ma' placebo fil-punt aħhari prinċipali ta' riferiment ta' ġimgħa 28, u sostnut għal tul 56 ġimgħa mil-linja bażi (Tabella 3).

Naltrexone/bupropion ġie evalwat ukoll f'kombinazzjoni ma' counseling fil-modifika intensiva fl-imġieba fl-istudju NB-302. Minn hekk joħroġ, li kien hemm telf aktar fil-piż medju mil-linja bażi għal trattament b'naltrexone/bupropion (-8.1%) meta mqabbel ma' studju NB-301 (-5.4%) f'ġimgħa 56 u għal placebo (-4.9%) meta mqabbel ma' studju NB-301 (-1.3%).

L-effetti ta' trattament osservati f'individwi obeżi u b'piż żejjed b'dijabete mellitus ta' tip 2 (Studju NB-304) kienu kemxejn anqas notevoli minn dawk osservati fl-istudji l-oħra ta' Fażi 3. Naltrexone/bupropion (-3.7%) kien b'mod sinifikanti ( $p < 0.001$ ) aktar effikaċi mit-trattament bil-placebo (-1.7%) f'din il-popolazzjoni.

**Tabella 3. Telf medju fil-piż (Bidla%) mil-linja baži għal ġimgha 56 NB-301, NB-302 u NB-304 fi studji ta' faži 3 b'naltrexone / bupropion u mil-linja baži sa ġimgha 28 fl-istudju ta' faži 3 NB-303**

	Taghrif wara 56 Ġimgha						Taghrif wara 28 Ġimgha	
	NB-301		NB-302		NB-304		NB-303	
	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO
<b>Sett t'analizi ta' dawk b'intenzjoni li jiġu ttrattati<sup>+</sup></b>								
N	538	536	565	196	321	166	943	474
Linja baži (kg)	99.8	99.5	100.3	101.8	104.2	105.3	100.4	99.4
Bidla % Medja LS (95% CI) Mil-Linja Baži	-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)
<b>Sett t'analizi ta' dawk li temmew l-istudju<sup>++</sup></b>								
N	296	290	301	106	175	100	619	319
Linja Baži (kg)	99.8	99.2	101.2	100.4	107.0	105.1	101.2	99.0
Bidla % Medja LS (95% CI) Mil-Linja Baži	-8.1 (-9.0, -7.2)	-1.8 (-2.7, -0.9)	-11.5 (-12.6, -10.4)	-7.3 (-9.0, -5.6)	-5.9 (-6.8, -5.0)	-2.2 (-3.4, -1.0)	-7.8 (-8.3, -7.3)	-2.4 (-3.0, -1.8)

CI, (Confidence Interval) Intervall ta' Kunfidenza; LS, Least Squares.

Intervalli ta' kunfidenza ta' 95% kkalkulati b'hal Medja ta' LS  $\pm 1.96 \times$  Error Standard

<sup>+</sup> Individwi li kienu magħżula b'mod każwali, kellhom kejl tal-linja baži tal-piż tal-ġisem, ukellhom kejl wiehed wara l-linja baži tal-piż tal-ġisem waqt il-faži ta' trattament stabbilit. Ir-riżultati huma bażati fuq l-aħħar osservazzjoni miġjuba 'l quddiem (last observation carried forward, LOCF).

<sup>++</sup> Individwi li għandhom linja baži u kejl tal-piż tal-ġisem ta' wara l-linja baži u li temmew 56 ġimgha (Studji NB-301, NB-302, u NB-304) jew 28 ġimgha (NB-303) ta' trattament.

\* Differenza mill-plaċebo,  $p < 0.001$

L-istudji NB-301, NB-302, u NB-303 saru fuq individwi li kienu obeži, jew b'piż żejjed jew obeži b'komorbiditajiet L-istudju NB-302 kellu programm intensiv dwar bidla fl-imġieba, waqt li l-punt aħħari prinċipali ta' Studju NB-303 kien f'ġimgha 28 sabiex jippermetti għal għażla każwali mill-ġdid ta' doži differenti fl-aħħar parti tal-istudju. L-istudju NB-304 sar fuq individwi li kellhom piż żejjed jew obeži u kellhom dijabete mellitus ta' tip 2.

Il-perċentwali ta' individwi b'telf fil-piż tal-ġisem ta'  $\geq 5\%$  jew  $\geq 10\%$  mil-linja baži kien akbar b'naltrexone/bupropion meta mqabbel ma' plaċebo fl-erba' provi ta' Faži 3 dwar l-obežità (Tabella 3)

**Tabella 4. Percentwali (%) ta' individwi li tilfu  $\geq 5\%$  u  $\geq 10\%$  tal-piż tal-ġisem mil-linja bażi sa ġimgha 56 fl-istudju NB-301, NB-302 u NB-304 ta' fażi 3 u mil-linja bażi sa ġimgha 28 fl-istudju NB-303 ta' fażi 3**

	Taghrif wara 56 ġimgha						Taghrif wara 28 ġimgha	
	NB-301		NB-302		NB-304		NB-303	
	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO
<b>Popolazzjoni Magħżula b'Mod Każwali<sup>+</sup></b>								
N	583	581	591	202	335	170	1001	495
Telf fil-Piż $\geq 5\%$	31*	12	46**	34	28*	14	42*	14
Telf fil-Piż $\geq 10\%$	17*	5	30*	17	13**	5	22*	6
<b>Dawk li temmew<sup>++</sup></b>								
N	296	290	301	106	175	100	619	319
Telf fil-Piż ta' $\geq 5\%$	62	23	80	60	53	24	69	22
Telf fil-Piż ta' $\geq 10\%$	34	11	55	30	26	8	36	9

<sup>+</sup> Bl-osservazzjoni tal-linja bażi miġjuba 'l quddiem (Baseline observation carried forward, BOCF)

<sup>++</sup> Individwi li għandhom kejl tal-linja bażi u kejl tal-piż tal-ġisem ta' wara l-linja bażi u li temmew 56 ġimgha (Studju NB-301, NB-302, u NB-304) jew 28 ġimgha (NB-303) ta' trattament.

\* Differenza mill-plaċebo,  $p < 0.001$

\*\* Differenza mill-plaċebo,  $p < 0.01$

L-istudji NB-301, NB-302, u NB-303 saru fuq individwi li kienu obezi, jew ta' piż żejjed jew obezi b'komorbiditajiet. L-istudju NB-302 kellu programm intensiv dwar bidla fl-imġieba, waqt li l-punt aħħari prinċipali ta' Studju NB-303 kien f' ġimgha 28 sabiex jippermetti għal għażla każwali mill-ġdid ta' dożi differenti fl-aħħar parti tal-istudju. L-istudju NB-304 sar fuq individwi li kellhom piż żejjed jew obezi u kellhom dijabete mellitus ta' tip 2.

Mill-individwi b'taghrif osservat f' ġimgha 16 f'erba' provi kliniċi ta' Fażi 3. 50.8% ta' dawk magħżula b'mod każwali biex jirċievu naltrexone/bupropion kienu tilfu  $\geq 5\%$  tal-piż tal-ġisem fil-linja bażi tagħhom, meta mqabbla ma' 19.3% ta' individwi trattati bi plaċebo (Dawk li Rrispondew f' ġimgha 16). Wara sena waħda, il-medja ta' piż mitluf (permezz tal-metodoloġija LOCF) fost dawk li Rrispondew sa ġimgha 16 u li rċewew naltrexone/bupropion kien hemm 11.3%, bi 55% jtilfu  $\geq 10\%$  tal-piż tal-ġisem. Barra minn hekk. Dawk li Rrispondew sa ġimgha 16 li rċewew naltrexone/bupropion kellhom rata ta' zamma għolja b'87% jtemmu sena ta' trattament. Il-punt ta' riferiment ta' telf ta'  $\geq 5\%$  fil-piż tal-ġisem f' ġimgha 16 kellu valur ta' tbassir pożittiv ta' 86.4% u valur ta' tbassir negattiv ta' 84.8% biex jiġi stabbilit jekk individwu trattat b'naltrexone/bupropion jilhaqx tal-anqas 5% tat-telf ta' piż sa ġimgha 56. Pazjenti li ma ssodisfawx il-kriterju ta' rispons bikri ma nstabux li kellhom tollerabilità oghla, jew kwistjonijiet ta' sigurtà meta mqabbla ma' pazjenti li ma kellhomx rispons favorevoli bikri.

