

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti 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 jerħu 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 maġhruf:

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 terħi l-mediċina bil-mod.

Pillola tonda, ta' lewn blu, bikonvessa b' dijametru ta' 12.0-12.2 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 (≥ 18 -il sena) b'Indiċi tat-Toqol tal-Ġisem (Body Mass Index, BMI) ta'

- ≥ 30 kg/m² (obezi), jew
- ≥ 27 kg/m² għal < 30 kg/m² (piż żejjed) fil-preżenza ta' komorbidità waħda jew aktar marbuta mal-piż (eż., dijabete ta' tip 2, dislipidemija, jew pressjoni għolja kontrollata)

It-ttrattament 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

Adulti

Malli jinbeda t-ttrattament 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-htieġa għal kontinwazzjoni ta' trattament għandu jiġi evalwat wara 16-il ġimgha (ara sezzjoni 4.1) u għandu jiġi rivalutat kull sena.

Jekk doża tinqabeż, il-pazjenti m'għandhomx jiehdu doża addizzjonali, imma jiedhu d-doża ordnata li jmiss fil-hin 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 kontraindikant f'pazjenti b'falliment tal-kliewi tal-ahħar 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 wahda filghodu u pilloli wahda filghaxija) (ara sezzjonijiet 4.4, 4.8 u 5.2). It-tnaqis fid-doża mhux mehtieġ f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi hafif. Għal individwi li jinsabu f'riskju akbar għal indeboliment tal-kliewi, b'mod partikolari pazjenti bid-dijebe, jew anzjani, l-istima tar-rata ta' filtrazzjoni glomerulari (estimated glomerular filtration rate) għandha tiġi assessjata qabel ma tibda tinghata t-terapija b'naltrexone / bupropion.

Pazjenti b'indeboliment tal-fwied

Naltrexone / bupropion hu kontraindikant f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.2). Naltrexone / bupropion mhux rakkomandat f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied hafif jew moderat.

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 jinghata

Użu orali. Il-pilloli għandhom jinbelghu shaħ ma' ftit ilma. Il-pilloli preferribilment jittiehdu mal-ikel (ara sezzjoni 5.2). Il-pilloli m'għandhomx jinqassmu, jiġu mimghuda, jew imfarrka.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wiehed 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-tehid t'alkoħol jew benzodiazepines
- Pazjenti bi storja ta' disturb bipolari
- Pazjenti li jirċievu kull trattament konkonnittanti li fih bupropion jew naltrexone
- Pazjenti b'dijanjosji 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-tehid ta opjoidi
- Pazjenti li jkun qed jiehdu 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-kliewi tal-ahħar 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 zieda 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 bhala kontroll b'naltrexone / bupropion għat-trattament tal-obezità f'individwi adulti, l-ebda suwiċidju jew tentattiv ta' suwiċidju ma gie 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 jipprovdw l-kura lill-pazjenti) għandhom jiġu mwissija dwar il-ħtieġa li jissorveljaw għal kondizzjonijiet kliniċi li jmorru għall-aġġar, imġieba suwiċidali jew ħsibijiet u bidliet mhux tas-soltu fl-imġieba u sabiex ifittxu rakkomandazzjonijiet mediċi minnufih jekk jitfaċċaw dawn is-sintomi.

Attakki pupletici

Bupropion hu assoċjat ma' riskju relatat mad-doża għal attacchi pupletici, b'bupropion ta' 300 mg li jerfi b'mod sostnut (sustained release, SR) jagħti inċidenza stmata ta' attacchi pupletici ta' 0.1%. Il-konċentrazzjonijiet ta' bupropion u l-metaboliti fil-plażma wara doża waħda ta' 180 mg ta' bupropion bhala pilloli ta' naltrexone / bupropion huma komparabbli ma' konċentrazzjonijiet osservati wara l-ghoti 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' attakk pupletiku b'bupropion hux relatat ma' bupropion jew ma' xi metabolit ta' bupropion, u m'hemmx tagħrif dwar il-komparabilità murija ta' konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' doži ripetuti, hemm inċertezza jekk l-ghoti ripetut ta' naltrexone / bupropion jistax ikun assoċjat ma' rata simili ta' puplesiji bhala bupropion SR 300 mg. L-inċidenza ta' puplesija f'individwi li qed jirċievu naltrexone / bupropion fil-provi kliniċi kienet ta' madwar 0.06% (2/3239 individwu) vs 0.0% (0/1515-il individwu) fuq placebo. L-inċidenza ta' attacchi pupletici, flimkien mal-inċidenza ta' attakk pupletiku f'individwi li rċievu naltrexone / bupropion fi prova kbira b'eżiti kardjovaskulari (CVOT, cardiovascular outcomes trial), ma kinitx oġġla mir-rata ta' attacchi pupletici bi bupropion bhala 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 attakk 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 stimulanti
- 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 attacchi pupletici
- l-ghoti fl-istess waqt ta' prodotti mediċinali li jistgħu jnaqqsu l-punt ta' riferiment għal attacchi 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 b'tumur fis-sistema nervuża ċentrali, indeboliment sever ta' f'wied, dijanjosi attwali jew fil-passat ta' bulimja jew anoreksja nervosa, jew irtirar minn sedattivi (ara sezzjoni 4.3).

Il-konsum ta' alkohol waqt it-trattament b'naltrexone / bupropion għandu jiġi minimizzat jew evitat.

Pazjenti li jirċievu analgeziċi 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 tizdied '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 analgeziċi jew sustanzi kontra s-soghla 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' loppi eżoġeni huwa perikoluż hafna u jista' jwassal għal doża eċċessiva fatali jew intossikazzjoni tal-loppju li tista' tkun ta' theddida għal hajja (eż. kolass ċirkulatorju) Il-pazjenti għandhom ikunu konxji li jistgħu jkunu aktar sensibbli għal dozi aktar baxxi ta' loppju wara li jitwaqqaf it-trattament b'naltrexone / bupropion.

Reazzjonijiet allergiċi

Reazzjonijiet anafilattojdi/anafilattiċi kkaratterizzati b'sintomi bħal hakk, 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-tqeghid fis-suq ta' eritema multiforme, is-sindromu ta' Stevens-Johnson, u xokk anafilattiku assoċjat ma' bupropion. Pazjent għandu jieqaf jiehu naltrexone / bupropion u jikkonsulta tabib jekk jesperjenza reazzjonijiet allergiċi jew anafilattojdi/anafilattiċi (eż. raxx tal-ġilda, hakk, horriqija, uġiġh fis-sider, edema, u nifsijiet qosra) waqt it-trattament.

Artralġja, mijalġja, u deni bir-raxx huma sintomi oħrajn li jissuggerixxu 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-demem oġhla

Židiet medji bikrija u temporanji mil-linja bażi fil-pressjoni tad-demem sistolika u dijastolika sa 1 mm Hg ġew osservati fil-provi kliniċi ta' Fazi 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 bażi fil-pressjoni sistolika u dijastolika tad-demem ta' madwar 1 mmHg meta mqabbla mal-plaċebo. Fil-prattika klinika ma' prodotti oħra li fihom bupropion, ġiet irrapportata pressjoni għolja f'xi kazijiet severa u li kienet teħtieġ trattament akut.

Il-pressjoni 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 židiet klinikament rilevanti u sostnuti fil-pressjoni tad-demem jew ir-rata tal-polz bħala riżultat ta' trattament b'naltrexone / bupropion, dan għandu jitwaqqaf.

Naltrexone / bupropion għandu jingħata b'kawtela lil daww 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-medicina (*drug-induced liver injury* (DILI)) ġew irrappurtati. Kien hemm ukoll każijiet ta' zieda fl-enzimi tal-fwied minn rappurtaġġ wara t-tqeghid fis-suq. Pazjenti b'DILI ssuspetata għandhom jieqfu jiehdu 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 oghla 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 oghla tal-medicina, u dan jista' jirriżulta f'zieda fir-reazzjonijiet avversi tal-medicina ""(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 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 hafif jew moderat (ara sezzjonijiet 4.2, 4.8 u 5.2).

Sintomi newropsikjatriċi u attivazzjoni ta' manija

L-attivazzjoni ta' manija u ipomanija ġiet irrappurtata 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 ġiet rapportata fil-provi kliniċi 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.

It-tagħrif minn animalali jissuggerixxi 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.

Lattosju

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

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forum 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).

