

ANNESS I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

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

Eċċipjent b'effett magħruf:

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

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola li terġi l-mediċina bil-mod.

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

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

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

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

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

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

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

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

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

Il-htieġa għal kontinwazzjoni ta' trattament għandu jiġi evalwat wara 16-il ġimgħa (ara sezzjoni 4.1) u għandu jiġi rivalutat kull sena. Ir-riskji kardjovaskulari ta' Mysimba meta jingħata għal aktar minn sena ma ġewx determinati għal kollox. It-trattament b'Mysimba għandu jitwaqqaf wara sena jekk il-pazjenti ma jkunux żammew telf ta' mill-inqas 5% tal-piż inizjali tagħhom (ara Sezzjoni 4.1). Għandha titwettaq evalwazzjoni annwali mill-professjonist tal-kura tas-saħħa f'diskussjoni mal-pazjent meta jiġi kkunsidrat jekk it-trattament jtkompliex sabiex jiġi żgurat li ma jkun hemm l-ebda bidla avversa fir-riskju kardjovaskulari tagħhom (ara Sezzjoni 4.4) u ż-żamma ta' telf ta' piż kif definit f'din is-sezzjoni.

Doża maqbuża

Jekk doża tinqabeż, il-pazjenti m'għandhomx jieħdu doża addizzjonali, imma jiedu d-doża ordnata li jmiss fil-hin tas-soltu.

Popolazzjonijiet speċjali

Pazjenti anzjani (li għalqu 65 sena)

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

Pazjenti b'indeboliment tal-kliewi

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

Pazjenti b'indeboliment tal-fwied

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

Metodu ta' kif għandu jingħata

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

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wiehed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.
- Pazjenti bi pressjoni għolja mhix ikkontrollata (ara sezzjoni 4.4)

- Pazjenti b'disturb pupletiku attwali jew bi storja ta' puplesiji (ara sezzjoni 4.4)
- Pazjenti li hu magħruf li għandhom tumor fis-sistema nervuża ċentrali
- Pazjenti li jkunu rtiraw b'mod akut it-tehid t'alkoħol jew benzodiazepines
- Pazjenti bi storja ta' disturb bipolari
- Pazjenti li jirċievu kull trattament konkomitanti li fih bupropion jew naltrexone
- Pazjenti b'dijanjsi attwali jew preċedenti ta' bulimja jew anoreksja nervosa.
- Pazjenti attwalment dipendenti fuq il-loppju, inkluża medikazzjoni li jkun fiha l-loppju, pazjenti ttrattati b'agonisti tal-loppju użati għad-dipendenza fuq il-loppju (eż. methadone, buprenorphine), jew pazjenti li rtiraw b'mod akut it-tehid tal-loppju (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5)
- Pazjenti li jkunu qed jiehdu fl-istess waqt impedituri ta' monoamine oxidase (MAOI). Tal-anqas għandhom jgħaddu 14-il jum bejn il-waqfien ta' MAOI u l-bidu ta' trattament b'naltrexone/bupropion (ara sezzjoni 4.5)
- Pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2)
- Pazjenti b'falliment tal-kliwi tal-aħħar stadju (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2)

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

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

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

Suwiċidju u mġieba suwiċidali

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

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

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

Aċċessjonijiet

Bupropion hu assoċjat ma' riskju relatat mad-doża għal attakki pupletici, b'bupropion ta' 300 mg li jerħi b'mod sostnut (sustained release, SR) jagħti inċidenza stmata ta' attakki pupletici ta' 0.1%. Il-konċentrazzjonijiet ta' bupropion u l-metaboliti fil-plażma wara doża waħda ta' 180 mg ta' bupropion bħala pilloli ta' naltrexone/bupropion huma komparabbli ma' konċentrazzjonijiet osservati wara l-ghoti ta' bupropion SR 150 mg; madanakollu, ma sar l-eċċidju studju li jstabilixxi l-konċentrazzjonijiet ta' bupropion u l-metaboliti ta' bupropion wara doži ripetuti ta' pilloli ta' naltrexone/bupropion meta mqabbla ma' pilloli ta' bupropion SR. Peress li mhux magħruf jekk ir-riskju ta' attakk pupletiku b'bupropion hux relatat ma' bupropion jew ma' xi metabolit ta' bupropion, u m'hemmx taġġir dwar il-komparabilità murija ta' konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' doži ripetuti, hemm inċertezza jekk l-ghoti ripetuti ta' naltrexone/bupropion jistax ikun assoċjat ma' rata simili ta' puplesiji bħal bupropion SR 300 mg. L-inċidenza ta' puplesija f'individwi li qed jirċievu naltrexone/bupropion fil-provi kliniċi kienet ta' madwar 0.06% (2/3,239 individwu) vs 0.0% (0/1,515-il individwu) fuq placebo. L-inċidenza ta' attakki pupletici, flimkien mal-inċidenza ta' attakk pupletiku f'individwi li rċievu

naltrexone/bupropion fi prova kbira b'eżiti kardjovaskulari (CVOT, cardiovascular outcomes trial), ma kinitx oghla mir-rata ta' attackki pupletici bi bupropion bħala sustanza waħda fid-dożi approvati.

Ir-riskju ta' puplesija huwa relatat ukoll ma' fatturi tal-pazjent, sitwazzjonijiet klinici, u l-użu ta' prodotti mediċinali li jingħataw fl-istess hin, li għandhom jiġu kkonsidrati fl-għażla ta' pazjenti trattati b'naltrexone/bupropion. Naltrexone/bupropion għandu jitwaqqaf u ma għandux jinbeda mill-ġdid f'pazjenti li jesperjenzaw attackk pupletiku waqt li jkunu qed jiġu trattati b'dan il-prodott mediċinali. Attenzjoni għandha tintuża meta jiġi ordnat naltrexone/bupropion lil pazjenti b'fatturi ta' predispożizzjoni li jistgħu jżidu r-riskju ta' puplesija li jinkludu:

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

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

Pazjenti li jirċievu l-loppju

Il-pazjenti għandhom jiġu mwissija kontra l-użu fl-istess waqt tal-loppju waqt it-trattament b'naltrexone/bupropion (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.5).

Naltrexone/bupropion m'għandux jingħata lil pazjenti attwalment dipendenti fuq il-loppju, inkluża medikazzjoni li jkun fiha l-loppju jew pazjenti ttrattati b'agonisti tal-loppju għad-dipendenza fuq il-loppju (eż., methadone, buprenorphine) jew pazjenti b'sintomi akuti tal-irtirar mil-loppju (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.5).