#### *Effett fuq il-parametri kardjovaskulari u metabolici*

Titjib kien osservat fiċ-ċirkonferenza tal-qadd (li jinkludi individwi b'dijabete ta' tip 2), trigliċeridi, HDL-C u l-proporzjon LDL-C/HDL.C għal individwi trattati b'naltrexone/bupropion vs plaċebo fl-istudji kollha ta' Fażi 3 (Tabella 4). Titjib fi trigliċeridi, HDL-C u l-proporzjon LDL-C/HDL-C ġie osservat f'individwi trattati b'naltrexone/bupropion iddijanostikati b'dislipidemija fil-linja bażi irrISPETTIVAMENT mit-trattament ta' dislipidemija. Bidliet fil-persjoni tad-demem medja huma deskritti f'sezzjoni 4.4. Barra minn hekk, f'individwi li ma kellhomx dijabete ta' tip 2, kien hemm tnaqqis fil-livelli ta' insulina waqt is-sawm u fl-HOMR-IR, kejl tar-reżistenza tal-insulina, f'individwi trattati b'naltrexone/bupropion.

#### *Effetti fuq il-kontroll glicemiku f'individwi obezi b'dijabete ta' tip 2*

Wara 56 ġimgha ta' trattament f'individwi b'dijabete ta' tip 2 (NB-304), naltrexone/bupropion urew titjib fil-parametri ta' kontroll glicemiku meta mqabbla ma' plaċebo (Tabella 4). Ġie osservat li kien

hemm titjib akbar fl-HbA1c meta mqabbel ma' placebo fl-ewwel kejl ta' wara l-linja baži (ġimġha 16, p<0.001). Bidla medja fl-HbA1c mil-linja baži f'Ġimġha 56 kienet ta' -0.63% għal individwi trattati b'naltrexone/bupropion meta mqabbla ma' individwi fuq placebo -0.14% (p<0.001). F'individwi b'linja baži fl-HbA1c >8% (64 mmol/mol), bidliet fl-HbA1c fil-punt aħħari kienu ta' -1.1% u -0.5% għal naltrexone/bupropion meta mqabbla ma' placebo rispettivament. Ġie osservat titjib għall-glukosju waqt is-sawm, insulina waqt is-sawm, HOMR-IR u l-perċentwali ta' individwi li jeħtieġu prodotti mediċinali tad-dijabete għal salvataġġ għal individwi trattati b'naltrexone/bupropion vs placebo.

**Tabella 5. Bidla fil-parametri kardjovaskulari u metabolici mil-linja baži sa ġimġha 56 fi studji ta' faži 3 ta' NB-301, NB-302 u NB-304 u mil-linja baži għal ġimġha 28 fl-istudju ta' faži 3 ta' NB-303.**

	Taghrif wara 56 Ġimġha						Taghrif wara 28 Ġimġha	
	NB-301		NB-302		NB-304		NB-303	
	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO
<b>Sett ta' analizi kompluta<sup>+</sup></b>								
N	471	511	482	193	265	159	825	456
Ċirkonferenza ta; qadd, ċm	-6.2*	-2.5	-10.0*	-6.8	-5.0*	-2.9	-6.2*	-2.7
Trigliceridi Bidla %	-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
Proporzjon LDL-C/HDL-C	-0.21*	-0.05	-0.05*	0.12	-0.15*	0.04	-0.15*	0.07
HbA1c, %	Mhux applikabbli				-0.6*	-0.1	Mhux applikabbli	
Livell ta' glukosju waqt is-sawm. mg/dl	-3.2*	-1.3	-2.4	-1.1	-11.9	-4.0	-2.1	-1.7
Il-livell ta' insulina waqt is-sawm Bidla %	-17.1*	-4.6	-28.0*	-15.5	-13.5	-10.4	-14.1*	-0.5
HOMA-IR, Bidla %	-20.2*	-5.9	-29.9*	-16.6	-20.6	-14.7	-16.4*	-4.2

+ Abbaži ta' LOCF bl-aħħar osservazzjoni tal-mediċina mmexxija 'l quddiem

\* valur-p <0.05 (valuri nominali) meta mqabbel mal-grupp ta' placebo

L-istudji NB-301, NB-302, u NB-303 saru f'individwi li kienu obeži, jew ta' piż żejned jew obeži b'komorbiditajiet. L-istudju NB-302 kellu programm intensiv dwar bidla fl-imġieba, waqt li l-punt aħħari prinċipali ta' Studju NB-303 kien f'ġimġha 28 sabiex jippermetti għal għażla każwali mill-ġdid ta' doži differenti fl-aħħar parti tal-istudju. L-istudju NB-304 sar fuq individwi li kellhom piż żejned jew obeži u kellhom dijabete mellitus ta' tip 2.

#### *Effett fuq l-għamla tal-ġisem*

F'sottosett ta' individwi, l-għamla tal-ġisem tkejjlet permezz ta' dual energy X-ray absorptiometry (DEXA) naltrexone/bupropion = 79 individwu u placebo = 45 individwu u multislice computed tomography (CT) scan (naltrexone/bupropion) L-istima ta' DEXA turi li trattament b'naltrexone/bupropion kien assoċjat ma' tnaqqis akbar mil-linja baži fix-xaham totali tal-ġisem u fit-tessut ta' adipose vixxerali milli minn tal-placebo. Kif mistenni, individwi trattati b'naltrexone/bupropion kellhom žieda medja akbar mil-linja baži meta mqabbla ma' individwi trattati bi placebo fil-perċentwali tal-massa totali ta' dgħif tal-ġisem. Dawn ir-riżultati jissuggerixxu li l-maġġoranza tat-telf fil-piż totali kien dovut għal tnaqqis fit-tessut adipose, li jinkludi adipose vixxerali.

## Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddifferiet l-obbligu li jiġu pprezentati riżultati tal-istudji b'Mysimba f'wiehed jew iktar settijiet tal-popolazzjoni pedjatrika fl-obeżità (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku). Naltrexone/bupropion m'għandux jintuża fi tfal u adolexxenti.

### **5.2 Taghrif farmakokinetiku**

Ir-riżultati ta' studju dwar il-bijodisponibilità ta' doża waħda f'individwi b'saħħithom wera li il-pilloli ta' naltrexone/bupropion, meta d-doża tagħhom tiġi aġġustata, huma bijoekwivalenti, abbażi tal-proporzjon medju ta'  $AUC_{0-\infty}$  u intervalli ta' kunfidenza ta' 90% għal sustanzi mogħtija b'mod individwali ta' naltrexone li jerġu b'mod immedjat (immediate release, IR) jew bupropion li jerġu fit-tul.

#### *Assorbiment*

Wara l-għoti orali uniku ta' pilloli ta' naltrexone/bupropion lil individwi b'saħħithom, konċentrazzjonijiet massimi ta' naltrexone u bupropion intlaħħqu madwar saġhtejn u 3 sigħat wara l-għoti ta' naltrexone/bupropion rispettivament. Ma kienx hemm differenzi fil-bijodisponibilità, kif imkejla bl-AUC ta' naltrexone jew bupropion meta nġataw flimkien meta mqabbla ma' meta kull wiehed minnhom inġata waħdu. Madanakollu, minħabba n-natura mtawwla ta' kif terġi l-mediċna għal naltrexone/bupropion, is- $C_{max}$  għal naltrexone kien notevolment imnaqqas meta mqabbel mal-50 mg naltrexone hydrochloride IR li ġie mogħti waħdu (differenza ta' madwar darbtejn wara aġġustament tad-doża). Is- $C_{max}$  ta' bupropion minn naltrexone/bupropion (180 mg bupropion hydrochloride) kien ekwivalenti għas- $C_{max}$  ta' bupropion PR (150 mg bupropion hydrochloride), li jindika li l-kisba tas- $C_{max}$  ta' bupropion b'naltrexone/bupropion (360 mg bupropion hydrochloride/jum) hu komparabbli ma' dak miksub bi bupropion PR disponibbli kummerċjalment (300 mg bupropion hydrochloride/jum) mogħti waħdu.

Naltrexone u bupropion jiġu assorbiti tajjeb fil-passaġġ gastroinetestinali (>90% assorbiti), madanakollu naltrexone għandu effett sinifikanti ta' first pass li minħabba f'hekk jillimita l-bijodisponibilità sistemika, b'5-6% biss jilhaq iċ-ċirkolazzjoni b'mod intatt.

#### *Effett tal-ikel*

Meta naltrexone/bupropion inġata ma' ikla b'hafna xaħam, l-AUC u s- $C_{max}$  għal naltrexone żdiedu 2.1 darbiet u 3.7 darbiet u l-AUC u s- $C_{max}$  għal bupropion żdiedu b'1.4 darbiet u 1.8 darbiet, rispettivament. Fl-istadju fiss, l-effett tal-ikel irriżulta f'żidiet fl-AUC u s- $C_{max}$  ta' 1.7 u 1.9 darbiet għal naltrexone, u 1.1 u 1.3 darbiet għal bupropion, rispettivament. L-esperjenza klinika kienet tinkludi kondizzjonijiet prandjali diversi u ssostni l-użu ta' pilloli naltrexone/bupropion għal teħid mal-ikel.