Analgeziċi 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 jiehdu naltrexone / bupropion jistgħu ma jibbenefikawx minn trattament bi prodotti mediċinali li jkun fihom il-loppju, bħal misturi tas-soghla u tal-irjihat, tahlitiet ta' kontra d-dijarea u analgeziċi tal-loppju. F'pazjenti li jehtiegu 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 mehtiega terapija kronika bil-loppju, it-trattament b'naltrexone / bupropion għandu jitwaqqaf. Naltrexone / bupropion għandu jintuza b'kawtela wara li l-użu kroniku bil-loppju ikun twaqqaf għal 7 sa 10 ijiem sabiex jiġi evitat li jkun hemm preċipitazzjoni 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. Ghalkemm 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_{max} ta' metoprolol b'madwar 4 darbiet u darbtejn rispettivament, meta mqabbla ma' metoprolol waħdu. Interazzjonijiet kliniċi simili tal-mediċina li rriżultaw f'zieda fl-esponiment farmakokinetiku ta' sottostrati ta' CYP2D6 ġew osservati wkoll b'bupropion bħala prodott mediċinali uniku ma' desipramine u venlafaxine.

L-ghoti fl-istess waqt ta' bupropion b'mediċini li huma metabolizzati bl-isoenzima ta' CYP2D6 li jinkludu ċertu antidepressanti (SSRIs u hafna antidepressanti triċikliċi, eż. desipramine, imipramine, paroxetine), antipsikotiċi (eż., haloperidol, risperidone u thioridazine), imblokkaturi beta (eż metoprolol) u antiarritmiċi ta' Tip IC (eż., propafenone u flecainide) għandu jiġi avviciinat b'kawtela u għandu jinbada fit-tarf l-aktar baxx tal-firxa dożali tal-prodott mediċinali li jingħata fl-istess waqt. Ghalkemm citalopram mhux metabolizzat prinċipalment minn CYP2D6, fi studju wieħed, bupropion zied is-C_{max} u l-AUC ta' citalopram bi 30% u 40%, rispettivament. Mediċini li jehtiegu 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 jiehu mediċina metabolizzata b'CYP2D6, għandha tiġi kkonsiderata l-htiega li titnaqqas id-doża tal-prodott mediċinali originali, partikolarment għal dawk il-prodotti mediċinali b'indici terapewtiku dejjaq li jittiehdu fl-istess waqt. Meta jkun vijabbli, għandha tiġi kkonsiderata l-ghazla ta' monitoraġġ tal-mediċina terapewtika għal prodotti mediċinali b'indici 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'manjera dipendenti mid-doża b'madwar 20 sa 80%. Hekk ukoll, efavirenz 600 mg darba kuljum għal ġimagħtejn naqqas l-esponiment ta' bupropion b'madwar 55% fuq voluntiera b'saħħithom.

L-ghoti fl-istess waqt ta' prodotti mediċinali li jistgħu jimpedixxu l-metabolizmu ta' bupropion permezz tal-isoenzima CYP2B6 (eż., sottostrati ta' CYP2B6, cyclophosphamide, ifosfamide u impediituri ta' CYP2B6, orphenadrine, ticlopidine, clopidogrel) jista' jirriżulta f'livelli oghla ta' bupropion fil-plażma u livelli aktar baxxi tal-metabolit attiv hydroxybupropion. Il-konsegwenzi kliniċi tal-impediment tal-metabolizmu 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 żidiet 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-htieġa għal aġġustament tad-doża jew prekawzjonijiet oħra.

Interazzjonijiet oħra

Għalkemm it-tagħrif kliniku ma jidentifikax interazzjoni farmakokinetika bejn bupropion u alkohol, kien hemm rapporti rari ta' każijiet newropsikjatriċi avversi jew tolleranza mnaqqsa għall-alkohol f' pazjenti li jixorbu l-alkohol waqt it-trattament bi bupropion. M'hemmx interazzjonijiet farmakokinetiċi magħrufa bejn naltrexone u alkohol. Il-konsum t' alkohol 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' attacchi pupletiči 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' jippredisponi pazjenti għal attakk pupletiku
- l-ghoti fl-istess waqt ta' prodotti mediċinali li jistgħu jnaqsu l-punt ta' referenza għal attacchi pupletiči, 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 għaddejnin minn fażi ta' rtirar akut mill-alkohol jew benzodiazepene, pazjenti attwalment dipendenti fuq opiojdi kroniċi, jew agonisti tal-loppju (ara Sezzjoni 4.3).

L-ghoti ta' naltrexone / bupropion lil pazjenti li jirċievu jew levodopa jew amantadine fl-istess waqt għandu jsir b' kawtela. Tagħrif kliniku limitat jissuggerixxi inċidenza oghla 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-ghoti 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.

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

Peress li bupropion huwa metabolizzat b' mod estensiv, huwa rrakkomandat li tittiehed kawtela meta naltrexone / bupropion jingħata ma' prodotti mediċinali li jimpedixxu l-metabolizmu (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-konċentrazzjonijiet kemm ta' naltrexone kif ukoll ta' bupropion fil-plażma jizjeddu mal-ikel u t-tagħrif tas-sigurtà u l-effikaċja minn provi kliniċi hu bażat fuq dożagġ mal-ikel.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemmx dejta jew hemm dejta limitata dwar l-użu ta' naltrexone / bupropion f'nisja tqal. Il-kombinazzjoni ma gietx ittestjata fi studji ta' tossicità 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' hsara fuq is-sistema riproduttiva. Ir-riskju potenzjali għal bniedem mhux magħruf.

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

Treddigh

Naltrexone u bupropion u l-metaboliti tagħhom huma eliminati fil-halib 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 mreddghin, riskju għat-trabi tat-twelid/tfal żgħar ma jistax jiġu eskluż. Naltrexone / bupropion m'għandux jintuza 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-tossicità fis-sistema riproduttiva bi bupropion. Naltrexone mogħti mill-halq 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 f'it li xejn 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 waqt it-ttrattament (ara sezzjoni 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Naltrexone / bupropion ġew evalwati għas-sigurtà f'ħames studji double-blind bil-placebo bħala kontroll fost 4,754 individwu b'piż żejjed jew obezi (3,239 individwu trattati b'naltrexone / bupropion u 1,515-il individwu trattati bi placebo) għal perijodu ta' trattament ta' 56 ġimgħa.

Fi studji kliniċi, 23.8% ta' individwi li ħadu naltrexone / bupropion u 11.9% tal-individwi li ħadu l-placebo waqqfu t-ttrattament minħabba reazzjoni avversa. L-aktar reazzjonijiet avversi frekwenti għal naltrexone / bupropion kienu dardir, stitikezza, remettar, sturdament u ħalq xott. L-aktar reazzjonijiet avversi frekwenti li wasslu għal waqfien ta' naltrexone / bupropion huma dardir, uġiġħ ta' ras, sturdament u remettar.

Sommarju f'tabella ta' reazzjonijiet avversi

Reazzjonijiet avversi rapportati bil-kombinazzjoni ta' doża fissa

Il-profil tas-sigurtà ta' naltrexone / bupropion (NB) ipprezentat hawn taht 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). Il-lista t'hawn taht tipprovdi tagħrif ukoll fuq ir-reazzjonijiet avversi tal-komponenti individwali naltrexone (N) u bupropion (B) identifikati fis-SKP rispettiv approvat.

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 rċeew Naltrexone/Bupropion, Naltrexone u Bupropion