Naltrexone/bupropion jista' jintuża b'kawtela wara li l-użu tal-loppju jkun twaqqaf għal mill-inqas 7 sa 10 ijiem sabiex jiġi evitat li jseħħu sintomi ta' rtirar. Meta jkun hemm suspett ta' użu tal-loppju, jista' jsir test biex tiġi żgurata t-tneħħija tal-medikazzjoni li jkun fiha l-loppju qabel ma jinbeda t-trattament b'naltrexone/bupropion. Jekk terapija bil-loppju hi meħtieġa wara l-bidu tat-trattament, it-trattament b'naltrexone/bupropion għandu jitwaqqaf. Reazzjonijiet serji ta' periklu għall-ħajja, bħal attackk pupletiku u sindrome ta' serotonin, ġew osservati wara l-ghoti ta' naltrexone/bupropion flimkien mal-loppju. Ġiet irrappurtata analġeżija bil-loppju insuffiċjenti waqt/wara l-operazzjoni waqt it-trattament b'naltrexone/bupropion.

F'pazjenti li jeħtieġu trattament intermittenti bil-loppju (eż., minhabba proċedura kirurġika), it-terapija b'naltrexone/bupropion għandha titwaqqaf għal mill-inqas 3 ijiem qabel u d-doża tal-loppju m'għandiex tiżdied 'il fuq mid-doża standard. Waqt l-istudji klinici b'naltrexone/bupropion, l-użu fl-istess waqt ta' prodotti mediċinali bil-loppju jew bħal loppju, li jinkludu analġeziċi jew sustanzi kontra s-soghla għandhom jiġu esklużi. Madanakollu, madwar 12% tal-individwi hađu loppju jew prodott mediċinali bħal loppju waqt li kienu arwolati fl-istudji klinici ta' naltrexone/bupropion, bil-maġġoranza tagħhom baqgħu jiehdu t-trattament tal-istudju mingħajr interruzzjoni tad-doża ta' naltrexone/bupropion, mingħajr konsegwenzi koroh.

L-imblokk tar-riċettur tal-loppju indott b'naltrexone/bupropion m'għandux jiġi kkompensat billi jingħataw ammonti kbar ta' loppji eżoġeni għaliex dan jista' jwassal għal doża eċċessiva fatali jew intossikazzjoni tal-loppju li tista' tkun ta' theddida għal ħajja (eż. arrest respiratorju, kolass ċirkulatorju).

Wara li t-trattament b'naltrexone/bupropion jitwaqqaf, il-pazjenti jistgħu jkunu aktar sensibbli għall-loppju minhabba t-tnaqqis fit-tolleranza, għaldaqstant jistgħu jkunu meħtieġa dożi aktar baxxi.

Reazzjonijiet allergiċi

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

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

Reazzjonijiet avversi tal-ġilda severi (SCARs, *severe cutaneous adverse reactions*)

Ġew irrapportati reazzjonijiet avversi tal-ġilda severi (SCARs) bħas-sindrome ta' Stevens-Johnson (SJS) u pustulożi exanthematous ġeneralizzata akuta (AGEP, *acute generalised exanthematous pustulosis*), li jistgħu jkunu ta' theddida għall-ħajja jew fatali, b'rabta mat-trattament b'naltrexone/bupropion.

Il-pazjenti għandhom jiġu avżati dwar is-sinjali u s-sintomi u jiġu mmonitorjati mill-qrib għal reazzjonijiet tal-ġilda. Jekk jidhru sinjali u sintomi li jissuġġerixxu dawn ir-reazzjonijiet, naltrexone/bupropion għandu jitwaqqaf immedjatament u għandu jiġi kkunsidrat trattament alternattiv (kif xieraq). Jekk il-pazjent ikun żviluppa reazzjoni serja bħal SJS jew AGEP bl-użu ta' naltrexone/bupropion, it-trattament m'għandux jerga' jinbeda f'dan il-pazjent fl-ebda mument.

Pressjoni tad-demmm oġħla

Żidiet medji bikrija u temporanji mil-linja bażi fil-pressjoni tad-demmm sistolika u diastolika sa 1 mm Hg ġew osservati fil-provi kliniċi ta' Fażi 3 b'naltrexone/bupropion. Fi prova b'eżiti kardjovaskulari (CVOT) ta' pazjenti f'riskju miżjud ta' avveniment kardjovaskulari, ġew osservati wkoll żidiet medji mil-linja bażi fil-pressjoni sistolika u diastolika tad-demmm ta' madwar 1 mmHg meta mqabbla mal-plaċebo. Fil-prattika klinika ma' prodotti oħra li fihom bupropion, ġiet irrapportata pressjoni għolja f'xi każijiet severa u li kienet tehtieġ trattament akut. Barra minn hekk, ġew irrapportati każijiet ta' wara t-tqegħid fis-suq ta' kriżi ipertensiva matul il-fażi ta' titrazzjoni inizjali b'naltrexone/bupropion.

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

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

Mard kardjovaskulari

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

Sindrome ta' Brugada

Bupropion jista' jikkax is-sindrome ta' Brugada, marda rari li tintiret tal-kanal tas-sodium fil-qalb b'bidliet karatteristiċi fl-ECG (imblokk tal-fergħa ta' grupp ta' nervituri fin-naħa tal-lemin tal-qalb u segment tal-ST għoli fil-cables tan-naħa tal-lemin imqiegħda fuq il-qalb), li jistgħu jwassalu għal

arrest kardijaku jew mewt zoptu. Hija rakkomandata l-kawtela f'pazjenti bis-sindrome ta' Brugada jew passat mediku ta' arrest kardijaku jew mewt zoptu fil-familja.

Epatossicità

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

Pazjenti anzjani

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

Indeboliment tal-kliwi.

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

Indeboliment tal-fwied

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

Sindrome ta' Serotonin

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

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

Sintomi newropsikjatriċi u attivazzjoni ta' manija

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

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

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

Influwenza fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni

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

Lattosju

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

Materjali edukattivi

It-tobba kollha li behsiebhom jippreskrivu Mysimba għandhom jiżguraw li jkunu rċevew u huma familjari mal-materjal edukattiv tat-tabib. It-tobba għandhom jispjegaw u jiddiskutu l-benefiċċji u r-riskji tat-terapija b'Mysimba mal-pazjent kif ipprovdut fl-SmPC u l-gwida għall-preskrizzjoni (Lista ta' Kontroll tal-Preskrizzjoni għat-Tobba).

Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex iżommu magħhom il-kard tal-pazjent il-ħin kollu, li hija pprovduta ma' kull pakkett ta' Mysimba.

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

Impedituri ta' monoamine oxidase (MAOI)

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

Loppju

Naltrexone/bupropion huwa kontraindikata f'pazjenti li attwalment huma dipendenti fuq il-loppju, inkluża medikazzjoni li jkun fiha l-loppju, pazjenti trattati b'agonisti tal-loppju użati għad-dipendenza fuq il-loppju (eż. methadone, buprenorphine), jew pazjenti b'irtirar akut mil-loppju (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4). Minhabba l-effett antagonistiku ta' naltrexone fir-riċettatur tal-loppju, pazjenti li jieħdu naltrexone/bupropion jistgħu ma jibbenefikawx minn trattament bi prodotti mediċinali li jkun fihom il-loppju, bħal misturi tas-sogħla u tal-irjihat, taħlitiet ta' kontra-dijarea u analġeżiċi tal-loppju.

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

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

Sottostrati ta' CYP2D6

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

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

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

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

Indutturi ta' CYP2B6, impedituri u sottostrati

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

Peress li bupropion huwa metabolizzat b'mod estensiv, huwa rakkomandat li tiġi eżerċitata kawtela meta naltrexone/bupropion jiġi amministrat fl-istess waqt bi prodotti mediċinali magħrufa li jinduċu CYP2B6 (eż. carbamazepine, phenytoin, ritonavir, efavirenz) peress li dawn jistgħu jaffettwaw l-effikaċja klinika ta' naltrexone/bupropion. F'serje ta' studji fuq voluntieri b'saħħithom, ritonavir (100 mg darbtejn kuljum jew 600 mg darbtejn kuljum) jew ritonavir 100 mg flimkien ma' lopinavir 400 mg darbtejn kuljum naqqsu l-esponiment ta' bupropion u l-metaboliti ewlenien tiegħu f'manjera dipendenti mid-doża b'madwar 20 sa 80%. Hekk ukoll, efavirenz 600 mg darba kuljum għal ġimagħtejn naqqas l-esponiment ta' bupropion b'madwar 55% fuq voluntiera b'saħħithom.

L-għoti fl-istess waqt ta' prodotti mediċinali li jistgħu jimpedixxu l-metaboliżmu ta' bupropion permezz tal-isoenzima CYP2B6 (eż., sottostrati ta' CYP2B6, cyclophosphamide, ifosfamide u impedituri ta' CYP2B6, orphenadrine, ticlopidine, clopidogrel) jista' jirriżulta f'livelli oġġla ta'

bupropion fil-plażma u livelli aktar baxxi tal-metabolit attiv hydroxybupropion. Il-konsegwenzi kliniċi tal-impediment tal-metabolizmu ta' bupropion permezz tal-enzima CYP2B6 u l-bidliet konsegwenzjali fil-proporzjon bupropion-hydroxybupropion attwalment m'humex magħrufa, imma potenzjalment jistgħu jwasslu għal effikaċja mnaqqsa ta' naltrexone/bupropion.

Sottostrati ta' OCT2

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

Interazzjonijiet oħra

Għalkemm it-tagħrif kliniku ma jidentifikax interazzjoni farmakokinetika bejn bupropion u alkoħol, kien hemm rapporti rari ta' każijiet newropsikjatriċi avversi jew tolleranza mnaqqsa għall-alkoħol f'pazjenti li jixorbu l-alkoħol waqt it-trattament bi bupropion. M'hemmx interazzjonijiet farmakokinetiċi magħrufa bejn naltrexone u alkoħol. Il-konsum ta' alkoħol waqt it-trattament b'naltrexone/bupropion għandu jiġi minimizzat jew evitat.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

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

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

Treddigh

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

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

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

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

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

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

Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi

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

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

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

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Frekwenza	Reazzjoni avversa
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Rari	Ematokrit imnaqqas Għadd imnaqqas ta' limfoċiti
	Mhux magħruf	Limfadenopatija
Disturbi fis-sistema immuni	Mhux komuni	Sensittività eċċessiva Urtikarja
	Rari	Anġjoedema
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	Rari	Deidrazzjoni
Disturbi psikjatriċi	Komuni	Ansjetà Insomnija
	Mhux komuni	Holm mhux normali Aġitazzjoni Dissoċjazzjoni (thossok maqtugħ minnek innifsek) Bidliet fil-burdata Nervużità Tensjoni
	Rari	Alluċinazzjoni
	Mhux magħruf	Attakki ta' paniku
	Mhux magħruf	Disturbi affettivi Aggressjoni Stat konfużjonal Delużjonijiet Depressjoni Diżorjentazzjoni Disturb fl-attenzjoni Ostilità Telf tal-libido Hmar il-lejl Paranoja Disturb psikotiku Hsibijiet suwiċidali* Tentattiv ta' suwiċidju Imġiba suwiċidali
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni hafna	Uġiġh ta' ras
	Komuni	Sturdament Rogħda Disġewsja Letarġija Ngħas

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Frekwenza	Reazzjoni avversa
	Mhux komuni	Rogħda intenzjonali Disturb tal-bilanċ Amnesija
	Rari	Tintilef minn sensik Paraestesija Presinkope Puplesija** Sinkope
	Mhux magħruf	Distonja Indeboliment fil-memorja Parkinsoniżmu Irrikwitezza Sindrome ta' serotonin****
Disturbi fl-ghajnejn	Mhux magħruf	Irritazzjoni tal-Għajnejn Ugħigh fl-ghajnejn jew astenopja Nefha fl-ghajnejn Žieda fid-dmugh Fotofobija Vizjoni mċajpra
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	Komuni	Tinnite Vertigni
	Mhux komuni	Mard taċ- ċaqliq
	Mhux magħruf	Skumdità fil-widnejn Ugħigh fil-widnejn
Disturbi fil-qalb	Komuni	Palpitazzjonijiet Žieda fir-rata tal-qalb
	Mhux komuni	Takikardja
Disturbi vaskulari	Komuni	Fwawar shan Ipertensjoni***** Žieda fil-pressjoni tad-demm
	Mhux magħruf	Fluwatazzjoni fil-pressjoni tad-demm
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Mhux magħruf	Soghla Disfonija Dispnea Kongestjoni nażali Skonfort nażali Ugħigh orofaringeali Rinorea Disturb fis-sinus Għatis Titwib
Disturbi gastro-intestinali	Komuni ħafna	Dardir Stitikezza Remettar
	Komuni	Ħalq xott Ugħigh addominali fuq in-naħa ta' fuq Ugħigh addominali
	Mhux komuni	Skonfort addominali Dispepsija Tifwieq