#### *Distribuzzjoni*

Il-volum medju ta' distribuzzjoni fl-istadju fiss ta' naltrexone u bupropion orali mogħtija bhala naltrexone/bupropion,  $V_{ssF}$ , kien ta' 5697 litru u 880 litru, rispettivament. Ir-rabta ta' proteini fil-plażma mhix estensiva għal naltrexone (21%) jew bupropion (84%) u dan jindika potenzjal baxx għal interazzjonijiet tal-mediċina bi spostjar.

#### *Bijotrasformazzjoni u eliminazzjoni*

Wara għotja orali unika ta' pilloli ta' naltrexone/bupropion lil individwi b'saħħithom, il-half-life t'eliminazzjoni  $T_{1/2}$  medju kien ta' madwar 5 sigħat għal naltrexone u 21 siegħa għal bupropion.

#### *Naltrexone*

Il-metabolit ewlieni ta' naltrexone hu 6-beta naltrexol. Għalkemm inqas potenti minn naltrexone, 6-beta-naltrexol jiġi eliminat aktar bil-mod u għalhekk jiċċirkola f'konċentrazzjonijiet ferm aktar għoljin

minn naltrexone Naltrexone u 6-beta naltrexol ma jiġux metabolizzati minn enzimi ta' cytochrome P450 u studji *in vitro* jindikaw li m'hemmx potenzjal għal impediment jew induzzjoni ta' isoenzimi importanti. Naltrexone jiġi metabolizzat prinċipalment minn 6-beta naltrexol mid-dihydrodiol dehydrogenases (DD1, DD2 u DD4). Il-passaġġi metabolici maġġuri huma l-formazzjoni tal-metaboliti 2-hydroxy-3-O-methyl naltrexone u 2-hydroxy-3-O-methyl-6-beta-naltrexol, li huma maħsuba li huma medjati permezz ta' catechol-O-methyl transferases (COMT), u glukuronidazzjoni, li hu maħsub li jsir permezz ta' UGT 1A1 u UGT 2B7.

Naltrexone u l-metaboliti tiegħu jiġu eliminati prinċipalment mill-kliewi (37 sa 60% tad-doża). Il-valur derivat għal eliminazzjoni mill-kliewi ta' naltrexone wara l-ġhoti orali, b'aġġustament għal rabta ta' proteini mal-plażma kien ta' 89 ml/min. L-enzima responsabbli għall-passaġġ fir-rotta ta' eliminazzjoni mhix magħrufa L-eliminazzjoni bl-ippurgar hija rotta ta' eliminazzjoni minuri.

### Bupropion

Bupropion huwa metabolizzat b'mod estensiv bi tliet metaboliti attivi: hydroxybupropion, threohydrobupropion u erythrohydrobupropion. Il-metaboliti għandhom half-lives ta' eliminazzjoni itwal milli ta' bupropion u jakkumulaw għal firxa itwal. *Riżultati in vitro* jissuggerixxu li CYP2B6 huwa l-isoenzim prinċipali involut fil-formazzjoni ta' hydroxybupropion waqt li CYP1A2, 2A6, 2C9, 3A4 u 2E1 huma involuti inqas. B'kuntrast, fil-letteratura medika ġie rrapportat li l-formazzjoni ta' threohydrobupropion ssir permezz ta' 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase 1. Il-passaġġi metaboliku responsabbli għall-formazzjoni ta' erythrohydrobupropion mhux magħruf.

Bupropion u l-metaboliti tiegħu jimpedixxu CYP2D6. Ir-rabta ta' proteini fil-plażma ta' hydroxybupropion hija simili għal dik ta' bupropion (84%) filwaqt li ż-żewġ metaboliti l-oħra għandhom madwar nofs l-irbit.

Wara t-tehid mill-ħalq ta' 200 mg ta' <sup>14</sup>C-bupropion hydrochloride fil-bniedem, 87% u 10% tad-doża radjoattiva kienu rkuprati fl-awrina u l-ippurgar, rispettivament. Il-porzjon tad-doża orali ta' bupropion eliminat mhux mibdul kien ta' 0.5%, riżultat konsistenti mal-metabolizmu estensiv ta' bupropion.

### Akkumulazzjoni

Wara l-ġhoti darbtejn kuljum ta' naltrexone/bupropion, naltrexone ma jakkumulax waqt li 6-beta-naltrexol jakkumula maż-żmien. Abbażi tal-half-life tiegħu, 6-beta-naltrexol huwa stmat li jilhaq konċentrazzjonijiet ta' stadju fiss f'madwar 3 ijiem. Il-metaboliti ta' bupropion (u fuq firxa ferm inqas bupropion mhux metabolizzat) jakkumulaw u jilhaq konċentrazzjonijiet ta' stat fiss f'madwar ġimgħa. Ma sar l-ebda studju li qabbel l-AUC jew is-C<sub>max</sub> ta' pilloli li jerfhu l-medicina bil-mod ta' naltrexone /bupropion ma' bupropion PR jew naltrexone IR mogħtija bħala sustanzi uniċi fl-ambjent ta' doži multipli (jiġifieri taħt kondizzjonijiet ta' stadju fiss).

### Popolazzjonijiet speċjali

#### *Ġeneru sesswali u razza*

Analiżi miġbura għal naltrexone/bupropion ma wriet ebda differenza notevoli fil-parametri farmakokinetici għal bupropion jew naltrexone fejn jidhru l-ġeneru sesswali u razza Madanakollu, kienu biss individwi Kawkasi u Suwed li ġew mišarrġa b'mod sinifikanti. L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ abbażi tal-ġeneru sesswali jew razza.

#### *Persuni anzjani*

Il-farmakokinetici ta' naltrexone/bupropion me ġewx evalwati fil-popolazzjoni anzjana. Peress li prodotti metabolici ta' naltrexone u bupropion jiġu eliminati fl-awrina u persuni anzjani x'aktarx li jkollhom funzjoni tal-kliewi mnaqqa, għandha tingħata attenzjoni fl-għażla tad-doża, u jista' jkun utli li l-funzjoni tal-kliewi tiġi monitorata. Naltrexone/bupropion mhux irrakkomandat għal pazjenti li għandhom aktar minn 75 sena.

#### *Dawk li jpejpu*

Analizi miġbura minn taġhrif fuq naltrexone/bupropion ma wriet l-ebda differenza notevoli fil-konċentrazzjonijiet ta' bupropion jew naltrexone fil-plażma f'persuni li jpejpu meta mqabbla ma' dawk li ma jpejpu. L-effetti ta' tipjip tas-sigaretti fuq il-farmakokinetiċi ta' bupropion ġew studjati fi f'34 voluntier raġel u mara b'saħħithom, 17 kienu jpejpu s-sigaretti b'mod kroniku u 17 ma kinux ipejpu. Wara l-ġhota mill-ħalq ta' doża waħda ta' 150 mg bupropion hydrochloride, ma kienx hemm differenza statistikament sinifikanti fil-half-life ta'  $C_{max}$ ,  $T_{max}$ , AUC, jew tneħħija ta' bupropion jew il-metaboliti attivi tiegħu fost dawk li jpejpu u dawk li ma jpejpu.

#### *Indeboliment tal-fwied*

Sar studju farmakokinetiku b'doża waħda b'naltrexone/bupropion għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied. Ir-riżultati minn dan l-istudju wrew li f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied ħafif (punteġġi ta' Child-Pugh ta' 5-6 [Klassi A]), kien hemm żieda żgħira fil-konċentrazzjonijiet ta' naltrexone, iżda l-konċentrazzjonijiet ta' bupropion u l-biċċa l-kbira tal-metaboliti l-oħra kienu l-aktar komparabbli u mhux aktar minn irduppjati għal dawk f'pazjenti b'funzjoni tal-fwied normali. F'pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat (punteġġi ta' Child-Pugh ta' 7-9 [Klassi B]) u sever (punteġġi ta' Child-Pugh ta' 10 jew oġhla [Klassi C]), ġew osservati żidiet fil-konċentrazzjoni massima ta' naltrexone ta' ~6 u ~30 darba għall-pazjenti moderati u severi, rispettivament, filwaqt li ż-żidiet f'bupropion kienu ta' darbtejn għaž-żewġ gruppi. Ġew osservati żidiet ta' ~2 u ~4 darbiet għall-erja taħt il-kurva għal bupropion għal pazjenti b'indeboliment moderat u sever rispettivament. Ma kien hemm l-ebda bidla konsistenti fil-metaboliti ta' naltrexone jew bupropion relatati ma' gradi li jvarjaw ta' indeboliment tal-fwied. Naltrexone/bupropion hu kontraindikata f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever (ara sezzjoni 4.3) u mhux rakkomandata f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat (ara sezzjoni 4.4). F'pazjenti b'indeboliment tal-fwied ħafif, id-doża massima ta' kuljum rakkomandata għal naltrexone/bupropion għandha titnaqqas (ara sezzjoni 4.2).