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Frekwenza	Reazzjoni Avversa (Prodott Mediċinali*)
Infezzjonijiet u Infestazzjonijiet	Mhux komuni	Herpes orali (N), Tinea pedis (N)
Disturbi tad-Demm u tas-Sistema Limfatika	Komuni	Għadd imnaqqas ta' limfoċiti (NB)
	Mhux komuni	Limfodenopatija (N)
	Rari	Purpura tromboċitopenika idjopatika (N)
Disturbi fis-Sistema Immuni**	Komuni	Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva bħal urtikarja (B)
	Mhux komuni	Urtikarja (NB)
	Rari hafna	Anġjoedema (NB), Reazzjonijiet aktar severi ta' reazzjoni eċċessiva li jinkludu anġjoedema, dispnea/ bronkospazmu u xokk anafilattiku. Artralġja, mijalġja u deni ġew rapportati flimkien ma' raxx u sintomi oħrajn li jissuggerixxu sensitività eċċessiva mdewwma. Dawn is-sintomi jistgħu jixbhu l-marda tas-serum. (B)
Disturbi fil-Metabolizmu u n-Nutrizzjoni	Komuni	Tnaqqis fl-aptit (N)
	Mhux komuni	Deidrazzjoni (NB), Anoreksja (B)
	Rari	Disturbi tal-glukosju fid-demm (B)
Disturbi Psikjatriċi	Komuni hafna	Ansjetà (N), Insomnija (N,B)
	Komuni	Irritabilità (N), Disturbi affettivi (N), Depressjoni (B), Ansjetà (B)
	Mhux komuni	Holm mhux normali (NB, N) ^a , Nervozità (NB,N) ^a , Dissoċjazzjoni (thossok maqtuġh minnek innifsek) (NB), Aġitazzjoni (NB, N,B) ^a , Bidliet fil-burdata (NB), stat konfużjonali (N), Depressjoni (N), Alluċinazzjoni (N), Paranojja(N), Diżorjentazzjoni (N), Hmar il-lejl (N), Disturb fil-ħajra sesswali (N), Konfużjoni (B)
	Rari	Irritabilità (B), Hsibijiet suwiċidali (N), Tentattiv ta' suwiċidju (N), Ostilità (B), Alluċinazzjonijiet (B), Depersonalizzazzjoni (B), Holm abnormali li jinkludi hmar il-lejl (B)
	Rari hafna	Deluzjonijiet (B), Hsibijiet paranojiċi (B), Irrikwitezza (B), Aggressjoni (B)
	Mhux magħruf	Hsibijiet ta' suwiċidju u mġieba suwiċidali (B)****, Psikozi (B), Ansjetà (NB), Alluċinazzjoni (NB), Insomnija (NB), Irritabilità (NB)
Disturbi fis-Sistema Nervuza	Komuni hafna	Uġiġh ta' ras (N), Irrikwitezza (N)
	Komuni	Sturdament (NB,N,B) ^a , Rogħda (NB,N,B) ^a , Disġewsja (NB), Disturb fl-attenzjoni (NB), Letarġija (NB), Disturb fil-konċentrazzjoni (B), Uġiġh ta' ras (B), Disturbi fit-togħma (B)
	Mhux komuni	Rogħda intenzjonali (NB), Disturb tal-bilanċ (NB), Amnesija (NB), Indeboliment mentali (NB), Presinkope (NB), Nghas (N)
	Rari	Distonja (B), Atassja (B), Parkinsonizmu (B), Nuqqas ta' koordinazzjoni (B), Indeboliment fil-memorja (B), Paraestesija (B), Sinkope (B), Puplesija (B)***
	Mhux magħruf	Uġiġh ta' ras (NB),
Disturbi tal-Għajnejn	Komuni	Żieda fid-dmugħ (N)
	Mhux komuni	Vizjoni mċajpra (N), Irritazzjoni tal-Għajnejn (N), Nefha fl-Għajnejn (N), Uġiġh fl-Għajnejn jew astenopja (N), Fotofobija (N), Disturb viżwali (B)

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Frekwenza	Reazzjoni Avversa (Prodott Mediċinali*)
Disturbi fil-Widnejn u fis-Sistema Labirintika	Komuni	Tinnite (NB,N,B) ^a , Vertiġni (NB,N) ^a
	Mhux komuni	Mard taċ-ċaqlieq (NB), Uġigh fil-widnejn (N), Skumdità fil-widnejn (N)
Disturbi fil-Qalb	Komuni	Palpitazzjonijiet (NB, N,B) ^a , Bidla fl-elettrokardjogramma (N)
	Mhux komuni	Takikardja (NB,N,B) ^a
Disturbi Vaskulari	Komuni	Fwawar shan (NB)
	Mhux komuni	Fluwatazzjoni fil-pessjoni tad-demem (N), Pressjoni tad-demem oghla (xi kultant severa) (B), Fwawar (N,B)
	Rari	Twessigh tal-važi (B), Pressjoni baxxa minhabba l-qagħda (B)
	Mhux magħruf	Pressjoni għolja (NB)
Disturbi Respiratorji, Toraciċi u Medjastinali	Komuni	Uġigh fis-sider (N)
	Mhux komuni	Kongestjoni nažali (N), Skonfort nažali (N), Rinorea (N), Għatis (N), Uġigh orofaringeali (N), Žieda fir-riq (N0, Disturb fis-sinus (N), Dispnea (N), Disfonja (N), Soghla (N), Titwib (N)
Disturbi Gastrointestinali	Komuni Hafna	Uġigh addominali (N), Dardir (NB,N) ^a , Stitikezza (NB,N,B) ^a , Remettar (NB,N) ^a
	Komuni	Halq xott (NB,N,B) ^a , Uġigh fis-snien (NB) ^b , Uġigh addominali fuq in-naħa ta' fuq (NB), Dijarea (N), Disturb gastrointestinali li jinkludi dardir u remettar (B), Uġigh addomali (B)
	Mhux komuni	Uġigh addominali fil-parti t'isfel (NB), Tifwieq (NB) Nefha fix-xofftejn (NB), karje fentali (NB) ^b , Ematokeżija (NB). Ftuq (NB), Gass (N), Murliti (N), Ulċera (N)
	Mhux magħruf	Skonfort addominali (NB), Dispepsija (NB)
Disturbi fil-Fwied u fil-Marrara:	Mhux komuni	Koleċistite (NB), Disturb fil-fwied (N), Žieda fil-bilirubin fid-demem (N), Epatite (N), Žieda fl-enzimi tal-fwied (NB)
	Rari	Suffeġra (B), Epatite (B)
Disturbi fil-Ġilda u fit-Tessuti ta' Taht il-Ġilda	Komuni	Iperidrosi (NB), Hakk (NB,N,B) ^a , Alopeċja (NB,N) ^a , Raxx (N,B), Għorieq (B)
	Mhux komuni	Akne (N), Seborrea (N)
	Rari	Eritema multiforme u s-sindromu ta' Stevens-Johnson (B), Tharrix tal-hakk (B)
	Mhux magħruf	Raxx (NB)
Disturbi Muskuluskeletriċi u tat-Tessuti Konnettivi	Komuni hafna	Artralġja (N), Mijalġja (N)
	Mhux komuni	Hruġ 'il barra ta' diska intervertebrali (NB), Uġigh fix-xedaq (NB), Uġigh fil-groin (N)
	Rari	Kontrazzjonijiet (B)
	Rari hafna	Rabdomijolisi (N)
Disturbi fil-Kliwi u fis-Sistema Urinarja	Mhux komuni	Urgenza biex tghaddi l-awrina (NB), Pollakijurja (N), Disurja (N)
	Rari	Frekwenza tal-awrina u/jew żamma (B)
Disturbi fis-Sistema Riproduttiva u fis-Sider	Komuni	Egkullazzjoni mdewwma (N)
	Mhux komuni	Menstruwazzjoni irregolari (NB), Emorraġġja vaġinali (NB), Impotenza (NB, N) ^a , Nixfa vulvovaġinali (NB)
Disturbi Ġenerali u Kondizzjonijiet ta' Mnejn Jinghata	Komuni	Thossok fuq ix-xwiek (NB), Žieda fl-enerġġja (N), Sirdat (N), Deni (B), Iperidrosi (N)

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Frekwenza	Reazzjoni Avversa (Prodott Mediċinali*)
	Mhux komuni	Thossok anormali (NB), Astenja (NB,N,B) ^a , Ghatx (NB,N) ^a , Thossok shun (NB,N) ^a , zieda fl-aptit (n), Żieda fil-piż (N), Deni (N), Kesha periferali (N), Uġigh (N), Uġigh fis-Sider (B)
	Mhux magħruf	Gheja (NB)
Investigazzjonijiet	Mhux komuni	Żieda fil-kreatinina fid-demm (NB), Ematokrit imnaqqas (NB)

* N = Naltrexone; B = Bupropion; NB = Naltrexone/Bupropion

** Sensittività eċċessiva tista' timmanifesta ruhha bhala reazzjonijiet tal-ġilda. Ara "Disturbi fis-sistema immuni" u "Disturbi fil-Ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda".

*** L-inċidenza ta' puplesiji hi madwar 0.1% (1/1,000). L-aktar tip komuni ta' attacchi pupletiči hija l-attakki toniči-kloniči ġeneralizzati, tip ta' attakk pupletiku li jista' jirriżulta f'xi każijiet ta' konfużjoni post-iktali jew indeboliment fil-memorja (ara sezzjoni 4.4)

**** Każijiet ta' ħsbijiet suwiċidali u mġieba suwiċidali ġew rapportati waqt terapija bi bupropion (ara sezzjoni 4.4)

^a Reazzjonijiet avversi ġew elenkati fil-kategorija ta' frekwenza NB jekk osservati f'NB jew f'wiehed jew iż-żewġ komponenti individwali.

