

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Mysimba 8 mg/90 mg compresse a rilascio prolungato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipienti con effetti noti:

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa a rilascio prolungato.

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

- $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (obesi), o
- $\geq 27 \text{ kg/m}^2 < 30 \text{ kg/m}^2$ (sovrappeso) in presenza di una o più comorbidità correlate al peso (ad es. diabete di tipo 2, dislipidemia o ipertensione controllata)

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

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

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

La dose giornaliera massima raccomandata di Mysimba è due compresse due volte al giorno per una dose totale di 32 mg di naltrexone cloridrato e 360 mg di bupropione cloridrato. La necessità di

continuare il trattamento deve essere valutata dopo 16 settimane (vedere paragrafo 4.1) e rivalutata annualmente. I rischi cardiovascolari di Mysimba in caso di assunzione per oltre un anno non sono stati completamente identificati. Il trattamento con Mysimba deve essere interrotto dopo un anno se i pazienti non hanno mantenuto un calo di almeno il 5% del loro peso corporeo iniziale (vedere paragrafo 4.1). La valutazione annuale deve essere condotta da un operatore sanitario che, insieme al paziente, deve valutare se proseguire il trattamento assicurando che non vi siano cambiamenti sfavorevoli nel rischio cardiovascolare (vedere paragrafo 4.4) e che venga mantenuto il calo di peso corporeo come definito nel presente paragrafo.

Dose dimenticata

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

Popolazioni particolari

Pazienti anziani (età superiore a 65 anni)

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

Pazienti con compromissione renale

Naltrexone/bupropione è controindicato in pazienti con insufficienza renale allo stadio terminale (vedere paragrafo 4.3). Per i pazienti con compromissione renale da moderata a severa, la dose massima giornaliera di naltrexone/bupropione raccomandata è di due compresse, una al mattino e una alla sera (vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 5.2). Si raccomanda che i pazienti con compromissione renale da moderata a severa inizino il trattamento con una compressa al mattino, per la prima settimana di trattamento, e aumentino la dose a una compressa al mattino e una alla sera a partire dalla seconda settimana in poi. Non è necessaria una riduzione della dose in pazienti con compromissione renale lieve. Nei soggetti ad elevato rischio di compromissione renale, in particolare nei pazienti con diabete o nei soggetti anziani, deve essere valutato il tasso stimato di filtrazione glomerulare (eGFR) prima di iniziare la terapia con naltrexone/bupropione.

Pazienti con compromissione epatica

Naltrexone/bupropione è controindicato in pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafo 4.3). Naltrexone/bupropione non è raccomandato in pazienti con compromissione epatica moderata (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Nei pazienti con compromissione epatica lieve, la dose massima giornaliera di naltrexone/bupropione raccomandata è di due compresse (una compressa al mattino e una compressa alla sera) (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Si raccomanda che i pazienti con compromissione epatica lieve inizino il trattamento con una compressa al mattino, per la prima settimana di trattamento, e aumentino la dose a una compressa al mattino e una compressa alla sera a partire dalla seconda settimana in poi. Il grado di compromissione epatica deve essere valutato utilizzando il punteggio Child-Pugh.

Popolazione pediatrica

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

Modo di somministrazione

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

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al(i) principio(i) attivo(i) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

- Pazienti con ipertensione non controllata (vedere paragrafo 4.4).
- Pazienti con un disturbo epilettico in corso o con anamnesi di crisi epilettiche (vedere paragrafo 4.4)
- Pazienti per i quali sia nota una patologia tumorale del sistema nervoso centrale
- Pazienti in stato di astinenza da alcol o benzodiazepina
- Pazienti con anamnesi di disturbo bipolare
- Pazienti in trattamento concomitante con altri medicinali che contengano bupropione o naltrexone
- Pazienti con diagnosi attuale o pregressa di bulimia o anoressia nervosa
- Pazienti in fase di dipendenza da oppioidi compresi farmaci contenenti oppioidi, pazienti trattati con agonisti degli oppioidi usati nella dipendenza da oppioidi (ad es. metadone, buprenorfina) o pazienti in sindrome di astinenza acuta da oppioidi (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).
- Pazienti che ricevono somministrazione concomitante di inibitori della monoamminossidasi (IMAO). Fra l'interruzione del trattamento con IMAO e l'inizio del trattamento con naltrexone/bupropione devono trascorrere almeno 14 giorni (vedere paragrafo 4.5)
- Pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafi 4.2 e 5.2)
- Pazienti con insufficienza renale allo stadio terminale (vedere paragrafi 4.2 e 5.2)

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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

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

Suicidio e comportamento suicida

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

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

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

Crisi epilettiche

Bupropione è associato ad un rischio di crisi epilettiche dose dipendente; 300 mg di bupropione a rilascio prolungato portano ad un'incidenza di crisi epilettica di circa lo 0,1%. Le concentrazioni plasmatiche di bupropione e dei suoi metaboliti in seguito alla somministrazione di una dose singola da 180 mg di bupropione come in naltrexone/bupropione compresse, sono paragonabili alle concentrazioni osservate dopo la somministrazione di una dose singola di bupropione a rilascio prolungato da 150 mg; tuttavia non è stato condotto alcuno studio per determinare le concentrazioni di bupropione e dei suoi metaboliti in seguito a dosi ripetute di compresse di naltrexone/bupropione rispetto alle compresse di bupropione a rilascio prolungato. Poiché non è noto se il rischio di crisi

epilettica con bupropione sia correlato a bupropione o ad un suo metabolita, e non vi sono dati che dimostrino la confrontabilità delle concentrazioni plasmatiche con dosi ripetute, non è certo se la somministrazione a dosi ripetute di naltrexone/bupropione possa essere associata ad un tasso di crisi epilettiche simile a quello osservato con bupropione a rilascio prolungato 300 mg. L'incidenza di crisi epilettica in soggetti che ricevevano naltrexone/bupropione negli studi clinici era circa 0,06% (2/3 239 soggetti) rispetto allo 0,0% (0/1 515 soggetti) nei soggetti che ricevevano placebo. Questa incidenza di crisi epilettica, così come l'incidenza di crisi epilettica nei soggetti che hanno ricevuto naltrexone/bupropione in un ampio studio sugli esiti cardiovascolari (CVOT), non è stata maggiore della frequenza di crisi epilettica con bupropione come agente singolo alle dosi approvate.

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

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

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

Pazienti che assumono oppioidi

I pazienti devono essere avvertiti di evitare l'uso concomitante di oppioidi durante il trattamento con naltrexone/bupropione (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

Naltrexone/bupropione non deve essere somministrato a pazienti attualmente dipendenti dagli oppioidi, compresi medicinali contenenti oppioidi o pazienti trattati con agonisti degli oppioidi usati nella dipendenza da oppioidi (ad es. metadone, buprenorfina) o pazienti in sindrome acuta di astinenza da oppioidi (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

Naltrexone/bupropione può essere usato con cautela dopo che l'uso di oppioidi è stato interrotto per almeno 7-10 giorni al fine di prevenire la precipitazione dei sintomi di astinenza. Quando si sospetta l'uso di oppioidi, può essere eseguito un test per garantire la clearance del farmaco oppioide prima di iniziare il trattamento con naltrexone/bupropione. Se dopo l'inizio del trattamento è necessaria la terapia con oppioidi, il trattamento con naltrexone/bupropione deve essere interrotto. Sono state osservate serie reazioni potenzialmente pericolose per la vita, come crisi epilettica e sindrome da serotonina dopo la somministrazione concomitante di naltrexone/bupropione e oppioidi. È stata segnalata un'insufficiente analgesia da oppioidi intra/post-operatoria durante il trattamento con naltrexone/bupropione.