#### *Indeboliment tal-kliewi*

Sar studju farmakokinetiku dwar doži waħidhom għal naltrexone/bupropion f'individwi b'indeboliment ħafifa, moderat, u sever tal-kliewi, meta mqabbla ma' individwi b'funzjoni normali tal-kliewi. Ir-riżultati minn dan l-istudju wrew li l-erja taħt il-kurva għal naltrexone fil-plażma u l-metaboliti u għal bupropion fil-plażma u l-metaboliti, żidiet b'inqas mid-doppju f'pazjenti b'indeboliment moderat u sever tal-kliewi, u żidiet iżgħar ġew osservati għal pazjenti b'indeboliment ħafif tal-kliewi. Ibbażat fuq dawn ir-riżultati, m'hemm l-ebda aġġustamenti fid-doża rakkomandati għal pazjenti b'indeboliment ħafif tal-kliewi. Għal pazjenti b'indeboliment moderat jew sever tal-kliewi, id-doża massima rakkomandata ta' kuljum għal naltrexone/bupropion għandha titnaqqas (ara sezzjoni 4.2). Naltrexone/bupropion hu kontraindikata f'pazjenti b'falliment tal-kliewi tal-aħħar stadju (ara sezzjoni 4.3).

### **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

L-effetti tal-użu kkombinat ta' bupropion u naltrexone ma ġewx studjati fl-annimali.

Tagħrif mhux kliniku dwar il-komponenti individwali bażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà, farmakoloġija, effett tossiku minn doži ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni, riskju ta' kanċer ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin, Fi studji li mhumieks kliniċi, l-effetti deheru biss wara esponimenti meqjusa ferm aktar għolja mill-massimu ta' esponiment fil-bniedem, li juru ftit li xejn rilevanza għall-użu kliniku. Madanakollu, hemm xi evidenza ta' epatossicità b'doża li oġhla, peress li żidiet reversibbli fuq l-enzimi tal-fwied ġew osservati fil-bniedem f'doži oġhla u terapewtiċi (ara sezzjoni 4.4 u 4.8). Ġew osservati bidliet fil-fwied fi studji fuq l-annimali b'bupropion imma dawn jirriflettu l-azzjoni tal-induttur tal-enzima epatika. F'doži rakkomandati fil-bniedem, bupropion ma jinduċix il-metabolizmu tiegħu stess. Dan jissuġġerixxi li r-riżultati epatiċi f'annimali tal-laboratorju għandhom importanza limitata fl-evalwazzjoni u l-istima tar-riskju ta' bupropion.



### Tossicità riproduttiva

Naltrexone (100 mg/kg/djum, madwar 30 darba d-doża ta' naltrexone f' naltrexone/bupropion fuq bażi ta' mg/m<sup>2</sup>) ikkaġuna żieda sinifikanti fi psewdo-tqala fil-far. Ġie osservat ukoll tnaqqis fir-rata ta' tqala ta' nisa firien mghammra. Ma kienx hemm effett fuq il-fertilità tar-raġel f' din id-doża. Ir-rilevanza ta' dawn l-osservazzjonijiet fil-fertilità tal-bniedem mhix magħrufa.

Naltrexone ntweraw li għandu effett embrijoċidali f' firien li jingħataw doża b' 100 mg/kg/jum ta' naltrexone (30 darba d-doża ta' naltrexone/bupropion) qabel u waqt it-tqala, u fi fniek trattati b' 60 mg/kg/jum ta' naltrexone (36 darba d-doża ta' naltrexone/bupropion) waqt il-perijodu ta' organoġenesi.

Studju dwar il-fertilità ta' bupropion fil-firien f' doži sa 300 mg/kg/jum, jew 8 darbiet id-doża ta' bupropion fornuta minn naltrexone /bupropion ma wera l-ebda evidenza ta' indeboliment fil-fertilità.

### Ġenotossicità

Naltrexone ta' riżultat negattiv fl-istudji ġenotossici in vitro li ġejjin: assaġġ batteriku dwar mutazzjoni riversabbli (Test ta' Ames), assaġġ ta' translok li jintiret, CHO cell sister chromatid exchange assay, u l-assaġġ ta' ġene ta' mutazzjoni ta' limfoma tal-ġurdien. Naltrexone ta' riżultat negattiv ukoll fl-assaġġ ta' mikronukleju fil-ġurdien in vivo. B'kuntrast, naltrexone ta' riżultat pożittiv fl-assaġġi li ġejjin: Assaġġ ta' frekwenza letali recessiva ta' Drosophila, testijiet ta' riparazzjoni fil-ħsara tad-DNA mhux speċifiċi b' ċelloli ta' E.Coli u Wi-28, u urinalisi għal residwi ta' methylated histidine. Ir-rilevanza klinika ta' dawn ir-riżultati mhix magħrufa.

Tagħrif ġenotossiku jindika li bupropion huwa mutaġen batteriku dgħajjed, imma mhux mutaġen mammiferu, u għalhekk mhux ta' thassib bħala sustanza ġenotossika umana. Studji fuq il-ġurdien u l-far jikkonfermaw l-assenza ta' karċinoġenicità f' dawn l-ispeċi.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

#### Il-qalba tal-pillola:

Cysteine hydrochloride  
Microcrystalline cellulose  
Hydroxypropyl cellulose  
Magnesium stearate  
Lactose anidru  
Lactose monohydrate  
Crospovidone type A  
Indigo carmine aluminium lake (E132)  
Hypromellose  
Edetate disodium  
Colloidal silicon dioxide

#### Il-kisi tar-rita:

Polyvinyl alcohol  
Titanium dioxide (E171)  
Macrogol (3350)  
Talc  
Indigo carmine aluminium lake (E132)

## **6.2 Inkompatibbiltajiet**

Mhux applikabbli

## **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

30 xahar

## **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Taħzinx f' temperatura 'l fuq minn 30°C.

## **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

Folji ta' PVC/PCTFE/PVC/Aluminju  
Daqs tal-pakkett: 28, 112-il pillola.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

## **6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema**

L-ebda ħtiġijiet speċjali

## **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

## **8. IN-NUMR(U/I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/14/988/001-002

## **9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 26 Marzu 2015  
Data tal-aħħar tiġdid: 16 Jannar 2020

## **10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Agenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>

## **ANNEX II**

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

## **A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott.

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

## **B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

## **C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

## **D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

- **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq għandu jiżgura li kull Stat Membru fejn Mysimba jitqiegħed fis-suq, il-professjonisti kollha fil-qasam tal-kura tas-saħħa li huma mistennija li jippreskrivu Mysimba huma provduti bi gwida ta' kif jordnawh.

Qabel it-tnedija ta' Mysimba f'kull Stat Membru id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq (MAH) għandu jiftiehem dwar il-kontenut u l-format tal-gwida tat-tabib li jordna mal-Awtorità Nazzjonali Kompetenti.

Il-gwida tat-tabib li jordna għandu jkun fih l-elementi ewlenien li ġejjin:

- nota li tfakkar l-indikazzjoni u l-htieġa dwar il-waqfien tat-trattament jekk ikun hemm thassib dwar is-sigurtà jew it-tollerabilità ta' trattament li jkun għaddej, jew inkella kif wara 16-il ġimgħa l-pazjenti jkunu tilfu inqas minn 5% tal-piż tal-ġisem tagħhom;
- nota li tfakkar dwar il-kontraindikazzjonijiet, twissijiet u prekawzjonijiet kif ukoll il-karatteristiċi tal-pazjent li jqegħdu l-pazjent f'riskju oġġla ta' reazzjonijiet avversi għal Mysimba sabiex tiġi żgurata għażla xierqa għall-pazjent.

- **Obbligu biex jitwettqu miżuri ta' wara l-awtorizzazzjoni**

Fiz-żmien stipulat, l-MAH għandu jwettaq il-miżuri ta' hawn taht:

<b>Deskrizzjoni</b>	<b>Data mistennija</b>
<p><i>Studju dwar is-Sigurtà Wara l-Awtorizzazzjoni:</i></p> <p>Id-Detentur al-Awtorizzazzjoni għat Tqeghid fis-Suq għandu jissottometti riżultati ta' multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 4 study to assess the effect of naltrexone extended release (ER) /bupropion ER on the occurrence of major adverse cardiovascular events (MACE) in overweight and obese subjects. The study għandu be monitored regularly by a Data Monitoring Committee (DMC). Il-protokoll tal-istudju li jinkludi aspetti ewlenien tad-dokument ta' DMC, għandu jiġi miftiehem qabel ma jinbeda l-istudju.</p>	<p>Sottomissjoni tar-rapport finali tal-Istudju sal-31 ta' Marzu 2022</p> <p>Sottomissjoni tal-protokoll sal-31 ta' Marzu 2015</p>

**ANNEX III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Mysimba 8 mg/90 mg pilloli li jerġu l-mediċina bil-mod  
naltrexone hydrochloride/bupropion hydrochloride

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA**

Kull pillola fiha 8 mg naltrexone hydrochloride, ekwivalenti għal 7.2 mg ta' neltrexone, u 90 mg bupropion hydrochloride, ekwivalenti għal 78 mg ta' bupropion.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih lactose. Ara l-fuljett għal aktar tagħrif

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

112-il pillola li jerġu l-mediċina bil-mod  
28-il pillola li jerġu l-mediċina bil-mod

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu orali.  
M'għandekx taqşam, tomgħod jew tfarrak.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJ(A/IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Taħżinx f' temperatura 'l fuq minn 30°C.