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% (2/3239 individwu). Fost il-grupp ta' individwi trattati b'naltrexone / bupropion, żewġ każijiet ta' attacchi pupletiči kienu kkonsidrati serji u waslu għal waqfien tat-treatment (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 ġimgħat minn meta beda t-treatment. Il-każijiet kienu ġeneralment awtolimitati; il-maġġoranza tal-każijiet irriżolvew rwieħhom fi żmien 4 ġimgħat u kwazi kollha rriżolvew sa Ġimgħa 24. Hekk ukoll, il-maġġoranza ta' każijiet ta' stitikezza f'individwi trattati b'naltrexone/bupropion kienu rapportati fil-faži ta' zieda 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' zieda fid-doża. Ġeneralment, iż-żmien biex ir-remettar jiġi riżolt kien malajr (fi żmien ġimgħa) u kwazi l-każijiet kollha ġew riżolti fi żmien 4 ġimgħat. 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 sturdament, uġigh ta' ras, nuqqas ta' rqad jew ħalq xott, irrapportaw dawn il-każijiet l-ewwel darba waqt il-faži ta' zieda fid-doża. Il-ħalq xott jista' jiġi assoċjat ma' uġigh fis-snien u karje dentali, fis-sottosett ta' pazjenti b'ħalq xott, inċidenza oghla ta' uġigh fis-snien u karje dentali kienu osservati f'individwi trattati b'naltrexone / bupropion meta mqabbla ma' individwi trattati bi plaċebo. L-inċidenza ta' uġigh ta' ras sever, sturdament sever, u nuqqas ta' rqad sever kienet baxxa, imma kienet oghla f'individwi trattati b'naltrexone / bupropion meta mqabbla ma' individwi trattati bi plaċebo (uġigh ta' ras sever: naltrexone / bupropion 1.1%, plaċebo 0.3%; sturdament sever: naltrexone / bupropion 0.6%, plaċebo 0.2%; nuqqas ta' rqad sever: naltrexone / bupropion 0.4%, plaċebo <0.1%). L-ebda każ ta' sturdament, ħalq xott, uġigh ta' ras jew nuqqas ta' rqad 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 roġħda). Hemm inċidenza oghla ta'

disturbi gastrointestinali f' kategoriji ta' etajiet akbar. Kazijiet komuni li wasslu ghal waqfien kienu dardir, remettar, sturdament, u stitikezza.

Dijabete ta' tip 2

Pazjenti b'dijabete ta' tip 2 trattati b'naltrexone / bupropion urew inċidenza oghla ta' kazijiet gastrointestinali avversi, prinċipalment dardir, remettar u dijarea, milli individwi minghajr dijabete. Pazjenti b'dijabete ta' tip 2 jistgħu jkunu suxxettibbli aktar għal dawn il-kazijiet 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-kliewi

Pazjenti b'indeboliment tal-kliewi moderat kellhom inċidenza oghla ta' kazijiet marbuta mas-sistemi gastrointestinali u tas-sistema nervuża ċentrali, għalhekk dawn il-pazjenti ġeneralment kellhom tollerabilità mnaqqa għal naltrexone / bupropion f'doża totali ta' kuljum ta' 32 mg naltrexone/360 mg bupropion, li hu maħsub li hu minhabba konċentrazzjonijiet oghla tal-metaboliti attivi fil-plażma. It-tipi ta' kazijiet ta' tollerabilità kienu simili għall-kazijiet osservati f' pazjenti b'funzjoni tal-kliewi 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-professionisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla 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 kkombinat 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 kkombinat ta' bupropion u naltrexone x'aktarx huma marbuta ma' bupropion.

Bupropion

Giet irrapportata inġestjoni akuta għal dozi 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-kazijiet ta' doża eċċessiva. Reazzjonijiet serji ohra rrapportati b'dozi eċċessivi ta' bupropion waħdu kienu jinkludu alluċinazzjonijiet, telf ta' konoxenza, takikardja tas-sinus, u bidliet fl-ECG bħal disturbi tat-trasmisjoni (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' dozi eċċessivi minn diversi mediċini.

Għalkemm il-maġġoranza ta' individwi irkupraw minghajr konsegwenzi, imwiet assoċjati ma' dozi eċċessivi bi bupropion waħdu ġew rrapportati f' individwi li belgħu dozi kbar tal-mediċina.

Naltrexone

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

Ġestjoni tad-doża eċċessiva

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

Ċarkowl attivat ghandu jinghata. M'hemmx esperjenza bl-użu ta' dijuresi inforzata, dijalisi, emoperfużjoni, jew trasfużjoni 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, ghandu jiġi kkunsidrat rikoveru l-isptar wara doża suspettata b'naltrexone / bupropion. Abbażi ta' studji fuq l-annimali, huwa rakkomandat li attackki pupletiči jiġu trattati bl-ghoti ta' benzodiazepines ġol vina u miżuri oħra t'appoġġ, kif jixraq.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: A08AA prodotti li jaġixxu b'mod ċentrali kontra l-obeziżà, Kodiċi ATC: A08AA62 bupropion u naltrexone.

Mekkanizmu ta' azzjoni u effetti farmakodinamiċi

L-aptit newrokimiku eżatt għal effetti suppressanti ta' naltrexone / bupropion mhux mifhum għal kollox. Il-prodott mediċinali għandu żewġ komponenti: naltrexone, antagonista tal-loppju mu, u bupropion, impeditur dgħajjed tat-tehid mill-ġdid ta' dopamine newronali u ta' norepinephrine. Dawn il-komponenti jaffettwaw żewġ zoni 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 jistimula l-melanocite alpha (alpha-melanocyte stimulating hormone, α -MSH), li min-naħa tiegħu jintrabat ma' u jistimula r-riċettaturi melanocortin-4 (MCR-4). Meta α -MSH jiġi rilaxxat, newroni POMC simultanjament jirrilaxxaw β -endorphin, agonista endoġenu tar-riċettaturi tal-loppju mu. L-irbit ta' β -endorphin ma' riċettaturi ta' loppju mu fuq newroni POMC jagħmel ċirku ta' rispons negattiv fuq in-newroni POMC li jwassal għal tnaqqis fir-rilaxx ta' α -MSH. L-imblokk ta' dan iċ-ċirku ta' rispons impediturju 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 jissuggerixxi li naltrexone u bupropion jista' jkollhom effetti addittivi li huma akbar f'dan ir-regjun sabiex jitnaqqas it-tehid tal-ikel meta jinghataw 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-obeziżà għal parametri kardjovaskulari u metaboliči u stimuli rapportati mill-pazjent ġew eżaminati fi provi double-blind tal-obeziżà ta' Fazi 2 u ta' Fazi 3, bil-plaċebo bħala kontroll (firxa ta' BMI ta' 27-45 kg/m²) bi studji li damu sejrinn minn 16 sa 56 ġimġha 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' Fazi 3 dwar l-obeziżà, bil-plaċebo bħala 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 plaċebo. It-ttrattament 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 ġimġha, u studju 1 (NB-303) kellu l-punt ta' riferiment tiegħu f'ġimġha 28, imma baqa' għaddej għal 56 ġimġha. L-istudji NB-301, NB-303 u NB 304 kienu jinkludu istruzzjonijiet perijodiċi mis-siti tal-istudju sabiex jitnaqqas it-tehid ta' kaloriji u tiżdied l-attività fizika, waqt li NB-302 kien jinkludi programm intensiv dwar il-modifikazzjoni fl-imġieba li kien jikkonsisti minn 28 sessjoni ta' counselling mifruxa fuq 56 ġimġha, 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 jittiehdu mill-halq 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 oġhla ta' naltrexone

(naltrexone hydrochloride 48 mg/bupropion hydrochloride 360 mg) f'gimgha 28 lil nofs il-koorti fil-grupp ta' individwi fit-trattament attiv li ma rrispondewx b'mod xieraq ghat-trattament, u bhala tali, il-punt ahhari principlali li qabbel il-bidla fil-piz bi 32 mg naltrexone hydrochloride/360 mg bupropion hydrochloride ma' placebo kien evalwat f'gimgha 28.

Mill-popolazzjoni globali ta' 4,536 individwu fl-istudji ta' Fazi 3 dwar naltrexone / bupropion, 25% kellhom pressjoni gholja, 33% kellhom livelli ta' glukosju ta' sawm ≥ 100 mg/dL (5.6 m/mol/L) fil-linja bazi, 54% kellhom dislipidemija mad-dhul fl-istudju, u 11% kellhom dijabete ta' tip 2.