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Frekwenza	Reazzjoni avversa
	Rari	Ematokeżija Ftuq Nefha fix-xofftejn Ugħigh addominali fil-parti t'isfel Karje fentali*** Ugħigh fis-snien***
	Mhux magħruf	Dijarea Gass Murliti Ulċera
Disturbi fil-fwied u fil-marrara:	Mhux komuni	Koleċistite Żieda fl-ALT Żieda fl-AST Żieda fl-enzimi tal-fwied
	Rari	Korriment tal-fwied indott mill-medicina
	Mhux magħruf	Epatite
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Komuni	Iperidrosi Ħakk Alopeċja Raxx
	Mhux magħruf	Akne Eritema multiforme u s-sindromu ta' Stevens-Johnson Lupus erythematosus tal-ġilda Sindromu aggravat tal-lupus erythematosus sistemiku Pustulożi exanthematous ġeneralizzata akuta (AGEP)
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	Rari	Ugħigh fix-xedaq
	Mhux magħruf	Artralġja Ugħigh fil-groin Mijaġġja Rabdomijolisi
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	Mhux komuni	Żieda fil-kreatinina fid-demm
	Rari	Urgenza biex tghaddi l-awrina
	Mhux magħruf	Disurja Pollakijurja Frekwenza tal-awrina u/jew żamma
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	Mhux komuni	Impotenza
	Rari	Menstruwazzjoni irregolari Emorragija vaġinali Nixfa vulvovaġinali
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni	Għeja Thossok fuq ix-xwiek Irritabilità
	Mhux komuni	Astenja Thossok anormali Thossok shun Żieda fl-aptit Għatx

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Frekwenza	Reazzjoni avversa
	Rari	Ugħigh fis-sider Kesha periferali Deni
	Mhux magħruf	Sirdat Żieda fl-enerġija

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

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

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

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Frekwenza	Reazzjoni Avversa
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Mhux komuni	Herpes orali (N) Tinea pedis (N)
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Mhux komuni	Purpura tromboċitopenika idjopatika (N)
Disturbi fis-sistema immuni	Rari hafna	Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva aktar severi inkluz angjoedema, dispnea/ bronkospazmu u xokk anafilattiku. Artralġja, mijalġja u deni ġew ukoll irrapportati b'rabta ma' raxx u sintomi oħra li jissuġġerixxu sensitività eċċessiva mdewma. Dawn is-sintomi jistgħu jixbhu mard tas-seru. (B)
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Komuni	Tnaqqis fl-aptit (N)
	Mhux komuni	Anoressija (B) Disturbi fil-glucose fid-demem (B)
Disturbi psikjatriċi	Komuni	Disturb fil-konċentrazzjoni (B)
	Mhux komuni	Delużjonijiet (B) Depersonalizzazzjoni (B) Disturb fil-libido (N) Ħsibijiet ta' paranoja (B)
Disturbi fis-sistema nervuża	Mhux komuni	Atassija (B) Inkoordinazzjoni (B)
Disturbi fl-għajnejn	Mhux komuni	Disturb fil-viżjoni (B)
Disturbi fil-qalb	Komuni	Bidla fl-elettrokardjogramma (N)
Disturbi vaskulari	Mhux komuni	Ipotensjoni posturali (B) Važodilatazzjoni (B)

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Frekwenza	Reazzjoni Avversa
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Mhux komuni	Żieda fl-isputum (N)
Disturbi gastro-intestinali	Komuni	Disturbi fit-togħma (B)
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Mhux komuni	Żieda fil-bilirubin fid-demem (N) Suffejra (B)
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Mhux komuni	Aggravar ta' psorjasi (B) Seborrea (N)
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Mhux komuni	Spažmi (B)
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	Komuni	Egakuazzjoni mdewma (N)
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Mhux komuni	Żieda fil-piż (N)

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Attakki pupletici

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

Reazzjonijiet gastrointestinali avversi

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

Reazzjonijiet avversi frekwenti oħrajn

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

Pazjenti anzjani

Pazjenti anzjani jistgħu jkunu aktar sensittivi għal xi reazzjonijiet avversi ta' naltrexone/bupropion marbuta mas-sistema nervuża ċentrali (prinċipalment sturdament u roġhda). Hemm inċidenza oghla ta'

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

Dijabete ta' tip 2

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

Indeboliment tal-kliewi

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

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

Esperjenza ta' doża eċċessiva fil-bniedem

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

Bupropion

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

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

Naltrexone

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

Ġestjoni tad-doża eċċessiva

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

Ċarkowl attiv għandu jingħata. M'hemmx esperjenza bl-użu ta' diġuresi inforzata, diġalisi, emoperfużjoni, jew trasfużjoni ta' skambju fil-ġestjoni ta' dozi eċċessivi bl-użu kombinat ta' bupropion u naltrexone. M'hemmx antidoti speċifiċi għal użu kombinat ta' bupropion u naltrexone.

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

Mekkaniżmu ta' azzjoni u effetti farmakodinamiċi

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

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

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effetti ta' naltrexone/bupropion fuq it-telf ta' piż, żamma tal-piż, ċirkonferenza tal-qadd, għamla tal-ġisem, markaturi marbuta mal-obeżità għal parametri kardjovaskulari u metaboliċi u stimi rapportati mill-pazjent ġew eżaminati fi provi double-blind tal-obeżità ta' Fażi 2 u ta' Fażi 3, bil-placebo bħala kontroll (firxa ta' BMI ta' 27-45 kg/m²) bi studji li damu sejrinn minn 16 sa 56 ġimgħa li kienu magħżula b'mod każwali għal naltrexone hydrochloride (16 sa 50 mg/jum) u/jew bupropion hydrochloride (300 sa 400 mg/jum) jew placebo.