**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**12. IN-NUMR(U/I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/14/988/001 112-il pillola  
EU/1/14/988/002 28-il pillola

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

mysimba  
8 mg/90 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC:  
SN:  
NN:

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**FOLJI**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Mysimba 8 mg/90 mg pilloli li jerġu l-medicina bil-mod  
naltrexone hydrochloride/bupropion hydrochloride

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Orexigen

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' taghrif Informazzjoni għall-pazjent

### Mysimba 8 mg/90 mg pilloli li jerhu l-mediċina bil-mod naltrexone hydrochloride/bupropion hydrochloride

▼ Dan il-prodott mediċinali hu suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

#### Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib, jew l-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib, lill-ispizjar jew l-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### F'dan il-fuljett

1. X'inhu Mysimba u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Mysimba
3. Kif għandek tiehu Mysimba
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Mysimba
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### 1. X'inhu Mysimba u għalxiex jintuża

Mysimba fih 2 sustanzi attivi, naltrexone hydrochloride u bupropion hydrochloride u jintuża minn adulti obeži jew b'piż żejjed biex jiġġestixxu l-piż flimkien ma' dieta b'ammont imnaqqas ta' kaloriji u b'eżerċizzju fiżiku. Din il-mediċina taħdem fuq partijiet tal-moħħ involuti fil-kontroll tat-tehid tal-ikel u fejn tiġi ġestita l-enerġija.

L-obežità f'adulti li għalqu t-18-il sena hi mfissra bħala indiċi tat-toqol tal-ġisem ugwali għal jew aktar minn 30 u l-piż żejjed f'adulti li għalqu it-18-il sena hu mfisser bħala l-indiċi tat-toqol tal-ġisem li hu ugwali għal jew aktar minn 27 u inqas minn 30. L-indiċi tat-toqol tal-ġisem hu kalkulatur bħala l-piż tal-ġisem (kg) imkejjejl, diviż bit-tul imkejjejl ikkwadrat (m<sup>2</sup>).

Mysimba hu approvat biex jintuża f'pazjenti b'indiċi tat-toqol tal-ġisem inizjali ta' 30 jew akbar. Huwa jista' jintuża wkoll fuq dawg li għandhom indiċi tat-toqol tal-ġisem bejn 27 u 30 jekk ikollhom kondizzjonijiet addizzjonali marbuta mal-piż bħal pressjoni tad-demem għolja kkontrollata (pressjoni għolja), dijabete ta' tip 2 jew livelli għolja ta' xaham (grass) fid-demem.

Mysimba jista' jitwaqqaf mit-tabib tiegħek wara 16-il ġimgħa jekk ma tkunx tliet ta' l-inqas 5 fil-mija tal-piż inizjali tal-ġisem. It-tabib tiegħek jista' jirrakkomanda wkoll li twaqqaf it-trattament jekk ikun hemm tħassib dwar il-pessjoni tad-demem jew tħassib ieħor dwar is-sigurtà jew it-tollerabilità ta' din il-mediċina.

## 2. X'ghandek tkun taf qabel ma tiehu Mysimba

### Tihux Mysimba

- jekk inti allergiku għal naltrexone jew bupropion jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati f' sezzjoni 6);
- jekk għandek pressjoni għolja b' mod abnormali (pressjoni għolja) li mhix ikkontrollata permezz ta' prodott medicinali;
- jekk għandek kundizzjoni li tikkaguna attacki tal-qamar (attacki pupletici) jew jekk għandek storja ta' attacki tal-qamar;
- jekk għandek tumur f' moħħok;
- jekk inti normalment tixrob ħafna u ma' waqaf txixrob l-alkoħol, jew ser tieqaf tixrob waqt li qed tiehu Mysimba;
- jekk riċentement waqaf tiehu l-kalmanti jew medicini li jikkuraw l-ansjetà (speċjalment benzodiazepines), jew jekk ser tieqaf tehodhom waqt li qed tiehu Mysimba;
- jekk għandek jew kellek disturb bipolarari (bidliet f' daqqa fil-burdata);
- jekk qed tiehu xi medicini oħra li jkun fihom bupropion jew naltrexone;
- jekk għandek disturb dwar teħid ta' ikel jew kellek wieħed fil-passat (pereżempju, bulimja jew anoreksja nervosa)
- jekk attwalment inti tiddependi fuq loppju jew agonisti tal-loppju b' mod kroniku (pereżempju methadone), jew jekk għaddej minn irtirar akut mill-medicina (cold turkey);
- jekk qed tiehu medicini għal depressjoni jew il-marda ta' Parkinson li jissejhu monoamine oxidase inhibitors (MAOIs) jew tkun ħadthom fl-aħħar 14-il jum;
- jekk għandek mard tal-fwied sever;
- jekk għandek mard tal-kliewi tal-aħħar stadju.

### Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, jew l-ispizjar tiegħek qabel ma tiehu Mysimba.

Dan hu importanti għaliex xi kondizzjonijiet jagħmluha aktar probabbli li jkollok effetti sekondarji (ara wkoll sezzjoni 4).

Jekk thossok **imdejjaq/imdejqa ħafna, qed tikkontempla s-suwiċidju, għandek storja ta' tentattivi ta' suwiċidju, attacki ta' paniku jew problemi ta' sahha mentali oħra**, għandek tinforma lit-tabib tiegħek qabel tiehu din il-medicina.

### Attakki tal-qamar (attacki pupletici)

Mysimba ntwera li jikkaguna attacki tal-qamar (attacki pupletici) f' pazjent 1 minn kull 1,000 (ara wkoll sezzjoni 4). Għandek tgħarraf lit-tabib tiegħek qabel tiehu din il-medicina:

- jekk kellek ferita serja f' rasek jew trawma f' rasek;
- jekk tixrob l-alkoħol regolament (ara "Mysimba mal-alkoħol");
- jekk b' mod regolari tuża medicini li jgħinuk torqod (kalmanti)
- jekk attwalment inti dipendenti jew tinsab taħt bil-vizzju ta' kokaina jew prodotti stimulati oħrajn;
- jekk għandek id-dijabete li għaliha qed tiehu l-insulina jew medicini orali li jistgħu jikkagunaw livelli ta' zokkor baxx (ipoglicemija), jew
- jekk qed tiehu medicini li jistgħu jzidu r-riskju ta' attacki tal-qamar (ara 'Medicini oħra u Mysimba').

Jekk ikollok attack tal-qamar (attakk pupletiku), għandek tieqaf tiehu Mysimba u kkonsulta t-tabib tiegħek minnufih.

Għandek tieqaf tiehu Mysimba minnufih u tikkonsulta lit-tabib tiegħek jekk qed tesperjenza xi sintomi ta' **reazzjoni allergika** bħal nefha tal-grizmejn, l-ilsien, ix-xofftejn, jew il-wiċċ, għandek diffikulta biex tibla jew tiehu n-nifs, sturdament, deni, raxx, ugiġh fil-ġogi jew fil-muskoli, ħakk jew urtikarja wara li tiehu din il-medicina (ara wkoll sezzjoni 4).

### **Ghandek tkellem lit-tabib tieghek, speċjalment jekk:**

- ikollok **pressjoni għolja** qabel ma tiehu Mysimba, għax tista' tmur għall-agħar. Ser ikollok il-pressjoni tad-demmm u r-rata tal-qalb tieghek imkejla qabel tibda tiehu Mysimba u waqt li tkun qed tiehdu. Jekk il-pressjoni tad-demmm u r-rata tal-qalb tieghek tiżdied b'mod sinifikanti, għandu mnejn ikollok tieqaf tiehu Mysimba.
- għandek **mard tal-arterja tal-qalb** mhux ikkontrollat (mard tal-qalb ikkaġunat minn influż batut tad-demmm fil-vażi tad-demmm tal-qalb) b'sintomi bħal angina (ikkaratterizzati minn uġiġh fis-sider) jew attakk tal-qalb riċenti.
- diġà għandek jew kellek kondizzjoni li taffettwa ċ-ċirkolazzjoni tad-demmm fil-moħħ (**mard ċerebrovaskulari**)
- għandek **problemi fil-fwied** minn qabel ma tibda tiehu Mysimba.
- għandek problemi fil-kliewi qabel ma tibda tiehu Mysimba.
- għandek storja ta' **manija** (thossok ferħan iżżejjed jew eċitat iżżejjed li jikkaġuna mgieba mhux tas-soltu).
- jekk qed tiehu mediċini għad-**dipressjoni**, l-użu ta' dawn il-mediċini flimkien ma' Mysimba jista' jwassal għal sindrome ta' serotonin, kundizzjoni potenzjalment ta' periklu għall-ħajja (ara "Mediċini oħra u Mysimba" f'din is-sezzjoni u f'sezzjoni 4).