Fl-istudji kombinati ta' Fazi 3, l-eta 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 bazi ta' BMI kienet ta' 36 kg/m² u c-cirkonferenza medja tal-qadd kienet ta' 110 cm. Iz-zewg punti koprimarji ahharin kienu l-bidla percentwali mill-piz tal-gisem fil-linja bazi u l-proporzjon ta' individwi li kisbu $\geq 5\%$ piz tal-gisem totali mnaqqas. Gabra fil-qosor tat-taghrif ghal bidla medja fil-piz tal-gisem tirrifletti l-popolazzjoni bil-Hsieb ghal Trattament (Intent-to-Treat, ITT), imfissra bhala individwi li kienu maghzula b'mod kazwali, kellhom kejl ta' linja bazi ta' piz tal-gisem, u kellhom tal-anqas kejl wiehed tal-piz tal-gisem wara l-linja bazi mehud waqt il-fazi ta' trattament definit permezz tal-analizi dwar ahhar osservazzjoni mmexxija 'l quddiem (last observation carried forward, LOCF), kif ukoll bhala analizi ta' dawk li temmew. Sommarji tal-proporzjon ta' individwi li kisbu tnaqqis ta' $\geq 5\%$ jew $\geq 10\%$ fil-piz tal-gisem permezz ta' analizi dwar ta' osservazzjoni ta' riferiment immexxija 'l quddiem (baseline observation carried forward, BOCF) tal-individwi kollha maghzula b'mod kazwali. L-aderenza globali kienet simili bejn il-provi, u simili bejn il-gruppi ta' trattament. Ir-rati ta' aderenza ghall-kura ghall-istudji integrati ta' Fazi 3 kienu: 67% NB vs. 74% Placebo wara 16-il gimgha, 63% NB vs. 65% Placebo wara 26 Gimgha, 55% NB vs. 55% Placebo wara 52 Gimgha.

Kif jidher f'Tabella 2, fl-istudju NB-301 individwi kellhom telf percentwali medju fil-piz tal-gisem ta' -5.4% waqt li kienu qed jircievu naltrexone / bupropion meta mqabbla ma' -1.3% f'individwi trattati bi placebo. Telf fil-piz ta' mill-inqas 5% tal-linja bazi fil-piz tal-gisem kien osservat aktar frekwentament f'individwi trattati b'naltrexone / bupropion (31%) meta mqabbla ma' placebo (12%) (Tabella 3). Telf fil-piz aktar notevoli kien osservat fil-koorti ta' individwi li temmew 56 gimgha ta' trattament b'naltrexone / bupronine (-8.1%) meta mqabbla ma' placebo (-1.8%). Rizultati komparabbli gew osservati fl-istudju NB-303, li kien ippjannat b'mod simili, b'telf fil-piz sinifikanti osservat f'individwi trattati b'naltrexone / bupropion meta mqabbla ma' placebo fil-punt ahhari principlali ta' riferiment ta' Gimgha 28, u sostnut ghal tul 56 gimgha mil-linja bazi (Tabella 3).

Naltrexone / bupropion gie evalwat ukoll f'kombinazzjoni ma' counseling fil-modifika intensiva fl-imgieba fl-istudju NB-302. Minn hekk johrog, li kien hemm telf aktar fil-piz medju mil-linja bazi ghal trattament b'naltrexone / bupropion (-8.1%) meta mqabbel ma' studju NB-301 (-5.4%) f'Gimgha 56 u ghal placebo (-4.9%) meta mqabbel ma' studju NB-301 (-1.3%).

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

Tabella 2

Telf Medju fil-Piż (Bidla%) mil-Linja Bażi għal Ġimgħa 56 NB-301, NB-302 u NB-304 fi studji ta' Fażi 3 b'Naltrexone / Bupropion u mil-Linja Bażi sa Ġimgħa 26 fl-Istudju ta' Fażi 3 NB-303

	Tagħrif wara 56 Ġimgħa						Tagħrif wara 28 Ġimgħa	
	NB-301		NB-302		NB-304		NB-303	
	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO
Sett t'Analizi Mahsuba għal Trattament⁺								
N	538	536	565	196	321	166	943	474
Linja bażi (kg)	99.8	99.5	100.3	101.8	104.2	105.3	100.4	99.4
Bidla % Medja LS (95% CI) Mil- Linja Bażi	-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)
Sett t'Analizi ta' Dawk li Temmew⁺⁺								
N	296	290	301	106	175	100	619	319
Linja Bażi (kg)	99.8	99.2	101.2	100.4	107.0	105.1	101.2	99.0
Bidla % Medja LS (95% CI) Mil- Linja Bażi	-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 bhala Medja ta' $LS \pm 1.96 \times \text{Errur Standard}$

⁺ Individwi li kienu magħzula b'mod każwali, kellhom kejl tal-linja bażi tal-piż tal-ġisem, ukellhom kejl wiehed wara l-linja bażi tal-piż tal-ġisem waqt il-fażi ta' trattament stabbilit. Ir-rizultati huma bażati fuq l-aħħar osservazzjoni miġjuba 'l quddiem (last observation carried forward, LOCF).

⁺⁺ Individwi li għandhom linja bażi u kejl tal-piż tal-ġisem ta' wara l-linja bażi u li temmew 56 ġimgħa (Studji NB-301, NB-302, u NB-304) jew 28 ġimgħa (NB-303) ta' trattament.

* Differenza mill-plaċebo, $p < 0.001$

L-istudji NB-301, NB-302, u NB-303 saru fuq individwi li kienu obezi, jew b'piż żejded 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'Ġimgħa 26 sabiex jippermetti għal għażla każwali mill-ġdid ta' dozi differenti fl-aħħar parti tal-istudju. L-istudju NB-304 sar fuq individwi li kellhom piż żejded jew obezi 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 bażi kien akbar b'naltrexone / bupropion meta mqabbel ma' plaċebo fl-erba' provi ta' Fażi 3 dwar l-obezi (Tabella 3)

Tabella 3:

Percentwali (%) ta' Individwi li Tilfu $\geq 5\%$ u $\geq 10\%$ tal-Piż tal-Ġisem mil-Linja Bazi sa Ġimgha 56 fl-Istudji NB-301, NB-302 u NB-304 ta' Fazi 3 u mil-Linja Bazi sa Ġimgha 26 fl-Istudju NB-303 ta' Fazi 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
Popolazzjoni Magħżula b'Mod Każwali⁺								
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
Dawk li temmew⁺⁺								
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

⁺ BI-osservazzjoni tal-linja bazi miġjuba 'l quddiem (Baseline observation carried forward, BOCF)

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

* Differenza mill-plaċebo, $p < 0.001$

** 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 aħhari prinċipali ta' Studju NB-303 kien f'Ġimgha 26 sabiex jippermetti għal għazla każwali mill-ġdid ta' dozi differenti fl-aħhar 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' Fazi 3. 50.8% ta' dawk magħżula b'mod każwali biex jirċievu naltrexone / bupropion kienu tilfu $\geq 5\%$ tal-piż tal-ġisem fil-linja bazi tagħhom, meta mqabbla ma' 19.3% ta' individwi trattati bi plaċebo (Dawk li Rrispondew f'Ġimgha 16). Wara sena wahda, il-medja ta' piż mitluf (permezz tal-metodoloġija LOCF) fost dawk li Rrispondew sa Ġimgha 16 u li rċevew naltrexone / bupropion kien hemm 11.3%, bi 55% jitilfu $\geq 10\%$ tal-piż tal-ġisem. Barra minn hekk, dawk li Rrispondew sa Ġimgha 16 li rċevew 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 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), trigliceridi, HDL-C u l-proporzjon LDL-C/HDL-C għal individwi trattati b'naltrexone / bupropion vs plaċebo fl-istudji kollha ta' Fazi 3 (Tabella 4). Titjib fi trigliceridi, HDL-C u l-proporzjon LDL-C/HDL-C gie osservat f'individwi trattati b'naltrexone / bupropion iddijanostikati b'dislipidemija fil-linja bazi irrISPETTIVAMENT mit-trattament ta' dislipidemija. Bidliet fil-pessjoni 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' plaċebo fl-ewwel kejl ta' wara l-linja bazi (Ġimgha 16, $p < 0.001$). Bidla medja fl-HbA1c mil-linja bazi f'Ġimgha 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 bazi fl-HbA1c >8% (64 mmol/mol), bidliet fl-HbA1c fil-punt ahhari kienu ta' -1.1% u -0.5% ghal naltrexone / bupropion meta mqabbla ma' placebo rispettivament. Gie osservat titjib ghall-glukosju waqt is-sawm, insulina waqt is-sawm, HOMR-IR u l-perċentwali ta' individwi li jehtiegu prodotti mediċinali tad-dijabete ghal salvataġġ ghal individwi trattati b'naltrexone / bupropion vs placebo.

Tabella 4:

Bidla fil-Parametri Kardjovaskulari u Metaboliċi mil-Linja Bazi sa Ġimgħa 56 fi Studji ta' Fazi 3 ta' NB-301, NB-302 u NB-304 u mil-Linja Bazi ghal Ġimgħa 28 fl-Istudju ta' Fazi 3 ta' NB-303.