Nei pazienti che necessitano di un trattamento intermittente con oppioidi (ad es., a causa di una procedura chirurgica), la terapia con naltrexone/bupropione deve essere interrotta almeno 3 giorni prima e la dose di oppioide non deve essere aumentata sopra la dose standard. Durante gli studi clinici con naltrexone/bupropione, è stato escluso l'uso concomitante di oppioide o di medicinali simil-oppioide, compresi gli analgesici o sedativi della tosse. Tuttavia, circa il 12% dei soggetti ha assunto contemporaneamente un oppioide o medicinale simil-oppioide mentre era arruolato negli studi clinici su naltrexone/bupropione. La maggior parte di tali soggetti ha continuato il trattamento in studio senza interrompere la dose di naltrexone/bupropione e senza apparenti conseguenze.

Il blocco del recettore oppioide da parte di naltrexone/bupropione non deve essere compensato mediante la somministrazione di grandi quantità di oppioidi esogeni perché può portare a sovradosaggio fatale o a intossicazione da oppioidi che mette in pericolo la vita (ad es. arresto respiratorio, collasso circolatorio).

Dopo l'interruzione del trattamento con naltrexone/bupropione, i pazienti possono essere più sensibili agli oppioidi a causa di una minore tolleranza, pertanto potrebbero essere necessarie dosi inferiori.

Reazioni allergiche

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

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

Reazioni cutanee avverse severe (*severe cutaneous adverse reactions*, SCARs)

Sono state segnalate, in associazione al trattamento con naltrexone/bupropione, reazioni cutanee avverse severe (SCARs) come la sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e la pustolosi esantematica acuta generalizzata (*severe cutaneous adverse reactions pustolosis*, AGEP), che possono essere pericolose per la vita o fatali.

I pazienti devono essere informati dei segni e dei sintomi e attentamente monitorati per le reazioni cutanee. Se compaiono segni e sintomi indicativi di tali reazioni, naltrexone/bupropione deve essere sospeso immediatamente e deve essere preso in considerazione un trattamento alternativo (se appropriato). Se con l'uso di naltrexone/bupropione il paziente ha sviluppato una reazione grave come SJS o AGEP, il trattamento non deve essere ripreso in questo paziente in nessun caso.

Aumento della pressione arteriosa

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

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

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

Malattia cardiovascolare

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

Sindrome di Brugada

Bupropione può slatentizzare la sindrome di Brugada, una patologia ereditaria rara del canale cardiaco del sodio che presenta modificazioni caratteristiche dell'ECG (blocco di branca destra e sopraslivellamento del tratto ST nelle derivazioni precordiali destre), che possono portare ad arresto cardiaco o morte improvvisa. È consigliata cautela nei pazienti con sindrome di Brugada o una storia familiare di arresto cardiaco o morte improvvisa.

Epatotossicità

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

Pazienti anziani

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

Compromissione renale

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

Compromissione epatica

Naltrexone/bupropione non è stato valutato ampiamente in soggetti con compromissione epatica. Naltrexone/bupropione è controindicato in pazienti con compromissione epatica severa e non è raccomandato in pazienti con compromissione epatica moderata (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 5.2). Nei pazienti con compromissione epatica lieve, la dose massima giornaliera di naltrexone/bupropione raccomandata deve essere ridotta, poiché questi pazienti possono presentare maggiori concentrazioni di farmaco, le quali possono causare un aumento delle reazioni avverse al farmaco (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Sindrome da serotonina

Dopo la commercializzazione sono stati segnalati casi di sindrome da serotonina, una condizione potenzialmente pericolosa per la vita, quando naltrexone/bupropione è stato co-somministrato con un agente serotonergico, come gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), gli inibitori della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina (SNRI) e gli oppioidi (ad es., tramadolo, metadone) (vedere paragrafi 4.5 e 4.8). Se il trattamento concomitante con altri agenti serotonergici è clinicamente giustificato, si raccomanda un'attenta osservazione del paziente, soprattutto all'inizio del trattamento e agli incrementi di dose.

La sindrome da serotonina può includere alterazioni dello stato mentale (ad es. agitazione, allucinazioni, coma), instabilità autonoma (ad es. tachicardia, pressione arteriosa instabile, ipertermia), anomalie neuromuscolari (ad es. iperreflessia, incoordinazione, rigidità) e/o sintomi gastrointestinali (ad es. nausea, vomito, diarrea). Se si sospetta la sindrome da serotonina, si deve considerare l'interruzione della terapia.

Sintomi neuropsichiatrici e attivazione della mania

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

Sono stati segnalati attacchi di panico, in particolare in pazienti con anamnesi di disturbi psichiatrici, con naltrexone/bupropione. I casi si sono verificati principalmente durante la fase iniziale di titolazione e in seguito a modifiche del dosaggio. Naltrexone/bupropione deve essere usato con cautela in pazienti con anamnesi di disturbi psichiatrici.

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

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

L'assunzione di naltrexone/bupropione è stata associata a sonnolenza e casi di perdita di coscienza, talvolta causati da crisi convulsiva. Ai pazienti deve essere indicato di fare attenzione a guidare veicoli o utilizzare macchinari durante il trattamento con naltrexone/bupropione, soprattutto all'inizio del trattamento o nella fase di titolazione. Ai pazienti che presentano capogiro, sonnolenza, perdita di coscienza o crisi epilettica deve essere raccomandato di evitare di guidare veicoli o azionare macchinari fino alla scomparsa di tali reazioni avverse. In alternativa, si può considerare l'interruzione del trattamento (vedere paragrafi 4.7 e 4.8).

Lattosio

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

Materiali educazionali

Tutti i medici che intendono prescrivere Mysimba devono assicurarsi di aver ricevuto e di avere familiarità con il materiale educativo a loro destinato. I medici devono spiegare e discutere con il paziente i benefici e i rischi della terapia con Mysimba, come indicato nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) e nella guida per il medico prescrittore (Lista di controllo per il medico prescrittore).

Si deve raccomandare ai pazienti di portare sempre con sé la scheda per il paziente, che viene fornita con ogni confezione di Mysimba.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Inibitori della monoaminossidasi (IMAO)

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

Oppioidi

Naltrexone/bupropione è controindicato in pazienti al momento dipendenti dagli oppioidi compresi farmaci contenenti oppioidi, pazienti trattati con agonisti degli oppioidi (ad es. metadone, buprenorfina) o in pazienti con astinenza acuta da oppioidi (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). A causa dell'effetto antagonistico di naltrexone sul recettore oppioide, i pazienti che assumono naltrexone/bupropione possono non beneficiare completamente dal trattamento con medicinali contenenti oppioidi come medicinali per tosse e raffreddore, antidiarroeici e analgesici oppioidi.

Farmaci metabolizzati dagli enzimi del citocromo P450 (CYP)

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

Substrati CYP2D6

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

La co-somministrazione di bupropione con medicinali metabolizzati dall'isoenzima CYP2D6, compresi alcuni antidepressivi (SSRI e molti antidepressivi triciclici ad es. desipramina, imipramina, paroxetina), antipsicotici (ad es. aloperidolo, risperidone e tioridazina), beta-bloccanti (ad es. metoprololo), e antiaritmici di Tipo 1C (ad es. propafenone, flecainide) deve essere gestita con cautela e deve essere iniziata alla dose più bassa dell'intervallo posologico del medicinale concomitante. Sebbene il citalopram non sia metabolizzato prevalentemente dall'isoenzima CYP2D6, in uno studio bupropione ha determinato l'aumento della C_{max} e della AUC del citalopram rispettivamente del 30% e del 40%.

Dopo la commercializzazione sono stati segnalati casi di sindrome da serotonina, una condizione potenzialmente pericolosa per la vita, quando naltrexone/bupropione è stato co-somministrato con un agente serotoninergico, come gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), gli inibitori della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina (SNRI) e gli oppioidi (ad es., tramadolo, metadone) (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Medicinali che richiedono l'attivazione metabolica da parte del CYP2D6 per essere efficaci (ad es. tamoxifene) possono avere un'efficacia ridotta quando somministrati insieme con inibitori del CYP2D6 come ad es. bupropione. Se naltrexone/bupropione viene aggiunto al regime di trattamento di un paziente che sta già assumendo un medicinale metabolizzato dal CYP2D6, deve essere considerata la necessità di diminuire la dose del medicinale originale, in particolare per quei medicinali concomitanti con un indice terapeutico stretto. Quando possibile, deve essere presa in considerazione l'opzione del monitoraggio terapeutico del farmaco per i medicinali con un indice terapeutico stretto, quali gli antidepressivi triciclici.