### **Persuni Akbar fl-Età**

Uża l-kawtela meta tiehu Mysimba, jekk inti għandek 65 sena jew aktar. Mysimba mhux rakkomandat jekk għandek 75 sena.

### **Tfal u adolexxenti**

Ma sarux studji fi tfal u adolexxenti li għadhom m'għalqux it-18-il sena. Għalhekk Mysimba m'għandux jintuża fi tfal u adolexxenti li għadhom m'għalqux it-18-il sena.

### **Mediċini oħra u Mysimba**

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek jekk qiegħed tiehu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċina oħra.

### **Tihux Mysimba ma'**

- **impedituri ta' monoamine oxidase** (mediċini li jittrattaw id-depressjoni jew il-marda ta' Parkinson) bħal phenelzine, selegiline, jew rasagiline. Għandek tieqaf tiehu dawn il-mediċini għal tal-anqas 14-il ġurnata qabel ma tibda Mysimba (ara "Tihux Mysimba")
- **Loppju u mediċini li jkun fihom il-loppju** pereżempju biex jiġu trattati s-sogħla u r-riħ (bħal taħlitiet li jkun fihom dextromethorphan jew codeine), il-vizzju tat-teħid tal-loppju (bħal methadone), uġiġh (pereżempju morfina u codeine), dijarea (pereżempju paregoric). Għandek tkun ilek ma tiehu mediċini tal-loppju għal tal-inqas 7-10 ijiem qabel tibda tiehu Mysimba, It-tabib tieghek għandu mnejn ikun irid jagħmel xi testijiet tad-demmm biex jiżgura li l-gisem tieghek ikun tnaddaf minn dawn il-mediċini qabel jibda t-trattament tieghek. Naltrexone jimblokka l-effetti tal-loppju: jekk ser tiehu dozi oghla ta' loppju biex tissupera l-effetti ta' naltrexone, għandu mnejn tbat minn intossikazzjoni tal-loppju akuta, li jista' jkun ta' periklu għall-ħajja. Wara li twaqqaf it-trattament b'Mysimba għandek mnejn tkun sensitiv/a aktar għal dozi baxxi ta' loppju (ara "Tihux Mysimba").

### **Għarraf lit-tabib tieghek jekk qed tiehu xi mediċini minn dawn li ġejjin, peress li t-tabib tieghek ser jissorveljak mill-qrib għal effetti sekondarji:**

- Mediċini li jistgħu, meta jintużaw waħedhom jew f'kombinazzjoni ma' naltrexone/bupropion, iżidu **r-riskju ta' attakki tal-qamar** bħal:
  - mediċini li jintużaw għal depressjoni u problemi ta' saħħa mentali oħrajn;
  - steroidi (ħlief taqtir, kremi, jew lozjonijiet għall-għajnejn u kondizzjonijiet tal-gilda jew inalaturi għal disturbi fuq in-nifs bħal aźma);
  - mediċini użati biex jipprevjenu l-malarja
  - quinolones (antibijotiċi bħal ciprofloxacine li jittrattaw infezzjonijiet)
  - tramadol (mediċina li ttaffi l-uġiġh li tappartjeni għall-kategorija tal-loppju);
  - theophylline (użat fit-trattament ta' aźma);

- antistamini (medicini li jikkuraw id-deni tal-huxlief, ħakk u reazzjonijiet allergiċi oħra) li jikkawżaw ħedla (bħal chlorophenamine);
- medicini li jibaxxu l-livell ta' zokkor fid-demmm tiegħek (bħal insulina, sulphonylureas bħal glyburide jew glibenclamide, u meglitinides bħal nateglinide jew repaglinide);
- medicini li jgħinuk torqod (kalmanti bħal diazepam)
- Medicini li jitrattaw **id-depressjoni** (bħal amitriptyline, desipramine, imipramine, venlafaxine, paroxetine, fluoxetine, citalopram, escitalopram) jew problemi oħra tas-saħħa mentali (bħal risperidone, haloperidol, thioridazine). Mysimba jista' jinteraġixxi ma' xi medicini li jintużaw għat-trattament tad-dipresjoni u inti jista' jkollok sindrome li jissejjaħ sindrome ta' serotonin. Is-sintomi huma tibdil fl-istat mentali (eż. aġitazzjoni, allucinazzjonijiet, koma), u effetti oħra, bħal temperatura tal-ġisem ta' aktar minn 38 C, żieda fir-rata tal-qalb, pressjoni tad-demmm mhux stabbli, u eseġerazzjoni tar-riflessi, rigidità tal-muskoli, nuqqas ta' koordinazzjoni u/jew sintomi gastrointestinali (eż. dardir, rimettar, dijateja) (ara sezzjoni 4).
- Xi medicini użati biex jitrattaw **il-pressjoni għolja tad-demmm** (imblokkaturi beta bħal metoprolol, u clonidine, medicina li taġixxi kontra l-pressjoni għolja b' mod ċentrali);
- Xi medicini użati biex jitrattaw **ir-ritmu irregolari tal-qalb** (bħal propafenone, flecainide);
- Xi medicini użati biex jitrattaw **il-kanċer** (bħal cyclophosphamide, ifosfamide, tamoxifen);
- Xi medicini għall-marda ta' **Parkinson** (bħal levodopa, amantadine jew orphenadrine);
- Ticlopidine jew clopidogrel, użati prinċipalment fit-trattament ta' **mard tal-qalb jew puplesija**;
- Medicini użati fil-kura ta' **infezzjoni tal-HIV u AIDS** bħal efavirenz u ritonavir;
- Medicini użati biex jikkuraw **l-epilessija** bħal valproate, carbamazepine, phenytoin jew phenobarbital

It-tabib tiegħek ser jissorveljak mill-qrib għal effetti sekondarji u/jew jaf ikun meħtieġ li jaġġusta d-doża tal-medicini l-oħra jew Mysimba;

#### **Mysimba jista' jnaqqas l-effikaċja ta' medicini oħra meta jittiehdu fl-istess hin:**

- **Jekk tiehu digoxin għal qalbek**

Jekk dan japplika għalik, għid lit-tabib tiegħek. It-tabib tiegħek jista' jikkunsidra lijaġġusta d-doża ta' digoxin.

#### **Mysimba mal-alkoħol**

Użu eċċessiv ta' alkoħol waqt li tkun qed tiġi kkurat b'Mysimba jista' jżid ir-riskju għal attakki tal-qamar (attakki pupletici), każijiet ta' disturbi mentali jew jista' jnaqqas it-tolleranza għall-alkoħol. It-tabib tiegħek jista' jissuggerixxi li ma tixrobx alkoħol waqt li tkun qed tiehu Mysimba, jew ipprova ixrob flit kemm tista'. Jekk qed tixrob ħafna bħalissa, tiqafx f'daqqa, għax jista' jpoġġik f'riskju li jkollok attakk tal-qamar.

#### **Tqala u treddiġh**

Mysimba m'għandux jintuża waqt it-tqala, jew f'nisa li fil-preżent ikunu qed jippjanaw li joħroġu tqal, jew waqt it-treddiġh.

Jekk inti tqila jew qed tredde, taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel ma tiehu din il-medicina.

#### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel issuq u thaddem magni peress li Mysimba jista' jagħmlek stordut u bi nġhas u dan jista' jdgħajjef il-ħila tiegħek li tikkonċentra u tirreagixxi.

Issuqx, tużax għodda jew magni, jew twettaq attivitajiet perikolużi sakemm tkun taf kif din il-medicina taffettwak.

Jekk thossok hass ħazin, jkollok dgħufija fil-muskolu jew aċċessjonijiet waqt it-trattament, issuqx u thaddimx magni.

F'każ ta' dubju, iċċekkja mat-tabib tiegħek, li jista' jikkunsidra li jinterrompi t-trattament skont is-sitwazzjoni tiegħek.

### **Mysimba fih lactose (tip ta' zokkor)**

Jekk it-tabib tiegħek qallek li għandek intolleranza għal xi tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tieħu dan il-prodott mediċinali.