	Taghrif wara 56 Ġimgħa						Taghrif wara 28 Ġimgħa	
	NB-301		NB-302		NB-304		NB-303	
	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO
Sett ta' analiżi kompluta⁺								
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

+ Abbazi ta' LOCF bl-ahhar 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 obezi, jew ta' piz żejjed jew obezi b'komorbiditajiet. L-istudju NB-302 kellu programm intensiv dwar bidla fl-imġieba, waqt li l-punt ahhari principali ta' Studju NB-303 kien f'Ġimgħa 26 sabiex jippermetti ghal għażla każwali mill-ġdid ta' dozi differenti fl-ahhar parti tal-istudju. L-istudju NB-304 sar fuq individwi li kellhom piz żejjed jew obezi 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 bazi fix-xaham totali tal-ġisem u fit-tessut ta' adipose vixxerali milli minn tal-placebo. Kif mistenni, individwi trattati b'naltrexone / bupropion kellhom zieda medja akbar mil-linja bazi meta mqabbla ma' individwi trattati bi placebo fil-perċentwali tal-massa totali ta' dgħif tal-ġisem. Dawn ir-rizultati jissuġġerixxu li l-maġġoranza tat-telf fil-piz totali kien dovut ghal tnaqqis fit-tessut adipose, li jinkludi adipose vixxerali.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddifferiet l-obbligu li jiġu pprezentati rizultati 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-rizultati 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-ġhoti 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-ġhoti 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, minhabba n-natura mtawwla ta' kif terġi l-mediċna għal naltrexone / bupropion, is- C_{max} għal naltrexone kien notevolment innaqqas meta mqabbel mal-50 mg naltrexone hydrochloride IR li ġie mogħti waħdu (differenza ta' madwar darbejn 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 miksib bi bupropion PR disponibbli kummerċjalment (300 mg bupropion hydrochloride/jum) mogħti waħdu.

Naltrexone u bupropion jiġu assorbiti tajjeb fil-passaġġ gastroinestinali (>90% assorbiti), madanakollu naltrexone għandu effett sinifikanti ta' first pass li minhabba 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'ħafna xaham, 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 bħala 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. Ghalkemm 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-ghoti orali, b'agġustament 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-passaġġ 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-halq ta' 200 mg ta' ¹⁴C-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-ghoti 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 ġimgha. Ma sar l-ebda studju li qabbel l-AUC jew is- C_{max} ta' pilloli li jerhu l-medicina bil-mod ta' naltrexone /bupropion ma' bupropion PR jew naltrexone IR mogħtija bhala sustanzi uniċi fl-ambjent ta' dozi multipli (jiġifieri taht kondizzjonijiet ta' stadju fiss).

Popolazzjonijiet speċjali

Ġeneru sesswali u razza: Analizi miġbura għal naltrexone / bupropion ma wriet ebda differenza notevoli fil-parametri farmakokinetiċi għal bupropion jew naltrexone fejn jidhlu l-ġeneru sesswali u razza Madanakollu, kienu biss individwi Kawkasi u Suwed li ġew misharrġa b'mod sinifikanti. L-ebda agġustament fid-doża mhu meħtieġ abbażi tal-ġeneru sesswali jew razza.

Persuni anzjani: Il-farmakokinetiċi 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 mnaqqsa, 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 taġrif 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-ghoti mill-halq 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: Mhemmx taġrif farmakokinetiku disponibbli għal naltrexone / bupropion għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied. Abbażi ta' taġrif disponibbli minn letteratura ppubblikata u t-tikketti tal-prodott eżistenti għall-kostitwenti individwali, esponiment sistemiku huwa sinifikament ferm oghla għal bupropion u l-metaboliti (darbtejn sa tliet darbtejn), u naltrexone u l-metaboliti (sa 10

darbiet oghla) f'individwi b'cirrosi li jesebixxu indeboliment tal-fwied moderat sa sever. Naltrexone / bupropion hu kontraindikata f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever u mhux rakkomandata f'pazjenti b'indeboliment hafif jew moderat.

Indeboliment tal-kliewi: Sar studju farmakokinetiku dwar dozi wahidhom ghal naltrexone / bupropion f'individwi b'indeboliment hafifa, moderat, u sever tal-kliewi, meta mqabbla ma' individwi b'funzjoni normali tal-kliewi. Ir-rizultati minn dan l-istudju wrew li l-erja taht il-kurva ghal naltrexone fil-plazma u l-metaboliti u ghal bupropion fil-plazma u l-metaboliti, zdidet b'inqas mid-doppju f'pazjenti b'indeboliment moderat u sever tal-kliewi, u zidiet izghar gew osservati ghal pazjenti b'indeboliment hafif tal-kliewi. Ibbazat fuq dawn ir-rizultati, m'hemm l-ebda aggestamenti fid-doza rakkomandati ghal pazjenti b'indeboliment hafif tal-kliewi. Ghal pazjenti b'indeboliment moderat jew sever tal-kliewi, id-doza massima rakkomandata ta' kuljum ghal naltrexone/bupropion ghandha titnaqqas (ara sezzjoni 4.2). ""Naltrexone / bupropion hu kontraindikata f'pazjenti b'falliment tal-kliewi tal-ahhar stadju ""(ara sezzjoni 4.3).

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

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

Taghrif mhux kliniku dwar il-komponenti individwali bażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà, farmakologija, effett tossiku minn dozi ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni, riskju ta' kanċer ma juri l-ebda periklu speċjali ghall-bnedmin, Fi studji li mhumiex kliniċi, l-effetti deheru biss wara esponimenti meqjusa ferm aktar gholja mill-massimu ta' esponiment fil-bniedem, li juru ftit li xejn rilevanza ghall-użu kliniku. Madanakollu, hemm xi evidenza ta' epatossità b'doza li oghla, peress li zidiet riversibbli fuq l-enzimi tal-fwied gew osservati fil-bniedem f'dozi oghla u terapewtiċi (ara sezzjoni 4.4 u 4.8). Gew osservati bidliet fil-fwied fi studji fuq l-annimali b'bupropion imma dawn jirriflettu l-azzjoni tal-induttur tal-enzima epatika. F'dozi rakkomandati fil-bniedem, bupropion ma jinducix il-metabolizmu tiegħu stess. Dan jissuggerixxi li r-rizultati epatiċi f'annimali tal-laboratorju ghandhom importanza limitata fl-evalwazzjoni u l-istima tar-riskju ta' bupropion.

Tossicità riproduttiva:

Naltrexone (100 mg/kg/djum, madwar 30 darba d-doza ta' naltrexone f'naltrexone/bupropion fuq bazi ta' mg/m²) ikkaġuna zieda sinifikanti fi psewdo-tqala fil-far. Ġie osservat ukoll tnaqqis fir-rata ta' tqala ta' nisa firien mgħammra. Ma kienx hemm effett fuq il-fertilità tar-raġel f'din id-doza. Ir-rilevanza ta' dawn l-osservazzjonijiet fil-fertilità tal-bniedem mhix magħrufa.

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

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

Ġenotossicità:

Naltrexone ta' rizultat 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' gene ta' mutazzjoni ta' limfoma tal-ġurdien. Naltrexone ta' rizultat negattiv ukoll fl-assaġġ ta' mikronukleju fil-ġurdien in vivo. B'kuntrast, naltrexone ta' rizultat pożittiv fl-assaġġi li ġejjin: Assaġġ ta' frekwenza letali reċessiva ta' Drosophila, testijiet ta' riparazzjoni fil-ħsara tad-DNA mhux speċifiċi b'ċelloli ta' E.Coli u Wi-28, u urinalisi ghal residwi ta' methylated histidine. Ir-rilevanza klinika ta' dawn ir-rizultati mhix magħrufa.

Taghrif ġenotossiku jindika li bupropion huwa mutaġen batteriku dgħajjef, imma mhux mutaġen mammiferu, u għalhekk mhux ta' thassib bħala sustanza ġenotossika umana. Studji fuq il-ġurdien u l-far jikkonfermaw l-assenza ta' karċinoġeniċità 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 htigijiet 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

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

ANNEX II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIZITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT>

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott.

Central Pharma Contract Packaging Ltd.
Caxton Road, Bedford, Bedfordshire, MK41 0XZ
Ir-Renju Unit

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

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

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

- **Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għandu jipprezenta l-ewwel rapport perjodiku aġġornat dwar is-sigurtà fi żmien 6 xhur wara l-awtorizzazzjoni. Sussegwentement, id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għandu jipprezenta rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott f'konformità mar-rekwiżiti mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u ppubblikati 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)**

L-MAH għandu jwettaq l-attivitàjiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza 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 (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

Jekk il-prezentazzjoni ta' PSUR u l-aġġornament ta' RMP jikkoinċidu, dawn jistgħu jiġu pprezentati fl-istess hin.

- **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 ghandu 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 jqeghdu l-pazjent f'riskju oghla ta' reazzjonijiet avversi għal Mysimba sabiex tiġi żgurata għażla xierqa għall-pazjent.