Induttori, inibitori e substrati del CYP2B6

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

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

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

Substrati dell'OCT2

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

Altre interazioni

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

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

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

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

La somministrazione di naltrexone/bupropione in pazienti che assumono contemporaneamente levodopa o amantadina deve essere effettuata con cautela. Dati clinici limitati suggeriscono una

incidenza più alta di reazioni avverse (ad es. nausea, vomito e reazioni avverse neuropsichiatriche - vedere paragrafo 4.8) in pazienti che ricevono bupropione insieme a levodopa o amantadina.

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

La somministrazione concomitante di naltrexone/bupropione con digossina può ridurre i livelli plasmatici di digossina. Monitorare i livelli plasmatici di digossina nei pazienti trattati in concomitanza con naltrexone/bupropione e digossina. I medici devono essere consapevoli che i livelli di digossina possono aumentare con la sospensione di naltrexone/bupropione e che è necessario monitorare i pazienti per eventuali tossicità della digossina.

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

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

Allattamento

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

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

Fertilità

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

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

Naltrexone/bupropione altera la capacità di guidare o di utilizzare macchinari. Quando si guidano veicoli o si usano macchinari, è necessario considerare la possibilità che si verifichino capogiri, sonnolenza, perdita di coscienza e crisi convulsiva durante il trattamento.

I pazienti devono essere avvertiti di usare cautela nel guidare veicoli o azionare macchinari pericolosi nel caso in cui naltrexone/bupropione possa alterare la loro capacità di svolgere tali attività (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Negli studi clinici, il 23,8% dei soggetti che hanno ricevuto naltrexone/bupropione e l'11,9% dei soggetti che hanno ricevuto placebo hanno interrotto il trattamento a causa di una reazione avversa. Le reazioni avverse più frequenti per naltrexone/bupropione sono nausea (molto comune), stipsi (molto comune), vomito (molto comune), capogiro (comune) e bocca secca (comune). Le reazioni avverse più frequenti che hanno portato all'interruzione di naltrexone/bupropione sono state nausea (molto comune), cefalea (molto comune), capogiro (comune) e vomito (molto comune).

Tabella delle reazioni avverse

Il profilo di sicurezza di naltrexone/bupropione (NB) riassunto nella Tabella 1 di seguito si basa su studi clinici condotti con l'associazione a dose fissa (reazioni avverse con un'incidenza di almeno lo 0,1% e doppia rispetto al placebo) e/o su fonti di dati successivi alla commercializzazione. L'elenco dei termini nella Tabella 2 fornisce informazioni sulle reazioni avverse dei componenti singoli naltrexone (N) e bupropione (B) identificati nei loro rispettivi riassunti delle caratteristiche del prodotto approvati per diverse indicazioni.

Le frequenze degli eventi avversi sono classificate secondo la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); molto raro ($< 1/10\,000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1. Reazioni avverse riportate in soggetti che hanno assunto naltrexone/bupropione in associazione a dose fissa

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
Patologie del sistema emolinfopoietico	Raro	Ematocrito diminuito Conta linfocitaria diminuita
	Non nota	Linfoadenopatia
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	Ipersensibilità Orticaria
	Raro	Angioedema
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Raro	Disidratazione
Disturbi psichiatrici	Comune	Ansia Insonnia
	Non comune	Sogni anormali Agitazione Sbalzi di umore Nervosismo Tensione Dissociazione (sentirsi stralunato)
	Raro	Allucinazioni
	Non nota	Attacco di panico

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
	Non nota	Disturbi affettivi Aggressione Stato confusionale Idee deliranti Depressione Disorientamento Alterazione dell'attenzione Ostilità Perdita della libido Incubi Paranoia Disturbo psicotico Idea suicida* Tentato suicidio Comportamento suicida
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Cefalea
	Comune	Capogiro Tremore Disgeusia Letargia Sonnolenza
	Non comune	Tremore intenzionale Disturbo dell'equilibrio Amnesia
	Raro	Perdita di coscienza Parestesia Presincope Crisi epilettiche ** Sincope
	Non nota	Distonia Compromissione della memoria Parkinsonismo Irrequietezza Sindrome da serotonina****
Patologie dell'occhio	Non nota	Irritazione oculare Dolore oculare o astenopia Tumefazione degli occhi Lacrimazione aumentata Fotofobia Visione offuscata
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Comune	Tinnito Vertigine
	Non comune	Cinetosi
	Non nota	Fastidio auricolare Dolore all'orecchio
Patologie cardiache	Comune	Palpitazioni Frequenza cardiaca aumentata
	Non comune	Tachicardia
Patologie vascolari	Comune	Vampate di calore Ipertensione***** Pressione arteriosa aumentata
	Non nota	Fluttuazione pressoria

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non nota	Tosse Disfonia Dispnea Congestione nasale Fastidio nasale Dolore orofaringeo Rinorrea Patologia sinusale Starnuti Sbadigli
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Nausea Stipsi Vomito
	Comune	Bocca secca Dolore addominale superiore Dolore addominale
	Non comune	Fastidio addominale Dispepsia Eruttazione
	Raro	Ematochezia Ernia Gonfiore alle labbra Dolore addominale inferiore Carie dentali*** Mal di denti***
	Non nota	Diarrea Flatulenza Emorroidi Ulcera
Patologie epatobiliari	Non comune	Colecistite ALT aumentata AST aumentata Enzima epatico aumentato
	Raro	Danno epatico da farmaci
	Non nota	Epatite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Iperidrosi Prurito Alopecia Eruzione cutanea
	Non nota	Acne Eritema multiforme e sindrome di Stevens Johnson Lupus eritematoso cutaneo Sindrome da lupus eritematoso sistemico aggravata Pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Raro	Dolore alla mandibola/mascella
	Non nota	Artralgia Dolore inguinale Mialgia Rabdomiolisi
Patologie renali e urinarie	Non comune	Creatinina ematica aumentata
	Raro	Urgenza della minzione

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
	Non nota	Disuria Pollachiuria Frequenza e/o ritenzione urinaria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Non comune	Disfunzione erettile
	Raro	Mestruazione irregolare Emorragia vaginale Secchezza vulvovaginale
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Stanchezza Sensazione di agitazione Irritabilità
	Non comune	Astenia Sensazione di anormalità Sensazione di calore Appetito aumentato Sete
	Raro	Dolore toracico Sensazione di freddo alle estremità Piressia
	Non nota	Brividi Energia aumentata

* Sono stati segnalati casi di idea suicida e comportamento suicida durante la terapia con NB (vedere paragrafo 4.4).

** L'incidenza di crisi epilettica è circa dello 0,1% (1/1 000). I tipi di crisi epilettica più comuni sono quelle generalizzate tonico-cloniche, una tipologia che può dar luogo in alcuni casi a confusione o deficit nella memoria successivi all'attacco (vedere paragrafo 4.4).

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

**** La sindrome da serotonina può verificarsi come conseguenza di un'interazione tra bupropione e un medicinale serotonergico (ad es., gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), gli inibitori della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina (SNRI) e gli oppioidi (vedere paragrafi 4.4. e 4.5))

***** Dopo la commercializzazione sono stati segnalati casi di crisi ipertensive durante la fase iniziale di titolazione.