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

Saru erba' studji multiċentriċi, double-blind ta' Fażi 3 dwar l-obeżità, bil-placebo bħala kontroll (NB-301, NB-302, NB-303 u NB-304) biex jivvalorizzaw l-effett ta' naltrexone/bupropion flimkien ma' tibdil fl-istil ta' hajja f'4,536 individwu magħżula b'mod każwali għal naltrexone/bupropion jew placebo. It-trattament kien mibdi b'perijodu fejn id-doża kienet tiżdied. Tlieta minn dawn l-istudji (NB-301, NB-302 u NB-304) kellhom il-punt prinċipali aħħari ta' riferiment wara 56 ġimgħa, u studju 1 (NB-303) kellu l-punt ta' riferiment tiegħu f'ġimgħa 28, imma baqa' għaddej għal 56 ġimgħa. L-istudji NB-301, NB-303 u NB 304 kienu jinkludu istruzzjonijiet perijodiċi mis-siti tal-istudju sabiex

jitnaqqas it-teħid ta' kaloriji u tiżdied l-attività fiżika, waqt li NB-302 kien jinkludi programm intensiv dwar il-modifikazzjoni fl-imġieba li kien jikkonsisti minn 28 sessjoni ta' counselling mifruxa fuq 56 ġimgħa, kif ukoll dieta rigoruża preskritta u programm ta' eżerċizzju. NB 304 evalwa individwi b'dijabete ta' tip 2 li ma laħqux l-għan glicemiku ta' HbA1c <7% (53 mmol/mol) b'sustanzi ta' kontra d-dijabete li jittieħdu mill-ħalq jew li kienu qegħdin fuq dieta jew eżerċizzju biss. NB-303 kien jinkludi l-għażla każwali mill-ġdid f'manjiera blinded u ż-żieda ta' doża oghla ta' naltrexone (naltrexone hydrochloride 48 mg/bupropion hydrochloride 360 mg) f'ġimgħa 28 lil nofs il-koorti fil-grupp ta' individwi fit-trattament attiv li ma rrispondewx b'mod xieraq għat-trattament, u bħala tali, il-punt aħħari prinċipali li qabbel il-bidla fil-piż bi 32 mg naltrexone hydrochloride/360 mg bupropion hydrochloride ma' placebo kien evalwat f'ġimgħa 28.

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

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

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

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

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

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

	Taghrif wara 56 Ġimgha						Taghrif wara 28 Ġimgha	
	NB-301		NB-302		NB-304		NB-303	
	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO
Sett t'analizi ta' daww b'intenzjoni li jiġu ttrattati⁺								
N	538	536	565	196	321	166	943	474
Linja baži (kg)	99.8	99.5	100.3	101.8	104.2	105.3	100.4	99.4
Bidla % Medja LS (95% CI) Mil-Linja Baži	-5.4* (-6.0, -4.8)	-1.3 (-1.9, -0.7)	-8.1* (-8.8, -7.4)	-4.9 (-6.1, -3.7)	-3.7* (-4.3, -3.1)	-1.7 (-2.5, -0.9)	-5.7* (-6.1, -5.3)	-1.9 (-2.4, -1.4)
Sett t'analizi ta' daww li temmew l-istudju⁺⁺								
N	296	290	301	106	175	100	619	319
Linja Baži (kg)	99.8	99.2	101.2	100.4	107.0	105.1	101.2	99.0
Bidla % Medja LS (95% CI) Mil-Linja Baži	-8.1 (-9.0, -7.2)	-1.8 (-2.7, -0.9)	-11.5 (-12.6, -10.4)	-7.3 (-9.0, -5.6)	-5.9 (-6.8, -5.0)	-2.2 (-3.4, -1.0)	-7.8 (-8.3, -7.3)	-2.4 (-3.0, -1.8)

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

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

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

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

* Differenza mill-plaċebo, $p < 0.001$

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

Il-perċentwali ta' individwi b'telf fil-piż tal-ġisem ta' $\geq 5\%$ jew $\geq 10\%$ mil-linja baži kien akbar b'naltrexone/bupropion meta mqabbel ma' plaċebo fl-erba' provi ta' Faži 3 dwar l-obezi (Tabella 4)

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

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

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

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

* Differenza mill-placebo, $p < 0.001$

** Differenza mill-placebo, $p < 0.01$

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

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

Effett fuq il-parametri kardjovaskulari u metabolici

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

Effetti fuq il-kontroll glicemiku f'individwi obeżi b'dijabete ta' tip 2

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

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

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

	Taghrif wara 56 Ġimgha						Taghrif wara 28 Ġimgha	
	NB-301		NB-302		NB-304		NB-303	
	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO
Sett ta' analizi kompluta⁺								
N	471	511	482	193	265	159	825	456
Ċirkonferenza ta; qadd, ċm	-6.2*	-2.5	-10.0*	-6.8	-5.0*	-2.9	-6.2*	-2.7
Trigliceridi Bidla %	-12.7*	-3.1	-16.6*	-8.5	-11.2*	-0.8	-7.3*	-1.4
HDL-C, mg/dL	3.4*	-0.1	4.1*	0.9	3.0*	-0.3	1.2*	-1.4
Proporzjon LDL-C/HDL-C	-0.21*	-0.05	-0.05*	0.12	-0.15*	0.04	-0.15*	0.07
HbA1c, %	Mhux applikabbli				-0.6*	-0.1	Mhux applikabbli	
Livell ta' glukosju waqt is-sawm. mg/dl	-3.2*	-1.3	-2.4	-1.1	-11.9	-4.0	-2.1	-1.7
Il-livell ta' insulina waqt is-sawm Bidla %	-17.1*	-4.6	-28.0*	-15.5	-13.5	-10.4	-14.1*	-0.5
HOMA-IR, Bidla %	-20.2*	-5.9	-29.9*	-16.6	-20.6	-14.7	-16.4*	-4.2

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

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

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

Effett fuq l-ghamla tal-ġisem

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

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

Assorbiment

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

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

Effett tal-ikel

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

Distribuzzjoni

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

Bijotrasformazzjoni u eliminazzjoni

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

Naltrexone

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

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

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

Bupropion

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

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

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

Akkumulazzjoni

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

Popolazzjonijiet speċjali

Ġeneru sesswali u razza

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

Persuni anzjani

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

Dawk li jpejpu

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

Indeboliment tal-fwied

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

Indeboliment tal-kliwi

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

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

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

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

Tossicità riproduttiva

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

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

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

Ġenotossicità

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

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

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Il-qalba tal-pillola:

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

Il-kisi tar-rita:

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

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

30 xahar

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

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

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

Folji ta' PVC/PCTFE/PVC/Aluminju

Daqs tal-pakkett: 28, 112-il pillola.