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

Fiż-żmien stipulat, l-MAH ghandu jwettaq il-miżuri ta' hawn taht:

Deskrizzjoni	Data mistennija
<p><i>Studju dwar is-Sigurtà Wara l-Awtorizzazzjoni:</i></p> <p>Id-Detentur al-Awtorizzazzjoni għat Tqegħid 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' naltrexone, 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 taqsam, 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

Taħzinx 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/D) 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

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

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 MEDICINALI

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

▼ Dan il-prodott medicinali hu sugġett 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-medicina 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-medicina, staqsi lit-tabib, jew l-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina giet 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 effett 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 taħzen 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-medicina taħdem fuq partijiet tal-moħħ involuti fil-kontroll tat-tehid tal-ikel u fejn tiġi ġestita l-enerġija.

L-obeżità 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 kalkulata bħala l-piż tal-ġisem (kg) imkejjeġ, diviż bit-tul imkejjeġ ikkwadrat (m²).

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

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

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 tumor f' mohħok;
- jekk inti normalment tixrob hafna u ma' waqftx tixrob l-alkohol, jew ser tieqaf tixrob waqt li qed tiehu Mysimba;
- jekk riċentement waqft tiehu l-kalmanti jew medicini li jikkuraw l-ansjeta (speċjalment benzodiazepines), jew jekk ser tieqaf teħodhom waqt li qed tiehu Mysimba;
- jekk għandek 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 wiehed 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 hadthom 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 hafna, qed tikkontempla s-suwiċidju, għandek storja ta' tentattivi ta' suwiċidju jew problemi ta' sahha mentali oħra**, għandek tinforma lit-tabib tiegħek qabel tiehu din il-medicina.

Attakki tal-qamar (attacki pupletici)

Mysimba ntweraw 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-alkohol regolament (ara "Mysimba mal-alkohol");
- jekk b' mod regolari tuża medicini li jgħinuk torqod (kalmanti)
- jekk attwalment inti dipendenti jew tinsab taht 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 jżidu 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, uġigh fil-ġogi jew fil-muskoli, hakk 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 influżż batut tad-demmm fil-vażi tad-demmm tal-qalb) b'sintomi bħal angina (ikkaratterizzati minn uġiġ 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 ferhan iżzejjed jew eċitat iżzejjed li jikkaġuna mġieba mhux tas-soltu).

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 jintuza 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, hadt 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 tahlitiet li jkun fihom dextromethorphan jew codeine), il-vizzju tat-tehid tal-loppju (bħal methadone), uġiġ (pereżempju morfina u codeine), dijarea (pereżempju peregoric). 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-ġisem tieghek ikun tnaddaf minn dawn il-mediċini qabel jibda t-trattament tieghek. Naltrexone jimblokka l-effetti tal-loppju: jekk ser tiehu dozi oġħla ta' loppju biex tissupera l-effetti ta' naltrexone, għandu mnejn tbatu 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-ġilda jew inalaturi għal disturbi fuq in-nifs bħal aźma);
 - mediċini użati biex jipprevjenu l-malarja
 - quinolones (antibijotiċi bħal ciprofloxacin li jittrattaw infezzjonijiet)
 - tramadol (mediċina li ttaffi l-uġiġ li tappartjeni għall-kategorija tal-loppju);
 - theophylline (użat fit-trattament ta' aźma);
 - antistamini (mediċini li jikkuraw id-deni tal-ħuxlief, ħakk u reazzjonijiet allergiċi oħra) li jikkawżaw hedla (bħal chlorophenamine), mediċini li jbaxxu l-livell ta'

zokkor fid-demm tieghek (bhal insulina, sulphonylureas bhal glyburide jew glibenclamide, u meglitinides bhal nateglinide jew repaglinide);

- mediċini li jghinuk torqod (kalmanti bhal diazepam)
- Mediċini li jitrattaw **id-depressjoni** (bhal desipramine, venlafaxine, imipramine, paroxetine, citalopram) jew problemi ohra tas-sahha mentali (bhal risperidone, haloperidol, thioridazine);
- Xi mediċini użati biex jitrattaw **il-pressjoni gholja tad-demm** (imblokkaturi beta bhal metoprolol, u clonidine, medicina li taġixxi kontra l-pressjoni gholja b' mod ċentrali);
- Xi mediċini użati biex jitrattaw **ir-ritmu irregolari tal-qalb** (bhal propafenone, flecainide);
- Xi mediċini użati biex jitrattaw **il-kanċer** (bhal cyclophosphamide, ifosfamide, tamoxifen);
- Xi mediċini għall-marda ta' **Parkinson** (bhal levodopa, amantadine jew orphenadrine);
- Ticlopidine jew clopidogrel, użati prinċipalment fit-trattament ta' **mard tal-qalb jew puplesija**;
- Mediċini użati fil-kura ta' **infezzjoni tal-HIV u AIDS** bhal efavirenz u ritonavir;
- Mediċini użati biex jikkuraw **l-epilessija** bhal valproate, carbamazepine, phenytoin jew phenobarbital

It-tabib tieghek ser jissorveljak mill-qrib għal effetti sekondarji u/jew jaf ikun mehtieg li jaġġusta d-doża tal-mediċini l-ohra jew Mysimba;

Mysimba mal-alkohol

Użu eċċessiv ta' alkohol 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-alkohol. It-tabib tieghek jista' jissuġġerixxi li ma tixrobx alkohol waqt li tkun qed tiehu Mysimba, jew ipprova ixrob ftit kemm tista'. Jekk qed tixrob hafna bhalissa, tiqafx f'daqqa, għax jista' jpoġġik f'riskju li jkollok attakk tal-qamar.

Tqala u treddigh

Mysimba m'għandux jintuza waqt it-tqala jewu waqt it-treddigh.

Jekk inti tqala jew qed tredda, taħseb li tista tkun tqala jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tieghek qabel ma tiehu din il-mediċina.

Sewqan u thaddim ta' magni

Mysimba jista' jagħmlek storduta u dan jista' jdghajjed il-hila tieghek li tikkonċentra u tirreagixxi.

Jekk thossok storduta, m'għandekx issuq jew tuza magni.

Mysimba fih lactose (tip ta' zokkor)

Jekk it-tabib tieghek qallek li għandek intolleranza għal xi tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tieghek qabel tiehu din il-mediċina.

3. Kif għandek tiehu Mysimba

Dejjem għandek tiehu din il-mediċina skont il-parir ezatt tat-tabib jew l-ispizjar tieghek. Dejjem għandek taċċerta ruhek mat-tabib jew mal-ispizjar tieghek jekk ikollok xi dubju.

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

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

Id-doża massima rakkomandata ta' kuljum ta' Mysimba hi żewġ pilloli mehuda darbtejn kuljum. Wara 16-il ġimgha u kull sena wara li jkun inbeda t-trattament, it-tabib tieghek ser jivvaluta jekk għandekx tibqa' tiehu 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-medicina hiex adattata għalik jew jirrakkomanda li tiehu 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 tiehu din il-medicina jew jekk hemm bżonn li tiehu doża differenti.

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

Jekk tiehu Mysimba aktar milli suppost

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

Jekk tinsa tiehu Mysimba.

Aqbez id-doża li ma hadtx u hu d-doża li jmisssek tiehu fil-hin tas-soltu. M'għandekx tiehu doża doppja biex tagħmel tajjeb għal doża li nsejt tiehu.

Jekk tieqaf tiehu Mysimba

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

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

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Effetti sekondarji serji

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

- **Attakki tal-qamar (attakki pupletiči)**
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 generalment telf ta' koxxjenza Xi hadd li kellu attakk tal-qamar jista' jhossu konfuż wara u jista' ma jiftakarx x'gara. L-attakki tal-qamar jseħħu bi probabilità akbar, jekk tiehu xi medicini oħra jew jekk inti f'riskju oghla minn tas-soltu għal attakki tal-qamar (ara sezżjoni 2).