Dal momento che NB è una associazione fissa di due componenti attivi, oltre ai termini elencati nella Tabella 1 possono potenzialmente verificarsi ulteriori reazioni avverse osservate con uno dei principi attivi. Gli ulteriori effetti indesiderati che si possono verificare con uno dei singoli componenti (bupropione o naltrexone), quando utilizzati per indicazioni diverse dall'obesità, sono riassunti nella Tabella 2.

Tabella 2. Reazioni avverse ai singoli componenti naltrexone e bupropione identificate nei rispettivi RCP approvati.

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
Infezioni ed infestazioni	Non comune	Herpes orale (N) Tinea pedis (N)
Patologie del sistema emolinfopoietico	Non comune	Porpora trombocitopenica idiopatica (N)
Disturbi del sistema immunitario	Molto raro	Reazioni di ipersensibilità più severe, tra cui angioedema, dispnea/ broncospasmo e shock anafilattico. Sono stati segnalati anche artralgia, mialgia e febbre in associazione con eruzione cutanea e altri sintomi indicativi di ipersensibilità ritardata. Tali

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
		sintomi possono essere assimilati alla cosiddetta malattia da siero. (B)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Appetito ridotto (N)
	Non comune	Anoressia (B) Alterazioni della glicemia (B)
Disturbi psichiatrici	Comune	Disturbo della concentrazione (B)
	Non comune	Idee deliranti (B) Depersonalizzazione (B) Disturbo della libido (N) Ideazione paranoica (B)
Patologie del sistema nervoso	Non comune	Atassia (B) Incoordinazione (B),
Patologie dell'occhio	Non comune	Disturbo visivo (B)
Patologie cardiache	Comune	Variazione dell'elettrocardiogramma (N)
Patologie vascolari	Non comune	Ipotensione posturale (B) Vasodilatazione (B)
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non comune	Espettorato aumentato (N)
Patologie gastrointestinali	Comune	Disturbi del gusto (B)
Patologie epatobiliari	Non comune	Bilirubina ematica aumentata(N) Itterizia (B)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Esacerbazione di psoriasi (B) Seborrea (N)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Non comune	Contrazione (B)
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Comune	Eiaculazione ritardata (N)
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Non comune	Guadagno ponderale (N)

Descrizione di effetti indesiderati selezionati

Crisi epilettiche

L'incidenza delle crisi epilettiche durante il programma clinico con naltrexone/bupropione è stata dello 0,06% (2/3 239 soggetti). Tra il gruppo di soggetti trattati con naltrexone/bupropione, entrambi i casi di crisi epilettiche sono stati considerati gravi ed hanno portato all'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.4). Non vi sono stati casi di crisi epilettiche nel gruppo placebo.

Reazioni avverse gastrointestinali

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

naltrexone/bupropione (0,7%), placebo (0,3%)). Nessun evento di nausea, stipsi o vomito è stato considerato grave.

Altre reazioni avverse frequenti

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

Pazienti anziani

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

Diabete di tipo 2

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

Compromissione renale

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Esperienza di sovradosaggio nell'uomo

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

Bupropione

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

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

Naltrexone

L'esperienza clinica con il sovradosaggio da naltrexone in monoterapia nell'uomo è limitata. In uno studio, i soggetti hanno ricevuto 800 mg di naltrexone cloridrato al giorno (equivalente a 25 volte la dose giornaliera raccomandata di naltrexone/bupropione) fino ad 1 settimana non mostrando alcuna evidenza di tossicità.

Trattamento del sovradosaggio

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

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

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: preparati antiobesità esclusi i prodotti per la dieta, prodotti antiobesità con azione a livello centrale,
Codice ATC: A08AA62.

Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici

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

Nel nucleo arcuato dell'ipotalamo, bupropione stimola i neuroni pro-opiomelanocortina (POMC) che rilasciano l'ormone che stimola l'alfa-melanocita (α -MSH), che di conseguenza si lega e stimola i recettori 4 della melanocortina (MC4-R). Quando l' α -MSH è rilasciato, i neuroni POMC rilasciano

simultaneamente la β -endorfina, un agonista endogeno dei recettori μ -oppioidi. Il legame della β -endorfina ai recettori μ -oppioidi sui neuroni POMC media un feedback negativo sui neuroni POMC portando ad una diminuzione del rilascio di α -MSH. Il blocco di questo feedback negativo con naltrexone, si ritiene che possa facilitare una attivazione più potente e duratura dei neuroni POMC, amplificando quindi gli effetti di bupropione sul bilancio energetico. I dati preclinici suggeriscono che naltrexone e bupropione possano avere effetti più che additivi in questa regione tali da ridurre l'assunzione di cibo quando somministrati insieme.

Efficacia e sicurezza clinica

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

Effetto sulla perdita di peso e mantenimento del peso

Sono stati condotti quattro studi sull'obesità, multicentrici, in doppio cieco, controllati con placebo, di Fase 3 (NB301, NB302, NB303 e NB304) per valutare l'effetto di naltrexone/bupropione in associazione a modifiche dello stile di vita in 4 536 soggetti randomizzati a naltrexone/bupropione o placebo. Il trattamento è stato iniziato con un periodo di incremento della dose. Tre di questi studi (NB301, NB302 e NB304) hanno definito l'endpoint primario a 56 settimane, e 1 studio (NB303) ha definito l'endpoint primario a 28 settimane, ma è continuato per 56 settimane. Gli studi NB301, NB303, e NB304 includevano istruzioni periodiche da parte dei centri dello studio per ridurre l'assunzione calorica ed aumentare l'attività fisica, mentre lo studio NB302 includeva un programma intensivo di cambiamento comportamentale che consisteva in 28 sessioni di counseling di gruppo nel corso di 56 settimane, insieme a un rigoroso regime dietetico e di esercizio. Lo studio NB304 ha valutato i soggetti con diabete di tipo 2 che non raggiungevano l'obiettivo glicemico di HbA_{1c} < 7% (53 mmol/mol) con agenti antidiabetici orali o solo con dieta ed esercizio. Lo studio NB303 comprendeva una ri-randomizzazione in cieco e l'aggiunta, alla settimana 28 di una dose più alta di naltrexone (naltrexone cloridrato 48 mg / bupropione cloridrato 360 mg) per metà della coorte di soggetti nel braccio di trattamento attivo che non rispondevano in modo adeguato al trattamento e, come tale, l'endpoint primario che confrontava il cambiamento di peso con 32 mg di naltrexone cloridrato / 360 mg di bupropione cloridrato rispetto al placebo, è stato valutato alla settimana 28.

Nella popolazione complessiva di 4 536 soggetti negli studi di Fase 3 con naltrexone/bupropione, il 25% soffriva di ipertensione, il 33% aveva livelli di glucosio a digiuno ≥ 100 mg/dL (5.6 mmol/L) al basale, il 54% presentava dislipidemia all'ingresso nello studio e l'11% soffriva di diabete di tipo 2.

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

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

Nello studio NB302 naltrexone/bupropione è stato anche valutato in associazione con counseling intensivo per modificare il comportamento. Proporzionalmente, vi è stata una maggiore perdita di peso media dal basale per il trattamento con naltrexone/bupropione (-8,1%) rispetto allo studio NB301 (5,4%) alla settimana 56 e per il placebo (-4,9%) rispetto allo studio NB301 (-1,3%).

Gli effetti del trattamento osservati nei soggetti obesi e sovrappeso con diabete mellito di tipo 2 (Studio NB304) erano un po' meno pronunciati di quelli osservati in altri studi di Fase 3. Naltrexone/bupropione (-3,7%) era significativamente ($p < 0,001$) più efficace del placebo (1.7%) in questa popolazione.

Tabella 3. Perdita di peso media (% di Cambiamento) dal basale alla settimana 56 negli studi con naltrexone/bupropione (NB) di fase 3 NB-301, NB-302, e NB-304 e dal basale alla settimana 28 nello studio di fase 3 NB-303

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

IC, intervallo di confidenza; LS minimi quadrati.