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għar-rimi u għal immaniġġar iehor

L-ebda ħtigijiet speċjali

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

Orexigen Therapeutics Ireland Limited

9-10 Fenian Street,

Dublin 2,

D02 RX24

L-Irlanda

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

EU/1/14/988/001-002

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 26 Marzu 2015

Data tal-aħħar tiġdid: 16 Jannar 2020

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

ANNEX II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDICINALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

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

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

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

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

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

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

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

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

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

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

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

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

• Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji

Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq għandu jiżgura li kull Stat Membru fejn Mysimba jitqiegħed fis-suq, il-professjonisti kollha fil-qasam tal-kura tas-saħħa li huma mistennija li jippreskrivu Mysimba huma provduti bi gwida ta' kif jordnawh u l-pazjenti kollha ttrattati b'Mysimba huma pprovduti b'kard tal-pazjent. Qabel it-tnedija ta' Mysimba f'kull Stat Membru id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq (MAH) għandu jiftiehem dwar il-kontenut u l-format tal-gwida tat-tabib li jordna mal-Awtorità Nazzjonali Kompetenti.

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

- nota li tfakkar l-indikazzjoni u l-htieġa dwar il-waqfien tat-trattament jekk ikun hemm thassib dwar is-sigurtà jew it-tollerabilità ta' trattament li jkun għaddej, jew inkella kif wara 16-il ġimgħa l-pazjenti jkunu tilfu inqas minn 5% tal-piż tal-ġisem tagħhom jew jekk matul l-evalwazzjoni annwali l-pazjenti li ma jkunux żammew it-telf ta' mill-inqas 5% tal-piż inizjali tagħhom;

- nota li tfakkar dwar il-kontraindikazzjonijiet, twissijiet u prekawzzjonijiet kif ukoll il-karatteristiċi tal-pazjent li jqegħdu l-pazjent f'riskju oġġla ta' reazzjonijiet avversi għal Mysimba sabiex tiġi żgurata għażla xierqa għall-pazjent.

Il-kard tal-pazjent għandu jkun fiha l-elementi ewlenin li ġejjin:

- Avża lill-professjonisti tal-kura tas-saħħa li qed tuża Mysimba f'każ ta' operazzjoni. Mysimba jista' jimblokka l-effett tal-loppju, li jista' jintuża waqt u wara operazzjoni bħala parti mill-anesteżija u t-trattament għall-uġiġh.
- It-tabib tiegħek jista' jagħtik parir biex tieqaf tiegħu Mysimba mill-inqas 3 ijiem qabel operazzjoni.
- Żomm il-kard tal-pazjent fuqek il-ħin kollu.
- Dejjem aqra l-fuljett ta' tagħrif bir-reqqa.

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

Fiż-żmien stipulat, l-MAH għandu jwettaq il-miżuri ta' hawn taħt:

Deskrizzjoni	Data mistennija
<i>Studju dwar is-Sigurtà Wara l-Awtorizzazzjoni Intervenzjonali (PASS):</i> Sabiex tiġi kkaratterizzata aktar is-sigurtà kardjovaskulari fit-tul, inkluża l-okkorrenza ta' avvenimenti kardjovaskulari avversi maġġuri (MACE) relatati ma' kombinazzjoni ta' naltrexone hydrochloride b'rilaxx estiż (ER) u bupropion hydrochloride ER fit-trattament ta' pazjenti bl-obeżità jew li għandhom piż żejjed, il-MAH għandu jissottometti r-riżultati tal-istudju prospettiv, randomizzat, double-blind u kkontrollat bi placebo CVOT- 3 - INFORMUS.	Sottomissjoni tar-rapport finali tal-Istudju sal-31 ta' Diċembru 2028

ANNESS III
TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

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

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose. Ara l-fuljett għal aktar tagħrif

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

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

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJ(A/IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

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

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

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

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

mysimba
8 mg/90 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

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

Orexigen

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

KARD TAL-PAZJENT

KARD TAL-PAZJENT**Mysimba**

pilloli li jerhu l-medicina bil-mod

naltrexone hydrochloride/bupropion hydrochloride

- Avża lill-professjonisti tal-kura tas-saħħa li qed tuża Mysimba f'każ ta' operazzjoni. Mysimba jista' jimblokka l-effett tal-loppju, li jista' jintuża waqt u wara operazzjoni bħala parti mill-anesteżija u t-trattament għall-uġigh.
- It-tabib tiegħek jista' jagħtik parir biex tieqaf tiegħu Mysimba mill-inqas 3 ijiem qabel operazzjoni.
- Żomm il-kard tal-pazjent fuqek il-ħin kollu.
- Dejjem aqra l-fuljett ta' tagħrif bir-reqqa.

Jekk jogħġbok imla din it-taqsimha jew staqsi lit-tabib tiegħek biex jimliha hu

Isem:

Isem tat-Tabib:

Telefown tat-tabib:

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif Informazzjoni għall-pazjent

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

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

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

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

F'dan il-fuljett

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

1. X'inhum Mysimba u għalxiex jintuża

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

L-obeziżità f'adulti li għalqu t-18-il sena hi mfissra bħala indiċi tat-toqol tal-ġisem ugwali għal jew aktar minn 30 u l-piż żejjed f'adulti li għalqu it-18-il sena hu mfisser bħala l-indiċi tat-toqol tal-ġisem li hu ugwali għal jew aktar minn 27 u inqas minn 30. L-indiċi tat-toqol tal-ġisem hu kalkulatur bħala l-piż tal-ġisem (kg) imkejjel, diviż bit-tul imkejjel ikkwadrat (m²).

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

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

2. X'ghandek tkun taf qabel ma tiehu Mysimba

Tihux Mysimba

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

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

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

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

Attakki tal-qamar (attakki pupletici)

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

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

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

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva

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

Reazzjonijiet tal-gilda serji, li jinkludu s-sindrome ta' Stevens-Johnson u pustulożi exanthematous ġeneralizzata akuta (AGEP, *acute generalised exanthematous pustulosis*), ġew irrapportati b'rabta mat-trattament b'Mysimba. Ieqaf uża Mysimba u fittex attenzjoni medika immedjatement jekk tinnota kwalunkwe wiehed mis-sintomi relatati ma' dawn ir-reazzjonijiet tal-gilda serji deskritti f'sezzjoni 4.