Effetti sekondarji oħrajn jinkludu:

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

- Thossok marid (dardir) tkun marid (remettarrimettar)
- Uġigh ta' zaqq
- Stitikezza
- Uġigh ta' ras
- Diffikultà biex torqod (kun żgur li ma tiehux Mysimba qrib il-hin tal-irqad)
- Ansjetà, aġitazzjoni
- Uġigh fil-gog u tal-muskolu

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

- Ghadd baxx ta' ċertu ċelloli bojod tad-demm (l-ghadd ta' limfociti mnaqqsa)
- Stordament, thossok stordut jew thoss rasek iddur bik (vertiġni)
- Thossok titriegħed (roghda)

- Żieda fl-enerġija, irritabilità
- Thossok depress, disturbi tal-burdati
- Sirdat, deni
- Tnaqqis fl-aptit, dijarea
- Bidliet fit-toghma tal-ikel (disġewsja), halq xott, uġiġ fis-snien
- Diffikultà biex tikkonċentra
- Thossok għajjen (gheja), hedla jew nuqqas t'enerġija (letarġija)
- Ċenċil fil-widnejn (tinnite)
- Qalb tħabbat b'mod mgħaġġel jew irregolari
- Fawra shuna
- Għajnejn idemmġhu
- Uġiġ fil-parti ta' fuq taż-żaqq
- Eġakulazzjoni mdewwma
- Uġiġ fis-sider, bidla fl-elettrokardjogramma (reġistru tal-attività elettriġa tal-qalb)
- Għaraq eċċessiv (iperidrozi)
- Horriġija, raxx, hakk (pruritè)
- Telf tax-xaġhar (alopeċja)

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

- Hżiża (herpes orali)
- Hakk, infafet, il-ġilda tinqasam u trabbi skorċa bejn is-swaba' tas-sieq (Athlete's foot jew tinea pedis)
- Glandoli minfuħin fl-ghonq, abt jew il-groin (limfodenopatija)
- Telf eċċessiv ta' ilma tal-ġisem (deidrazzjoni)
- Nuqqas t'aptit (anoreksja)
- Żieda fl-aptit, zieda fil-piż
- Holma abnormali, hmar il-lejl
- Fwawar
- Thossok nervuż/a, thossok distanti, tensjoni, aġitazzjoni, bidliet fil-burdata, alluċinazzjonijiet, konfużjoni, issir suspettuż/a b'mod sever (paranoja), disorjament
- Nuqqas t'aptit sesswali
- Rogħda fir-ras jew driegħ jew riġel li tiżdied meta tipprova twettaq xi funzjoni partikolari (rogħda intenzjonali)
- Disturb fil-bilanc
- Telf ta' memorja (amnesija), indeboliment mentali
- Kwazi jkollok hass ħazin (presinkope)
- Mard taċ-ċaqliq
- Uġiġ fil-widnejn, skonfort fil-widnejn
- Disturb viżivi, viżjoni mċajpra, irritazzjoni tal-għajn, uġiġ jew nefħa, sensitività oġhla għadawl (fotofobija)
- Skonfort nażali, kongestjoni, imnieħer iqattar, għatis, disturb fis-sinus
- Uġiġ fil-grizmejn, hieda fil-mukus li jitla' mas-sogħla, diffikultà biex tieħu n-nifs, disturb fil-vuċi, sogħla, tewwib.
- Pressjoni tad-demmm instabbli jew li toġhla (xi kultant b'mod sever)
- Uġiġ fil-parti t'isfel taż-żaqq
- Tifwieq
- Nefħa fiħ-xofftejn
- Passaġġ ta' demm frisk mill-anus generalment fi jew mal-ippurfar (ematokeżja).
- Proġetazzjoni ta' organu jew it-tessut li jkun fiħ organu minn ġor-rita tal-kavità li normalment iżzommu (ftuq)
- Tgħaddi l-gass, murliti, ulċera, kavittajiet
- nfjammazzjoni tal-marrara (koleċistite)
- Problema bis-sinla fejn id-diska bejn żewġ għadam (vertebra) tisporġi 'l barra (protrużjoni tad-diska intervertebrali)
- Uġiġ fiħ-xedaq u fil-groin
- Disturb karatterizzat minn xenqa irresistibbli f'daqqa biex tgħaddi l-awrina (urġenza minzjonali), tgħaddi l-awrina b'mod abnormali, frekwenti u bl-uġiġ

- Ċiklu menstruwali irregolari, emorraġija vaginali, il-vulva u l-vagina xotti
- Diffikultà biex ikollok jew iżomm twebbis
- Thossok abnormali, dgħufija (astenja)
- Għatx, thossok shun
- Kesha fl-estrematijiet (idejn, saqajn)
- Livelli oghla ta' kreatinina fid-demmm (li jindika telf fil-funzjoni tal-kliewi)
- Enzimi oghla tal-fwied u l-livelli ta' bilirubin, disturbi tal-fwied, epatite
- Ematokrit imnaqqas (li jindika telf fil-volum taċ-ċelluli ħomor tad-demmm)
- Akne, ġilda żejtnija

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

- Emorraġija mhux tas-soltu jew tbenġil taħt il-ġilda
- Bidliet fil-livelli ta' zokkor fid-demmm
- Thossok irritabbli jew ostili
- Hsibijiet suwiċidali, tentattivi suwiċidali, thossok li qed tosserva lilek innifsek minn barra ġismek stess jew sens mhux reali tal-madwar (depersonalizzazzjoni)
- Ebusija tal-muskolu, movimenti mhux ikkontrollati, problemi bil-mixi jew koordinazzjoni
- Indeboliment tal-memorja
- Hass hażin
- Tnemmem jew mewt fl-idejn jew saqajn
- Twessigh tal-vażi tad-demmm, pressjoni tad-demmm baxxa meta tqum bilwieqfa minn bilqiegħda jew tkun qed timtedd (pressjoni baxxa minħabba l-pożizzjoni)
- Sfurija tal-ġilda tiegħek jew l-abjad t' għajnejk isir safrani (suffeġra)
- Eritema multiforme (kondizzjoni severa tal-ġilda li tista' taffettwa l-halq u partijiet oħra tal-ġisem, bi dbabar ħomor, ta' spiss bil-hakk, li jibdedw mid-dirgħajn jew is-saqajn), Sindromu ta' Stevens-Johnson (kundizzjoni rari tal-ġilda b'infafet severi u emorraġija fix-xofftejn, l-għajnejn, l-imnieher u partijiet ġenitali)
- Tharrix tal-psorijasi (dbabar ħoxnin ta' ġilda hamranija)
- Kontrazzjonijiet muskolari
- Żamma awrinarja

Effetti sekondarji **rari hafna** (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10,000)

- Nefha fil-kpiepel tal-għajnejn, il-wiċċ, xofftejn, l-ilsien jew il-grizmejn, li jista' jikkaguna diffikultà fit-tehid tan-nifs (anġjoedema), reazzjoni allergika li tiġi f'daqqa li tista' tkun ta' periklu għall-hajja (xokk anafilattiku)
- Ideat fissi, mhux razzjonali (delużjonijiet), aggressjoni
- Falliment abnormali tal-muskoli li jista' jwassal għal problemi fil-kliewi (rabdomijolisi)

Mhux magħruf effetti sekondarji (il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mit-tagħrif disponibbli):

- Psikosi
- Skonfort addominali
- Indigestjoni

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek 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 imnizżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tghin 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 tintlahaqx 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.

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

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadex 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, magnesium stearate, hypromellose, edetate disodium, colloidal silicon dioxide, u indigo carmine aluminium lake (E132). **Kisi tar-rita:** polyvinyl alcohol, titanium dioxide (E171), macrogol 3350, talc u indigo carmine aluminium lake (E132).

Kif jidher Mysimba u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli li jerhu l-mediċina malajr ta' Mysimba huma pilloli tondi ta' lewn blu, bikonvessi intaljati b'"NB-890" fuq naħa 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-Tqeghid fis-Suq

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

Manifattur

Central Pharma Contract Packaging Ltd.
Caxton Road, Bedford, Bedfordshire, MK41 0XZ
Ir-Renju Unit

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

Belgique/België/Belgien

Orexigen Therapeutics Ireland Limited
Tel. 0800-795-10

България

PharmaSwiss EOOD
Тел.: 00 800 21 00 173

Česká republika

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

Danmark

Navamedic AB
Tel. 8025-3432

Deutschland

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Tel. 0800-183-2002

Lietuva

UAB „PharmaSwiss”
Tel. 880 033 407

Luxembourg/Luxemburg

Orexigen Therapeutics Ireland Limited
Tel. 800-2-3603

Magyarország

Valeant Pharma Magyarország Kft.
Tel: 06 8 010 9471

Malta

Orexigen Therapeutics Ireland Limited
Tel. +44 1223771222

Nederland

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

Eesti

PharmaSwiss Eesti OÜ
Tel: 800 0100703

Ελλάδα

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

España

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

France

Orexigen Therapeutics Ireland Limited
Tel. 0800-917765

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Norge

Navamedic AB
Tel. 800-69-888

Österreich

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Tel. 0800-298403

Polska

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

Portugal

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

România

Valeant Pharma SRL
Tel: 0 800 896 562

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Navamedic AB
Puh. 0800-912-717

Sverige

Navamedic AB
Tel. 0200-336-733

United Kingdom

Orexigen Therapeutics Ireland Limited
Tel. 0800-051-6402

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {GGGG. mēnesis}.

Sorsi oħra ta' informazzjoni

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