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

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

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

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

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

Le percentuali di soggetti con perdita di peso dal basale $\geq 5\%$ o $\geq 10\%$ erano superiori con naltrexone/bupropione rispetto al placebo in tutti e quattro gli studi di Fase 3 sull'obesità (Tabella 4).

Tabella 4. Percentuale (%) di soggetti che ha perso $\geq 5\%$ e $\geq 10\%$ del peso dal basale alla settimana 56 negli studi di fase 3 NB 301, NB 302 e NB-304 e dal basale alla settimana 28 nello studio di fase 3 NB 303

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

⁺ Con osservazione al basale portata a termine (BOCF)

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

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

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

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

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

Effetto sui parametri cardiovascolari e metabolici

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

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

Dopo 56 settimane di trattamento in soggetti con diabete di tipo 2 (NB-304), naltrexone/bupropione ha mostrato miglioramenti nei parametri di controllo glicemico rispetto al placebo (Tabella 4). È stato osservato un miglioramento della HbA1c maggiore rispetto al placebo nella prima misurazione post-

basale (settimana 16, $p < 0,001$). Il cambiamento medio di HbA1c dal basale alla settimana 56 era -0,63% per i soggetti trattati con naltrexone/bupropione rispetto ai soggetti trattati con placebo -0,14% ($p < 0,001$). Nei soggetti con HbA1c basale $> 8\%$ (64 mmol/mol), i cambiamenti di HbA1c all'endpoint erano rispettivamente -1,1% e -0,5% per naltrexone/bupropione rispetto al placebo. Sono stati osservati miglioramenti per il glucosio a digiuno, l'insulina a digiuno, HOMA-IR e la percentuale di soggetti che richiedevano i medicinali di emergenza per il diabete nei soggetti trattati con naltrexone/bupropione rispetto placebo.

Tabella 5. Cambiamenti nei parametri cardiovascolari e metabolici dal basale alla settimana 56 negli studi di fase 3 NB-301, NB-302 e NB-304 e dal basale alla settimana 28 nello studio di fase 3 NB-303

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

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

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

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

Effetto sulla composizione corporea

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

maggior parte della perdita di peso era attribuibile alla riduzione del tessuto adiposo, compreso il tessuto viscerale adiposo.

Popolazione pediatrica

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

Assorbimento

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

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

Effetto del cibo

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

Distribuzione

Il volume di distribuzione medio allo steady state di naltrexone e bupropione orale somministrato come naltrexone/bupropione, V_{ss}/F , era 5 697 litri e 880 litri, rispettivamente. Il legame alle proteine plasmatiche non è alto per naltrexone (21%) o bupropione (84%), indicando un basso potenziale di interazione tra farmaci mediante spiazzamento.

Biotrasformazione ed eliminazione

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

Naltrexone

Il principale metabolita di naltrexone è 6-beta-naltrexolo. Sebbene meno potente di naltrexone, 6-beta-naltrexolo è eliminato più lentamente e pertanto circola a concentrazioni molto più alte di naltrexone. Naltrexone e 6-beta-naltrexolo non sono metabolizzati dagli enzimi del citocromo P450 e studi *in vitro* indicano che l'inibizione o l'induzione di importanti isoenzimi non è probabile. Naltrexone è metabolizzato principalmente a 6-beta-naltrexolo dalle diidrodiol deidrogenasi (DD1, DD2 e DD4). Le altre principali vie metaboliche sono la formazione dei metaboliti 2-idrossi-3-O-metil naltrexone e 2-idrossi-3-O-metil-6-betanaltrexolo, che si ritengono mediate dalle catecol-O-metil transferasi (COMT), e la glucuronidazione, che si ritiene mediata da UGT1A1 e UGT2B7.

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

Bupropione

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

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

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

Accumulo

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

Popolazioni particolari

Genere ed etnia

L'analisi raggruppata dei dati di naltrexone/bupropione non ha rivelato alcuna differenza importante correlata al genere o all'etnia nei parametri farmacocinetici di bupropione o naltrexone. Tuttavia, sono stati esaminati in numero significativo solo soggetti Caucasici e Neri. Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio sulla base del genere o dell'etnia.

Anziani

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

Fumatori

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

Compromissione epatica

È stato condotto uno studio sulla farmacocinetica a dose singola con naltrexone/bupropione in pazienti con compromissione epatica. I risultati di questo studio hanno mostrato che in pazienti con compromissione epatica lieve (punteggi Child-Pugh di 5-6 [classe A]), vi era un modesto incremento di concentrazioni di naltrexone, ma le concentrazioni di bupropione e della maggior parte degli altri metaboliti erano per lo più comparabili e non superiori al doppio di quelle dei pazienti con funzione epatica normale. In pazienti con compromissione epatica moderata (punteggi Child-Pugh di 7-9 [classe B]) e severa (punteggi Child-Pugh pari a o maggiori di 10 [classe C]), sono stati osservati incrementi della concentrazione massima di naltrexone di circa 6 e 30 volte per i pazienti con compromissione moderata e severa, rispettivamente, mentre gli incrementi di bupropione erano di circa 2 volte per entrambi i gruppi. Incrementi di circa 2 e 4 volte per l'area sotto la curva sono stati osservati per bupropione in pazienti con compromissione moderata e severa, rispettivamente.

Non vi sono state variazioni consistenti nei metaboliti di naltrexone o bupropione correlate alle variazioni dei gradi di compromissione epatica. Naltrexone/bupropione è controindicato in pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafo 4.3) e non è raccomandato in pazienti con compromissione epatica moderata (vedere paragrafo 4.4). In pazienti con compromissione epatica lieve la dose giornaliera massima raccomandata di naltrexone/bupropione deve essere ridotta (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione renale

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

Tossicità riproduttiva

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

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

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

Genotossicità

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

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

Film di rivestimento:

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

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

30 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30 °C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PCTFE/PVC/Alluminio.

Formato della confezione: 28, 112 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Orexigen Therapeutics Ireland Limited
9-10 Fenian Street,
Dublino 2,
D02 RX24
Irlanda

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

EU/1/14/988/001-002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 26 marzo 2015

Data del rinnovo più recente: 16 gennaio 2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

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

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

MIAS Pharma Ltd
Suite 1 Stafford House, Strand Road, Portmarnock, Co. Dublin,
Irlanda

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica

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

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

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'Articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, e pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

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

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

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RPM approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

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

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Il MAH (Marketing Authorisation Holder) assicurerà che in ciascuno stato membro in cui è commercializzato Mysimba, tutti i professionisti sanitari che si prevede possano prescrivere Mysimba, ricevano una guida per il prescrivente e che tutti i pazienti trattati con Mysimba ricevano una scheda per il paziente. Prima del lancio di Mysimba in ciascuno stato membro, il MAH deve concordare il contenuto e il formato della guida per il prescrivente con l'autorità nazionale competente.

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

- un promemoria delle indicazioni e la necessità di interrompere il trattamento se vi sono dubbi sulla sicurezza e la tollerabilità del trattamento in corso, o se dopo 16 settimane i pazienti hanno perso meno del 5% del loro peso corporeo iniziale o se, durante la valutazione annuale, i pazienti non hanno mantenuto un calo di almeno il 5% del peso corporeo iniziale;

- promemoria delle controindicazioni, avvertenze e precauzioni ed anche delle caratteristiche del paziente che lo rendono a maggior rischio di reazioni avverse a Mysimba, per aiutarlo ad effettuare una selezione appropriata dei pazienti.