Għandek tkellem lit-tabib tiegħek, speċjalment jekk:

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

Sindrom ta' Brugada

- jekk għandek kundizzjoni msejħa sindrom ta' Brugada (sindrom ereditarju rari li jaffettwa r-ritmu tal-qalb) jew jekk ikun seħħ arrest kardijaku jew mewt zoptu fil-familja tiegħek.

Persuni Akbar fl-Età

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

Tfal u adolexxenti

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

Mediċini oħra u Mysimba

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qieghed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċina oħra.

Tihux Mysimba ma'

- **impedituri ta' monoamine oxidase** (mediċini li jittrattaw id-depressjoni jew il-marda ta' Parkinson) bħal phenelzine, selegiline, jew rasagiline. Għandek tiegħaf tieħu dawn il-mediċini għal tal-anqas 14-il ġurnata qabel ma tibda Mysimba (ara "Tihux Mysimba")
- **Mediċini li jkun fihom il-loppju** pereżempju biex jiġu trattati s-sogħla u r-riħ (bħal tahlitiet li jkun fihom dextromethorphan jew codeine), il-vizzju tat-teħid tal-loppju (bħal methadone jew buprenorphine), uġiġ (pereżempju tramadol, morfina jew codeine), dijarea (pereżempju paregoric). Għandek tkun ilek ma tieħu mediċini li jkun fihom il-loppju għal tal-anqas 7-10 ijiem qabel tibda tieħu Mysimba, It-tabib tiegħek għandu mnejn ikun irid jagħmel xi testijiet biex jiżgura li l-ġisem tiegħek ikun tnaddaf minn dawn il-mediċini qabel jibda t-trattament tiegħek.
Jekk teħtieġ trattament bil-loppju (pereżempju waqt operazzjoni) waqt li tkun qed tieħu Mysimba, għandek tiegħaf tieħu Mysimba mill-anqas 3 ijiem qabel tibda t-trattament bil-loppju jew proċedura kirurġika. Naltrexone li jinsab f'Mysimba jimblokka l-effetti tal-loppju għal diversi jiem wara li tiegħaf tieħu Mysimba.
Meta tieħu Mysimba flimkien ma' mediċini għat-trattament tad-dipressjoni u mal-loppju, dan jista' jikkawża reazzjonijiet serji ta' periklu għall-ħajja, bħas-sindrome ta' serotonin u

attakk pupletiku (ara sezzjoni 2. Ghid lit-tabib tieghek jekk...), (ara “Effetti sekondarji possibbli”).

Jekk ser tiehu doži oghla ta’ loppju biex tissupera l-effetti ta’ naltrexone, ghandu mnejn tbat minn intossikazzjoni tal-loppju akuta, li jista’ jkun ta’ periklu għall-ħajja. Wara li twaqqaf it-trattament b’Mysimba għandek mnejn tkun sensitiv/a aktar għal doži baxxi tal-loppju (ara “Tihux Mysimba”).

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

- Mediċini li jistgħu, meta jintużaw waħedhom jew f’kombinazzjoni ma’ naltrexone/bupropion, iżidu **r-riskju ta’ attakki tal-qamar** bħal:
 - mediċini li jintużaw għal depressjoni u problemi ta’ saħħa mentali oħrajn:
 - sterojdi (ħlief taqtir, kremi, jew lozjonijiet għall-ġhajnejn u kondizzjonijiet tal-ġilda jew inalaturi għal disturbi fuq in-nifs bħal aźma);
 - mediċini użati biex jipprevjenu l-malarja
 - quinolones (antibijotiċi bħal ciprofloxacin li jitrattaw infezzjonijiet)
 - theophylline (użat fit-trattament ta’ aźma);
 - antistamini (mediċini li jitrattaw id-deni tal-ħuxlief, ħakk u reazzjonijiet allergiċi oħra) li jikkawżaw ħedla (bħal chlorphenamine);
 - mediċini li jibaxxu l-livell ta’ zokkor fid-demm tieghek (bħal insulina, sulphonylureas bħal glyburide jew glibenclamide, u meglitinides bħal nateglinide jew repaglinide);
 - mediċini li jgħinuk torqod (kalmanti bħal diazepam)
- Mediċini li jitrattaw **id-depressjoni** (bħal amitriptyline, desipramine, imipramine, venlafaxine, paroxetine, fluoxetine, citalopram, escitalopram) jew problemi oħra tas-saħħa mentali (bħal risperidone, haloperidol, thioridazine). Mysimba jista’ jinteraġixxi ma’ xi mediċini li jintużaw għat-trattament tad-dipresjoni u inti jista’ jkollok sindrome li jissejjaħ sindrome ta’ serotonin. Is-sintomi huma tibdil fl-istat mentali (eż. aġitazzjoni, allucinazzjonijiet, koma), u effetti oħra, bħal temperatura tal-ġisem ta’ aktar minn 38 C, żieda fir-rata tal-qalb, pressjoni tad-demm mhux stabbli, u eżagerazzjoni tar-riflessi, riġidità tal-muskoli, nuqqas ta’ koordinazzjoni u/jew sintomi gastrointestinali (eż. dardir, rimettar, dijateja) (ara sezzjoni 4).
- Xi mediċini użati biex jitrattaw **il-pressjoni għolja tad-demm** (imblokkaturi beta bħal metoprolol, u clonidine, mediċina li taġixxi kontra l-pressjoni għolja b’mod ċentrali);
- Xi mediċini użati biex jitrattaw **ir-ritmu irregolari tal-qalb** (bħal propafenone, flecainide);
- Xi mediċini użati biex jitrattaw **il-kanċer** (bħal cyclophosphamide, ifosfamide, tamoxifen);
- Xi mediċini għall-marda ta’ **Parkinson** (bħal levodopa, amantadine jew orphenadrine);
- Ticlopidine jew clopidogrel, użati prinċipalment fit-trattament ta’ **mard tal-qalb jew puplesija**;
- Mediċini użati fit-trattament ta’ **infezzjoni tal-HIV u AIDS** bħal efavirenz u ritonavir;
- Mediċini użati biex jitrattaw **l-epilessija** bħal valproate, carbamazepine, phenytoin jew phenobarbital

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

Mysimba jista’ jnaqqas l-effikaċja ta’ mediċini oħra meta jittiehdu fl-istess hin:

- **Jekk tiehu digoxin għal qalbek**

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

Mysimba mal-alkohol

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

Tqala u treddigh

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

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispiżjar tiegħek qabel ma tieħu din il-medicina.