### **3. Kif għandek tieħu Mysimba**

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża tal-bidu tiegħek hi ta' pillola waħda (8 mg naltrexone hydrochloride/90 mg bupropion hydrochloride) darba kuljum filgħodu. Id-doża ser tiġi adattata gradwalment kif ġej:

- **Ġimgħa 1:** Pillola waħda kuljum filgħodu
- **Ġimgħa 2:** Żewġ pilloli kuljum, waħda filgħodu u waħda filgħaxija
- **Ġimgħa 3:** Tliet pilloli kuljum, tnejn filgħodu u waħda filgħaxija
- **Ġimgħa 4 u 'l quddiem:** Erba' pilloli kuljum, tnejn filgħodu u tnejn filgħaxija

Id-doża massima rakkomandata ta' kuljum ta' Mysimba hi żewġ pilloli meħuda darbtejn kuljum. Wara 16-il ġimgħa u kull sena wara li jkun inbeda t-trattament, it-tabib tiegħek ser jivvaluta jekk għandekx tibqa' tieħu Mysimba jew le.

Jekk għandek problemi **bil-fwied** jew **il-kliewi** tiegħek, jew jekk inti **għandek aktar minn 65** sena, u skont is-severità tal-problemi li għandek, it-tabib tiegħek jista' jikkonsidra bir-reqqa jekk il-mediċina hiex adattata għalik jew jirrakkomanda li tieħu doża differenti, u jissorveljak aktar mill-qrib għal effetti sekondarji potenzjali. It-tabib tiegħek ser jittesta lil demmek qabel tibda t-trattament b'Mysimba sabiex jara jekk għandekx livell għoli ta' zokkor fid-demm (dijabete) jew jekk inti aktar anzjan minn 65 sena sabiex ikun jista' jiddeċiedi jekk inti tistax tieħu din il-mediċina jew jekk hemm bżonn li tieħu doża differenti.

Din il-mediċina hi għal użu orali. Ibla' l-pilloli shaħ. Taqsamhomx, tomgħodhomx jew tfarrakomx. Preferibbilment Il-pilloli għandhom jittieħdu mal-ikel.

#### **Jekk tieħu Mysimba aktar milli suppost**

Jekk tieħu pilloli aktar milli suppost, huwa probabbli li jista' jkollok attakk tal-qamar jew effetti sekondarji ohra simili għal dawk deskritti f'sezzjoni 4 hawn isfel. **Toqgħodx tittardja**, ikkuntattja lit-tabib tiegħek jew l-eqreb dipartiment ta' emerġenza fi sptar minnufih.

#### **Jekk tinsa tieħu Mysimba.**

Aqbeż id-doża li ma ħadtx u ħu d-doża li jmisssek tieħu fil-ħin tas-soltu. M'għandekx tieħu doża doppja biex tagħmel tajjeb għal doża li nsejt tieħu.

#### **Jekk tieqaf tieħu Mysimba**

Għandu mnejn ikollok bżonn tieħu Mysimba għal tal-anqas 16-il ġimgħa sabiex ikollok l-effett kollu. **M'għandekx tieqaf tieħu Mysimba mingħajr ma tkellem lit-tabib l-ewwel.**

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib, l-infermier jew l-ispizjar tiegħek.

### **4. Effetti sekondarji possibbli**

Bħal kull mediċina ohra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhru f'kulhadd.

#### **Effetti sekondarji serji**

Għid lit-tabib tiegħek minnufih, jekk tinduna b'xi wiehed mill-effetti sekondarji serji li ġejjin:



- **Hsibijiet suwiċidali u sens ta' depressjoni**  
Il-frekwenza tal-effetti sekondarji ta' tentattivi ta' suwiċidju, imġiba suwiċidali, hsibijet suwiċidali u sens ta' depressjoni mhijiex magħrufa u ma tistax tiġi stmata mid-*data* disponibbli fin-nies li jieħdu Mysimba  
Kien hemm rapporti ta' depressjoni, hsibijet suwiċidali, u tentattivi ta' suwiċidju waqt it-trattament b'Mysimba. Jekk għandek hsibijet li twegġa' lilek innifsek jew hsibijet oħra, jew jekk thossok imdejjaq u tinnota li thossok aghar jew żviluppajt sintomi ġodda, **ikkuntattja lit-tabib tiegħek jew mur fi sptar minnufih.**
- **Attakki tal-qamar (attakki pupletici)**  
Rari - jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 f'1000 li jieħdu Mysimba b'riskju ta' attakk tal-qamar. Is-sintomi ta' attakk tal-qamar jinkludu, aċċessjonijiet u ġeneralment telf ta' koxjenza Xi hadd li kellu attakk tal-qamar jista' jhossu konfuż wara u jista' ma jiftakarx x'gara. L-attakki tal-qamar jsehhu bi probabilità akbar, jekk tieħu xi mediċini oħra jew jekk inti f'riskju oġġla minn tas-soltu għal attakki tal-qamar (ara sezzjoni 2).
- **Eritema multiforme u s-sindrome ta' Stevens-Johnson**  
Mhux magħruf – il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-*data* disponibbli fin-nies li qed jieħdu Mysimba. Eritema multiforme hi kundizzjoni tal-ġilda severa li tista' taffettwa l-ħalq u partijiet oħra tal-ġisem, b'ponot ħomor li jhokku li jibdeu fuq id-dirgħajn jew is-saqajn. Is-sindrome ta' Stevens-Johnson hi kundizzjoni rari tal-ġilda b'infafet severi u ħruġ tad-demem mix-xufftejn, l-ghajnejn, il-ħalq, l-immieher u l-ġenitali.
- **Rabdomijolisi**  
Mhux magħruf – il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-*data* disponibbli fin-nies li qed jieħdu Mysimba. Rabdomijolisi hi l-falliment abnormali tat-tessut tal-muskoli li jista' jwassal għal problemi fil-kliewi. Is-sintomi jinkludu spażmi fil-muskoli, ugiġh fil-muskoli u dgħufija tal-muskoli.
- **Raxx tal-ġilda tal-lupus jew aggravar tas-sintomi tal-lupus**  
Mhux magħruf - il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-*data* disponibbli fin-nies li qed jieħdu Mysimba.  
Lupus hija disturb fis-sistema immuni li jaffettwa l-ġilda u organi oħra. Jekk tesperjenza taħrix tal-lupus, raxx tal-ġilda jew lezjonijiet (b'mod partikolari f'partijiet esposti għax-xemx) waqt li tkun qed tieħu Mysimba, ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih, għaliex jaf ikun hemm bżonn li twaqqaf il-kura.
- **Is-sindrome ta' serotonin**, li jista' jimmanifesta ruħu bħala tibdil fl-istat mentali (eż. agitazzjoni, allucinazzjonijiet, koma), u effetti oħra, bħal temperatura tal-ġisem ta' aktar minn 38 C, żieda fir-rata tal-qalb, pressjoni tad-demem mhux stabbli, u eseġerazzjoni tar-riflessi, rigiđità tal-muskoli, nuqqas ta' koordinazzjoni u/jew sintomi gastrointestinali (eż. dardir, rimettar, dijatea), waqt li tkun qed tieħu Mysimba flimkien ma' mediċini użati għat-trattament tad-dipressjoni (bħal paroxetine, citalopram, escitalopram, fluoxetine u venlafaxine (ara sezzjoni 2).  
Mhux magħruf - ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-*data* disponibbli f'persuni li jieħdu Mysimba)

### Effetti sekondarji oħrajn jinkludu:

**Komuni hafna** effetti sekondarji (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10)

- Thossok marid (dardir) tkun marid (remettarrimettar)
- Stitikezza
- Ugiġh ta' ras

Effetti sekondarji **komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

- Ansjetà
- Stordament, thossok stordut jew thoss rasek iddur bik (vertiġni)
- Thossok titriegħed (roġħda)
- Diffikultà biex torqod (kun żgur li ma tieħux Mysimba qrib il-ħin tal-irqad)
- Bidliet fit-togħma tal-ikel (disġewsja), ħalq xott

- Diffikultà biex tikkonċentra
- Thossok għajjen (għeja) u nġhas, hedla jew nuqqas t'enerġija (letarġija)
- Ċenċil fil-widnejn (tinnite)
- Qalb tħabbat b'mod mgħaġġel jew irregolari
- Fawra sħuna
- Żieda fil-pressjoni tad-demem (xi drabi severa)
- Uġiġħ fil-parti ta' fuq taż-żaqq
- Uġiġħ ta' żaqq
- Għaraq eċċessiv (iperidrosi)
- Raxx, ħakk (pruritè)
- Telf tax-xaġhar (alopecja)
- Irritabilità
- Thossok fuq ix-xwiek

Effetti sekondarji **mhux komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)