La scheda per il paziente deve contenere i seguenti punti chiave:

- informare gli operatori sanitari che si sta usando Mysimba in caso di intervento chirurgico. Mysimba può bloccare l'effetto degli oppioidi che possono essere usati dopo l'intervento chirurgico come parte dell'anestesia o del trattamento del dolore;
 - il medico può consigliare di interrompere l'assunzione di Mysimba almeno 3 giorni prima dell'intervento chirurgico;
 - portare sempre con sé la scheda del paziente;
 - leggere sempre attentamente il foglio illustrativo.
- **Obbligo di condurre misure post-autorizzative**

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

Descrizione	Termine
<p><i>Studio interventistico PASS (studio post-autorizzativo di sicurezza):</i></p> <p>Per caratterizzare ulteriormente la sicurezza cardiovascolare a lungo termine, incluso il verificarsi di eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE) correlati a naltrexone cloridrato a rilascio prolungato (RP) in associazione con bupropione cloridrato RP nel trattamento dei pazienti obesi o in sovrappeso, il MAH deve inviare i risultati dello studio prospettico, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo CVOT-3 – INFORMUS.</p>	<p>Presentazione del rapporto finale dello studio entro il 31 dicembre 2028</p>

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA ESTERNA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

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

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

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

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Leggere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

28 compresse a rilascio prolungato
112 compresse a rilascio prolungato

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

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

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

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

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

Orexigen Therapeutics Ireland Limited
9-10 Fenian Street,
Dublino 2,
D02 RX24
Irlanda

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

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

mysimba
8 mg/90 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP
--

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
--

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

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

Orexigen

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

SCHEMA PER IL PAZIENTE

SCHEMA PER IL PAZIENTE**Mysimba**

compresse a rilascio prolungato

naltrexone cloridrato/bupropione cloridrato

- informare gli operatori sanitari che si sta usando Mysimba in caso di intervento chirurgico. Mysimba può bloccare l'effetto degli oppioidi che possono essere usati durante e dopo l'intervento chirurgico come parte dell'anestesia o del trattamento del dolore;
- il medico può consigliare di interrompere l'assunzione di Mysimba almeno 3 giorni prima dell'intervento chirurgico;
- portare sempre con sé la scheda del paziente;
- leggere sempre attentamente il foglio illustrativo.

Compilare questo paragrafo o chiedere al medico di farlo

Nome e cognome:

Nome e cognome del medico:

Numero di telefono del medico:

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

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

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

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

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

Contenuto di questo foglio

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

1. Che cos'è Mysimba e a cosa serve

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

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

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

Mysimba può essere interrotto dal medico dopo 16 settimane se non ha perso almeno il 5 % del suo peso iniziale. Il medico può anche raccomandare di interrompere il trattamento se non ha mantenuto la perdita di almeno il 5 % del suo peso corporeo iniziale dopo 1 anno di trattamento o se vi sono preoccupazioni riguardanti l'aumento della pressione sanguigna, o altri dubbi sulla sicurezza e la tollerabilità di questo medicinale.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Mysimba

Non prenda Mysimba:

- se è allergico a naltrexone, bupropione o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6);
- se ha la pressione sanguigna eccessivamente alta (ipertensione) che non è controllata con l'uso di un medicinale;
- se ha una malattia che le provoca crisi epilettiche o se ha avuto crisi epilettiche in passato;
- se ha un tumore al cervello;
- se è normalmente un forte consumatore di sostanze alcoliche e ha appena smesso di bere o ha intenzione di smettere mentre assume Mysimba;
- se ha recentemente interrotto l'assunzione di sedativi o medicinali per il trattamento dell'ansia (soprattutto benzodiazepine) o se ha intenzione di interromperli mentre sta prendendo Mysimba;
- se soffre o ha sofferto di disturbo bipolare (cambiamenti estremi di umore);
- se sta usando qualsiasi altro medicinale che contiene bupropione o naltrexone;
- se soffre di un disturbo dell'alimentazione o ne ha sofferto in passato (ad es. bulimia o anoressia nervosa);
- se è al momento dipendente da oppioidi o sta assumendo oppioidi per il trattamento della dipendenza (ad es. metadone o buprenorfina), o se sta attraversando una fase acuta di astinenza (crisi di astinenza);
- se sta assumendo medicinali per la depressione o la malattia di Parkinson detti inibitori della monoaminossidasi (IMAO) o li ha presi negli ultimi 14 giorni;
- se ha una grave malattia del fegato;
- se ha una malattia renale allo stadio finale.

Avvertenze e precauzioni

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

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

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

Crisi epilettiche

È stato dimostrato che Mysimba provoca crisi epilettiche in 1 paziente su 1 000 (vedere anche paragrafo 4). Deve informare il medico prima di prendere questo medicinale:

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

Se ha una crisi epilettica deve interrompere l'assunzione di Mysimba e contattare immediatamente il medico.

Reazioni di ipersensibilità

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

Sono state segnalate, in associazione al trattamento con Mysimba, reazioni cutanee gravi tra cui sindrome di Stevens-Johnson e pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP). Se nota uno qualsiasi dei sintomi correlati a queste reazioni cutanee gravi descritte nel paragrafo 4, interrompa l'uso di Mysimba e si rivolga immediatamente al medico.

Deve informare il medico soprattutto se:

- soffre di **pressione sanguigna alta** prima di prendere Mysimba, poiché può peggiorare. Le verranno misurate la pressione sanguigna e la frequenza cardiaca prima di iniziare a prendere Mysimba e durante l'assunzione. Se la pressione sanguigna o la frequenza cardiaca aumentano in modo significativo, può dover interrompere l'assunzione di Mysimba;
- se ha una **malattia delle arterie coronarie** non controllata (una malattia cardiaca provocata da uno scarso flusso di sangue nei vasi del cuore) con sintomi quali angina (caratterizzata da dolore al torace) o se avuto un attacco cardiaco recente;
- se ha già, oppure ha avuto, una malattia che colpisce la circolazione del sangue nel cervello (**malattia cerebrovascolare**);
- se soffre di qualsiasi **problema al fegato** prima di iniziare Mysimba;
- se soffre di qualsiasi **problema ai reni** prima di iniziare Mysimba;
- se ha sofferto in passato di **mania** (sentirsi esaltato o sovraccitato, con conseguente comportamento anomalo);
- se sta assumendo medicinali per la **depressione**, l'uso di questi medicinali insieme a Mysimba può portare alla sindrome da serotonina, una condizione potenzialmente pericolosa per la vita (vedere "Altri medicinali e Mysimba" in questo paragrafo e al paragrafo 4).

Sindrome di Brugada

- se ha una condizione denominata sindrome di Brugada (una sindrome ereditaria rara che influisce sul ritmo cardiaco) o se in famiglia vi sono stati casi di arresto cardiaco o morte improvvisa.

Anziani

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

Bambini ed adolescenti

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

Altri medicinali e Mysimba

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

Non prenda Mysimba con:

- **inibitori della monoaminossidasi** (medicinali per il trattamento della depressione o della malattia di Parkinson) quali fenelzina, selegilina o rasagilina. Deve interrompere l'assunzione di questi medicinali almeno 14 giorni prima di iniziare Mysimba (vedere "Non prenda Mysimba");
- **medicinali contenenti oppioidi** per esempio per trattare tosse e raffreddore (come le miscele contenenti destrometorfano o codeina), dipendenza da oppioidi (come il metadone o buprenorfina), dolore (ad es., tramadolo, morfina o codeina), diarrea (ad es. paregorico). Deve aver interrotto l'assunzione di qualsiasi medicinale oppioide almeno 7-10 giorni prima di iniziare Mysimba. Il medico può farle degli esami per verificare che il suo organismo sia libero da questi medicinali prima di iniziare il trattamento.
Se durante l'assunzione di Mysimba è necessario un trattamento con oppioidi (ad esempio durante un intervento chirurgico), Lei deve interrompere l'assunzione di Mysimba almeno 3 giorni prima di iniziare il trattamento con oppioidi o un intervento chirurgico.
Naltrexone contenuto in Mysimba blocca gli effetti degli oppioidi per diversi giorni dopo l'interruzione dell'assunzione di Mysimba.
L'assunzione di Mysimba insieme a farmaci per il trattamento della depressione e oppioidi può causare serie reazioni pericolose per la vita come la sindrome da serotonina e le crisi epilettiche (vedere paragrafo 2. Informi il medico se...), (vedere "Possibili effetti indesiderati").
Se assume alte dosi di oppioidi per superare questi effetti di naltrexone, può soffrire di una intossicazione acuta da oppioidi, che può essere potenzialmente fatale. Dopo aver interrotto il trattamento con Mysimba può essere più sensibile a basse dosi di oppioidi (vedere "Non prenda Mysimba").

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

- medicinali che possono aumentare il **rischio di crisi epilettiche** quando usati da soli o in associazione con naltrexone/bupropione, quali:
 - medicinali per la depressione e altri problemi di salute mentale;
 - steroidi (ad eccezione di gocce, creme o lozioni per gli occhi o per condizioni cutanee o inalatori per disturbi respiratori come l'asma);
 - medicinali usati per prevenire la malaria;
 - chinoloni (antibiotici come la ciprofloxacina per il trattamento delle infezioni);
 - teofillina (usata per il trattamento dell'asma);
 - antistaminici (medicinali per il trattamento di febbre da fieno, prurito ed altre reazioni allergiche) che provocano sonnolenza (quali clorfenamina); medicinali per abbassare i livelli di zuccheri nel sangue (come insulina, sulfoniluree come gliburide o glibenclamide e meglitinidi come nateglinide o repaglinide);
 - medicinali per aiutarla a dormire (sedativi come il diazepam).
- medicinali per il trattamento della **depressione** (come amitriptilina, desipramina, imipramina, venlafaxina, paroxetina, fluoxetina, citalopram, escitalopram) o altri problemi di salute mentale (quali risperidone, aloperidolo, tioridazina). Mysimba può interagire con altri medicinali utilizzati per il trattamento della depressione e lei potrebbe manifestare una cosiddetta sindrome da serotonina. I sintomi sono alterazioni dello stato mentale (ad es. agitazione, allucinazioni, coma) e altri effetti, come temperatura corporea superiore ai 38°C, aumento della frequenza cardiaca, pressione sanguigna instabile ed esagerazione dei riflessi, rigidità muscolare, mancanza di coordinazione e/o sintomi gastrointestinali (ad es. nausea, vomito, diarrea) (vedere paragrafo 4);
- alcuni medicinali usati per il trattamento della **pressione sanguigna alta** (beta-bloccanti come metoprololo e clonidina, un antiipertensivo che agisce a livello centrale);
- alcuni medicinali usati per il trattamento del **ritmo cardiaco irregolare** (quali propafenone, flecainide);
- alcuni medicinali usati per il trattamento del **cancro** (quali ciclofosfamide, ifosfamide, tamoxifene);
- alcuni medicinali per la malattia di **Parkinson** (quali levodopa, amantadina o orfenadrina);
- ticlopidina o clopidogrel, usati principalmente per il trattamento di **patologie cardiache o ictus**;
- medicinali usati per il trattamento di **infezioni da HIV e AIDS**, quali efavirenz e ritonavir;
- medicinali usati per il trattamento dell'**epilessia** quali valproato, carbamazepina, fenitoina o fenobarbital.

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

Mysimba può rendere meno efficaci altri medicinali quando questi vengono assunti contemporaneamente a Mysimba:

- **Se assume digossina per il cuore**

Se questo la riguarda, informi il medico. Il medico potrebbe valutare la possibilità di modificare la dose di digossina.

Mysimba con alcol

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

Gravidanza e allattamento

Mysimba non deve essere usato durante la gravidanza, se si sta pianificando una gravidanza o durante l'allattamento.

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

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Chieda consiglio al medico prima di guidare veicoli o azionare macchinari poiché Mysimba può provocarle capogiro e sonnolenza che possono diminuire la capacità di concentrarsi e di reagire.

Non si metta alla guida, non utilizzi strumenti o macchinari e non svolga attività pericolose prima di conoscere gli effetti di questo medicinale.

Non si metta alla guida e non utilizzi macchinari se manifesta svenimento, debolezza muscolare o crisi epilettiche.

In caso di dubbio consulti il medico, che può considerare l'interruzione del trattamento a seconda della situazione.

Mysimba contiene lattosio (un tipo di zucchero)

Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

3. Come prendere Mysimba

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

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

- **prima settimana:** una compressa una volta al giorno al mattino
- **seconda settimana:** due compresse al giorno, una al mattino e una alla sera
- **terza settimana:** tre compresse al giorno, due al mattino e una alla sera
- **dalla quarta settimana in poi:** quattro compresse al giorno, due al mattino e due alla sera

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

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

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

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

Se prende più Mysimba di quanto deve

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

Se dimentica di prendere Mysimba

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

Se interrompe il trattamento con Mysimba

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

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

4. Possibili effetti indesiderati

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

Effetti indesiderati gravi

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

- **Pensieri suicidari e sensazione di depressione**
La frequenza degli effetti indesiderati di tentativi di suicidio, comportamento suicidario, pensieri suicidari e sensazione di depressione non è nota e non può essere stimata dai dati disponibili nelle persone che assumono Mysimba.
Sono stati segnalati casi di depressione, pensieri suicidari e tentativi di suicidio durante il trattamento con Mysimba. Se ha pensieri di farsi del male o altri pensieri angosciosi, o è depresso e nota di sentirsi peggio o sviluppa nuovi sintomi, **contatti il medico o si rechi immediatamente in ospedale.**
- **Crisi epilettiche:**
Raro - può colpire fino ad 1 persona su 1 000 che assume Mysimba con il rischio di avere un attacco.
I sintomi di una crisi epilettica comprendono convulsione e generalmente la perdita di coscienza. Chi ha avuto un attacco può sentirsi confuso e può non ricordare cosa è successo. Gli attacchi sono più probabili se ha preso troppo medicinale, se ha preso altri medicinali o se ha un rischio superiore al normale di avere attacchi (vedere paragrafo 2).
- **Eritema multiforme e sindrome di Stevens Johnson**
Frequenza non nota - non può essere definita sulla base dei dati disponibili nelle persone che assumono Mysimba. L'eritema multiforme è una condizione grave della pelle che può colpire la bocca e altre parti del corpo, con macchie rosse, spesso pruriginose, che iniziano dagli arti. La sindrome di Stevens Johnson è una rara condizione della pelle con gravi vesciche e sanguinamento di labbra, occhi, bocca, naso e genitali.
- **Pustolosi esantematica acuta generalizzata**
Frequenza non nota - non può essere definita sulla base dei dati disponibili nelle persone che assumono Mysimba. Eruzione cutanea rossa, squamosa e estesa con protuberanze sotto la pelle e vescicole, accompagnata da febbre. I sintomi di norma compaiono all'inizio del trattamento.
- **Rabdomiolisi**
Frequenza non nota - non può essere definita sulla base dei dati disponibili nelle persone che assumono Mysimba.
La rabdomiolisi è una rottura anomala del tessuto muscolare che può portare a disturbi renali. I sintomi includono gravi crampi muscolari, dolore muscolare o debolezza muscolare.
- **Eruzione cutanea da lupus o peggioramento dei sintomi del lupus**
Frequenza non nota - non può essere definita sulla base dei dati disponibili nelle persone che assumono Mysimba. Il lupus è un'alterazione del sistema immunitario che colpisce la pelle e altri organi. Se manifesta riacutizzazioni del lupus, eruzione cutanea o lesioni cutanee (in particolare sulle zone esposte al sole) durante l'assunzione di Mysimba, contatti immediatamente il medico, poiché potrebbe essere necessario interrompere il trattamento.
- **Sindrome da serotonina**, che può manifestarsi come alterazioni dello stato mentale (ad es. agitazione, allucinazioni, coma) e altri effetti, come temperatura corporea superiore ai 38°C, aumento della frequenza cardiaca, pressione sanguigna instabile ed esagerazione dei riflessi, rigidità muscolare, mancanza di coordinazione e/o sintomi gastrointestinali (ad es. nausea, vomito, diarrea), durante l'assunzione di Mysimba insieme a medicinali utilizzati per il trattamento della depressione (come paroxetina, citalopram, escitalopram, fluoxetina e venlafaxina e oppioidi) (vedere paragrafo 2).
Frequenza non nota - non può essere definita sulla base dei dati disponibili nelle persone che assumono Mysimba.