- Ħorriqija (urtikarja)
- Sensittività eċċessiva
- Ħolma abnormali
- Thossok nervuż/a, thossok distanti, tensjoni, aġitazzjoni, bidliet fil-burdata
- Rogħda fir-ras jew driegħ jew riġel li tiżdied meta tipprova twettaq xi funzjoni partikolari (rogħda intenzjonali)
- Disturb fil-bilanċ
- Telf ta' memorja (amnesija),
- Tnemnem jew mewt fl-idejn jew saqajn
- Mard taċ-ċaqliq
- Tifwieq
- Skonfort addominali
- Indigestjoni
- Infjammazzjoni tal-marrara (koleċistite)
- Livelli oġhla ta' kreatinina fid-demem (li jindikaw telf fil-funzjoni tal-kliwi)
- Enzimi oġhla tal-fwied u l-livelli ta' bilirubin, disturbu tal-fwied
- Diffikultà biex ikollok jew iżomm twebbis
- Thossok abnormali, dgħufija (astenja)
- Għatx, thossok sħun
- Uġiġħ fis-sider
- Żieda fl-aptit, żieda fil-piż

Effetti sekondarji **rari** (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1,000):

- Għadd baxx ta' ċertu ċelloli bojod tad-demem (l-għadd ta' limfoċiti mnaqqsa)
- Ematokrit imnaqqas (li jindikaw telf fil-volum taċ-ċelluli ħomor tad-demem)
- Nefha tal-kappell tal-għajnejn, wiċċ, xofftejn, ilsien jew griżmejn, li tista' tikkawża diffikultà kbira fit-tehid tan-nifs (anġjoedema)
- Telf eċċessiv ta' ilma tal-ġisem (deidrazzjoni)
- Allucinazzjonijiet
- Ħass ħażin, tintilef minn sensik, kważi jkollok ħass ħażin (presinkope)
- Attakki tal-qamar
- Passaġġ ta' demem frisk mill-anus ġeneralment fi jew mal-ippurgar (ematokeżja)
- Proġetazzjoni ta' organu jew it-tessut li jkun fih organu minn ġor-rita tal-kavità li normalment iżzommu (ftuq)
- Uġiġħ fis-snien
- Karje dentali, kavitajiet
- Uġiġħ fil-parti t'isfel taż-żaqq
- Korriment fil-fwied minhabba tossiċità tal-medicina
- Uġiġħ fix-xedaq
- Disturb karatterizzat minn xenqa irresistibbli f'daqqa biex tgħaddi l-awrina (urġenza minzjonali)
- Ċiklu menstruwali irregolari, emorragija vaginali, il-vulva u l-vagina xotti
- Kesħa fl-estrematijiet (idejn, saqajn)

Effetti sekondarji **mhux magħrufa** (il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-*data* disponibbli):

- Glandoli minfuħin fl-għonq, abt jew il-groin (limfodenopatija)
- Disturbi fil-burdata
- Ideat irrazzjonali (delużjonijiet)
- Psikożi
- Thoss ansjetà qawwija u li ma thallik tagħmel xejn (attakk ta' paniku)
- Nuqqas ta' aptit sesswali
- Thossok ostili
- Issir suspettuż/a b' mod sever (paranoja)
- Aggressjoni
- Disturb fl-attenzjoni
- Ħmar il-lejl
- Konfużjoni, disorjentament
- Indeboliment fil-memorja
- Irrikwitezza
- Ebusija tal-muskolu, movimenti mhux ikkontrollati, problemi bil-mixi jew koordinazzjoni
- Vizjoni mċajpra, uġiġh fl-għajnejn, irritazzjoni tal-għajnejn, nefha fl-għajnejn, għajnejn idemmġhu, sensittività oġhla għad-dawl (fotofobija)
- Uġiġh fil-widnejn, skumdità fil-widnejn
- Diffikultà fit-tehid tan-nifs
- Skonfort nażali, kongestjoni, imnieher iqattar, għatis, disturb fis-sinus
- Uġiġh fil-griżmejn, disturb tal-vuċi, sogħla, titwib
- Murliti, ulċera
- Dijarea
- Tgħaddi l-gass
- Epatite
- Akne
- Uġiġh fil-groin
- Uġiġh fil-muskoli
- Uġiġh fil-ġogi
- Tgħaddi l-awrina b' mod abnormali, frekwenti u bl-uġiġh
- Sirdat
- Żieda fl-enerġija

### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f' dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

## **5. Kif taħzen Mysimba**

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-folja wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Taħzinx f' temperatura 'l fuq minn 30°C.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu jiproteġu l-ambjent.

## **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

## X'fih Mysimba

- **Is-sustanzi attivi huma** naltrexone hydrochloride u bupropion hydrochloride Kull pillola fiha 8 milligrammi naltrexone hydrochloride, ekwivalenti għal 7.2 milligrammi ta' naltrexone, u 90 milligramma bupropion hydrochloride, ekwivalenti għal 78 milligramma ta' bupropion.
- **Is-sustanzi l-oħra (eċċipjenti) huma:**  
**Il-qalba tal-pillola:** microcrystalline cellulose, hydroxypropyl cellulose, lactose anhydrous, lactose monohydrate (ara sezzjoni 2 "Mysimba fih lactose"), cysteine hydrochloride, crospovidone type A, magnesium stearate, hypromellose, edetate disodium, colloidal silicon dioxide, u indigo carmine aluminium lake (E132). **Kisi tar-rita:** poly(vinyl alcohol), titanium dioxide (E171), macrogol (3350), talc u indigo carmine aluminium lake (E132).

## Kif jidher Mysimba u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli li jerħu l-medicina malajr ta' Mysimba huma pilloli tondi ta' lewn blu, bikonvessi intaljati b'"NB-890" fuq naha waħda. Mysimba jiġi f'pakketti li jkun fihom 28, 112-il pillola. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

## Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

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

## Manifattur

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

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-detentur ta' l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq:

### **Belgique/België/Belgien**

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

### **България**

PharmaSwiss EOOD  
Тел.: 00 800 21 00 173

### **Česká republika**

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

### **Danmark**

Navamedic AB  
Tel. 8025-3432

### **Deutschland**

Orexigen Therapeutics Ireland Limited  
Tel. +44 1223771222

### **Eesti**

PharmaSwiss Eesti OÜ  
Tel: 800 0100703

### **Ελλάδα**

Bausch Health Hellas  
Τηλ: 008001 612 2030 465

### **España**

### **Lietuva**

UAB „PharmaSwiss“  
Tel. 880 033 407

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Magyarország**

Bausch Health Magyarország Kft.  
Tel: 06 8 010 9471

### **Malta**

Orexigen Therapeutics Ireland Limited  
Tel. +44 1223771222

### **Nederland**

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

### **Norge**

Navamedic AB  
Tel. 800-69-888

### **Österreich**

Kwizda Pharma GmbH  
Tel. 0800-298-403

### **Polska**

Orexigen Therapeutics Ireland Limited  
Tel. +44 1223771222

**France**

Orexigen Therapeutics Ireland Limited  
Tel. 0800-917765

**Hrvatska**

Orexigen Therapeutics Ireland Limited  
Tel. +44 1223771222

**Ireland**

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

**Ísland**

Navamedic AB  
Tel. +45 89871665

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

UAB „PharmaSwiss“  
Tel: 800 05400

**Liechtenstein**

Orexigen Therapeutics Ireland Limited  
Tel. +49 89121409178

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

**Portugal**

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

**România**

Orexigen Therapeutics Ireland Limited  
Tel. +44 1223771222

**Slovenija**

Orexigen Therapeutics Ireland Limited  
Tel. +44 1223771222

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Navamedic AB  
Puh. 0800-912-717

**Sverige**

Navamedic AB  
Tel. 0200-336-733

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Orexigen Therapeutics Ireland Limited  
Tel. 0800-051-6402

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f

**Sorsi ohra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu>.

**ANNEX IV**

**KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIĊI U RAĠUNIJIET GHALL-VARJAZZJONI GHAT-  
TERMINI  
TAL-AWTORIZZAZZJONI(JIET) GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

## **Konklużjonijiet xjentifiċi**

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjonital-PRAC dwar il-PSUR(s) għal naltrexone/bupropion, il-konklużjonijiet xjentifiċi tas-CHMP huma kif ġej:

Fid-dawl tad-*data* disponibbli dwar ir-riskju ta' attacchi ta' paniku minn prova klinika u minn rapporti spontanji, il-PRAC iqis li relazzjoni kawżali bejn l-għoti ta' naltrexone/bupropion u attacchi ta' paniku hija mill-inqas possibbiltà raġonevoli.

Il-PRAC ikkonkluda li l-informazzjoni dwar il-prodott ta' prodotti li fihom naltrexone/bupropion għandha tiġi emendata kif xieraq.

Is-CHMP jaqbel mal-konklużjonijiet xjentifiċi magħmula mill-PRAC.

## **Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqegħid fis-Suq**

Abbażi tal-konklużjonijiet xjentifiċi għal naltrexone/bupropion is-CHMP huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodott(i) medċinali li fih/fihom naltrexone/bupropion huwa favorevoli sugġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott.

Is-CHMP jirrakkomanda li t-termini għall-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqegħid fis-Suq għandhom ikunu varjati.