Altri effetti indesiderati comprendono:

Effetti indesiderati molto comuni (possono colpire più di una persona su 10):

- Nausea, vomito
- Stitichezza
- Cefalea

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

- Ansia
- Capogiro, senso di capogiro o vertigine
- Tremore
- Difficoltà a dormire (non prenda Mysimba in prossimità dell'orario in cui va a dormire)
- Alterazione del sapore del cibo (disgeusia), bocca secca
- Difficoltà di concentrazione
- Sensazione di stanchezza e sonnolenza, mancanza di energia (letargia)
- Ronzio nelle orecchie (tinnito)
- Battito cardiaco veloce o irregolare
- Vampate di calore
- Aumento della pressione arteriosa (talvolta grave)
- Dolore nella parte superiore dell'addome
- Dolore addominale
- Eccessiva sudorazione (iperidrosi)
- Eruzione cutanea, prurito
- Perdita di capelli (alopecia)
- Irritabilità
- Sensazione di agitazione

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

- Orticaria
- Ipersensibilità
- Sogni anormali
- Nervosismo, sentirsi spaesati, tensione, agitazione, sbalzi di umore
- Tremore della testa o di un arto che aumenta cercando di svolgere una determinata funzione (tremore intenzionale)
- Disturbi dell'equilibrio
- Perdita di memoria (amnesia)
- Formicolio o intorpidimento di mani o piedi
- Cinetosi
- Eruttamento
- Fastidio addominale
- Indigestione
- Infiammazione della cistifellea (colecistite)
- Aumento dei livelli di creatinina nel sangue (che indicano perdita di funzione renale)
- Aumento degli enzimi del fegato e dei livelli di bilirubina, disturbi del fegato
- Difficoltà nel raggiungere o mantenere un'erezione
- Sensazione di anormalità, debolezza (astenia)
- Sete, sensazione di calore
- Dolore toracico
- Aumento dell'appetito, aumento di peso

Effetti indesiderati rari (possono colpire fino a 1 persona su 1 000):

- Basso numero di alcuni globuli bianchi (diminuzione della conta dei linfociti)
- Diminuzione dell'ematocrito (che indica una diminuzione di volume dei globuli rossi)
- Rigonfiamento di palpebre, viso, labbra, lingua o gola, che può comportare grande difficoltà respiratoria (angioedema)
- Perdita eccessiva di liquidi corporei (disidratazione)

- Allucinazioni
- Svenimento, quasi svenimento (pre-sincope), perdita di coscienza
- Crisi convulsive
- Passaggio di sangue rosso dall'ano, generalmente nelle feci o con le feci (ematochezia)
- Proiezione di un organo o del tessuto che circonda un organo attraverso la parete della cavità che normalmente la contiene (ernia)
- Mal di denti
- Carie dentali, cavità
- Dolore nella parte inferiore dell'addome
- Lesione al fegato dovuta a tossicità del farmaco
- Dolore alla mandibola/mascella
- Disturbo caratterizzato dall'improvvisa urgenza di urinare (urgenza della minzione)
- Ciclo mestruale irregolare, emorragia vaginale, secchezza nella vulva e nella vagina
- Freddo alle estremità (mani, piedi)

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

- Rigonfiamento delle ghiandole di collo, ascelle o inguine (linfadenopatia)
- Disturbi dell'umore
- Idee irrazionali (idee deliranti)
- Psicosi
- Sensazione di ansia acuta e invalidante (attacco di panico)
- Perdita di desiderio sessuale
- Sensazione di ostilità
- Grave sospettosità (paranoia)
- Aggressività
- Disturbo dell'attenzione
- Incubi
- Confusione, disorientamento
- Compromissione della memoria
- Irrequietezza
- Rigidità muscolare, movimenti incontrollati, problemi nel camminare o nella coordinazione
- Visione offuscata, dolore oculare, irritazione oculare, gonfiore oculare, lacrimazione, aumento della sensibilità alla luce (fotofobia)
- Dolore alle orecchie, fastidio alle orecchie
- Difficoltà respiratoria
- Fastidio nasale, congestione, naso che cola, starnuti, disturbo sinusale
- Mal di gola, disturbo alla voce, tosse, sbadigli
- Emorroidi, ulcera
- Diarrea
- Flatulenza
- Epatite
- Acne
- Dolore inguinale
- Dolore muscolare
- Dolore articolare
- Urinare frequentemente in modo anomalo, dolore mentre si urina
- Brividi
- Aumento d'energia

Segnalazione degli effetti indesiderati

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

5. Come conservare Mysimba

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

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

Non conservare a temperatura superiore ai 30 °C.

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

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Mysimba

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

Descrizione dell’aspetto di Mysimba e contenuto della confezione

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

Scheda per il paziente: informazioni sulla gestione

Con la confezione di Mysimba troverà una Scheda per il Paziente che include importanti informazioni sulla sicurezza per lei e per i suoi medici. Porti sempre con lei la scheda per il paziente.

Titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio e produttore

Orexigen Therapeutics Ireland Limited
9-10 Fenian Street,
Dublino 2,
D02 RX24
Irlanda

MIAS Pharma Ltd
Suite 1 Stafford House, Strand Road, Portmarnock, Co. Dublin,
Irlanda

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

Belgique/België/Belgien
GOODLIFE Pharma SA/NV
Tel: +32 800 79510

Lietuva
B-LINK PHARMA UAB
Tel: +370 880 033407

България

Luxembourg/Luxemburg

PharmaSwiss EOOD
Τηλ.: +359 800 1100179

Česká republika
PharmaSwiss Česká republika s.r.o.
Tel: +420 800 202135

Danmark
Navamedic AB
Tlf.: +45 80 253432

Deutschland
Goodlife Endocrinologie B.V.
Tel: +49 0800 9020202

Eesti
B-LINK PHARMA UAB
Tel: +372 800 0112023

Ελλάδα
Win Medica Pharmaceutical S.A.
Τηλ: +30 800 3252735

España
Orexigen Therapeutics Ireland Limited
Tel: +34 900 808 093

France
Orexigen Therapeutics Ireland Limited
Tél: +33 805 543871

Hrvatska
BioMedica EE, s.r.o.
Tel: +385 800 791 186

Ireland
Consilient Health Limited
Tel: +353 1800 849099

Ísland
Navamedic AB
Sími: +354 800 4383

Italia
Bruno Farmaceutici S.p.A.
Tel: +39 800 187271

Κύπρος
C.G.Papaloisou Ltd
Τηλ: +357 800 80575

GOODLIFE Pharma SA/NV
Tel: +352 800 23603

Magyarország
Bausch Health Magyarország Kft.
Tel.: +36 800 1433701

Malta
Vivian Corporation Limited
Tel: +356 800 62176

Nederland
Goodlife Endocrinologie B.V.
Tel: +31 800 0200800

Norge
Navamedic AB
Tlf: +47 800 31511

Österreich
Orexigen Therapeutics Ireland Limited
Tel: +43 800 232905

Polska
Bausch Health Poland sp. Z o.o.
Tel.: +48 800 999969

Portugal
Laboratório Medinfar - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 800 509600

România
BioMedica EE, s.r.o.
Tel: +40 800 896562

Slovenija
BioMedica EE, s.r.o.
Tel: +386 800 83132

Slovenská republika
Bausch Health Slovakia s.r.o.
Tel: +421 800 601203

Suomi/Finland
Navamedic AB
Puh: +358 800 416203

Sverige
Navamedic AB
Tel: +46 200 336733

Latvija
B-LINK PHARMA UAB
Tel: +371 800 05400

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il.

Altre fonti d'informazioni

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