Sewqan u thaddim ta' magni

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

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

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

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

Mysimba fih lactose (tip ta' zokkor)

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

3. Kif għandek tieħu Mysimba

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

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

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

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

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

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

Jekk tieħu Mysimba aktar milli suppost

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

Jekk tinsa tiehu Mysimba.

Aqbeż id-doża li ma ħadtx u hu d-doża li jmissek tiehu fil-ħin tas-soltu. M'għandekx tiehu doża doppja biex tagħmel tajjeb għal doża li nsejt tiehu.

Jekk tieqaf tiehu Mysimba

Għandu mnejn ikollok bżonn tiehu Mysimba għal tal-anqas 16-il ġimgħa sabiex ikollok l-effett kollu.

M'għandekx tieqaf tiehu Mysimba mingħajr ma tkellem lit-tabib l-ewwel.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

Effetti sekondarji serji

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

- **Hsibijiet suwiċidali u sens ta' depressjoni**
Il-frekwenza tal-effetti sekondarji ta' tentattivi ta' suwiċidju, imġiba suwiċidali, ħsibijiet suwiċidali u sens ta' depressjoni mhijiex magħrufa u ma tistax tiġi stmata mid-*data* disponibbli fin-nies li jiehdu Mysimba
Kien hemm rapporti ta' depressjoni, ħsibijiet suwiċidali, u tentattivi ta' suwiċidju waqt it-trattament b'Mysimba. Jekk għandek ħsibijiet li twegġa' lilek innifsek jew ħsibijiet oħra, jew jekk thossok imdejjaq u tinnota li thossok aghar jew żviluppajt sintomi ġodda, **ikkuntattja lit-tabib tiegħek jew mur fi sptar minnufih.**
- **Attakki tal-qamar (attakki pupletici)**
Rari - jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 f'1000 li jiehdu Mysimba b'riskju ta' attakk tal-qamar. Is-sintomi ta' attakk tal-qamar jinkludu, aċċessjonijiet u ġeneralment telf ta' koxjenza Xi hadd li kellu attakk tal-qamar jista' jhossu konfuż wara u jista' ma jiftakarx x'gara. L-attakki tal-qamar jsehhu bi probabilità akbar, jekk tiehu xi medicini oħra jew jekk inti f'riskju oghla minn tas-soltu għal attakki tal-qamar (ara sezzjoni 2).
- **Eritema multiforme u s-sindrome ta' Stevens-Johnson**
Mhux magħruf – il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-*data* disponibbli fin-nies li qed jiehdu Mysimba. Eritema multiforme hi kundizzjoni tal-ġilda severa li tista' taffettwa l-ħalq u partijiet oħra tal-ġisem, b'ponot ħomor li jhokku li jibdw fuq id-dirġajn jew is-saqajn. Is-sindrome ta' Stevens-Johnson hi kundizzjoni rari tal-ġilda b'infafet severi u ħruġ tad-demm mix-xufftejn, l-ghajnejn, il-ħalq, l-immieher u l-ġenitali.
- **Pustulożi exanthematous ġeneralizzata akuta**
Mhux magħruf – ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-*data* disponibbli fin-nies li qed jiehdu Mysimba. Raxx mifruż ħamrani u bil-qxur b'boċċi taħt il-ġilda u nfafet akkumpanjat minn deni. Is-sintomi ġeneralment jidhru fil-bidu tat-trattament.
- **Rabdomijolisi**
Mhux magħruf – il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-*data* disponibbli fin-nies li qed jiehdu Mysimba. Rabdomijolisi hi l-falliment abnormali tat-tessut tal-muskoli li jista' jwassal għal problemi fil-kliewi. Is-sintomi jinkludu spażmi fil-muskoli, uġiġħ fil-muskoli u dgħufija tal-muskoli.
- **Raxx tal-ġilda tal-lupus jew aggravar tas-sintomi tal-lupus**
Mhux magħruf - il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-*data* disponibbli fin-nies li qed jiehdu Mysimba.
Lupus hija disturb fis-sistema immuni li jaffettwa l-ġilda u organi oħra. Jekk tesperjenza tahrir tal-lupus, raxx tal-ġilda jew leżjonijiet (b'mod partikolari f'partijiet esposti għax-xemx) waqt li tkun qed tiehu Mysimba, ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih, għaliex jaf ikun hemm bżonn li twaqqaf it-trattament.
- **Is-sindrome ta' serotonin, li jista' jimmanifesta ruħu bħala tibdil fl-istat mentali (eż. aġitazzjoni, allucinazzjonijiet, koma), u effetti oħra, bħal temperatura tal-ġisem ta' aktar minn**

38 C, żieda fir-rata tal-qalb, pressjoni tad-demmm mhux stabbli, u eseġerazzjoni tar-riflessi, riġidità tal-muskoli, nuqqas ta' koordinazzjoni u/jew sintomi gastrointestinali (eż. dardir, rimettar, dijateja), waqt li tkun qed tiehu Mysimba flimkien ma' mediċini użati għat-trattament tad-dipressjoni (bħal paroxetine, citalopram, escitalopram, fluoxetine u venlafaxine u l-loppju (ara sezzjoni 2).

Mhux magħruf - ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-*data* disponibbli f'persuni li jiehdu Mysimba)

Effetti sekondarji oħrajn jinkludu:

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

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

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

- Ansjetà
- Stordament, thossok stordut jew thoss rasek iddur bik (vertiġni)
- Thossok titriegħed (roġħda)
- Diffikultà biex torqod (kun żgur li ma tiehux Mysimba qrib il-hin tal-irqad)
- Bidliet fit-togħma tal-ikel (disġewsja), ħalq xott
- Diffikultà biex tikkonċentra
- Thossok għajjen (għeja) u nġhas, hedla jew nuqqas t'enerġija (letarġija)
- Ċenċil fil-widnejn (tinnite)
- Qalb tħabbat b'mod mġhaġġel jew irregolari
- Fawra shuna
- Żieda fil-pressjoni tad-demmm (xi drabi severa)
- Uġiġh fil-parti ta' fuq taż-żaqq
- Uġiġh ta' żaqq
- Għaraq eċċessiv (iperidrosi)
- Raxx, ħakk (pruritè)
- Telf tax-xaġħar (alopecja)
- Irritabilità
- Thossok fuq ix-xwiek

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

- Ħorriqija (urtikarja)
- Sensittività eċċessiva
- Ħolma abnormali
- Thossok nervuż/a, thossok distanti, tensjoni, aġitazzjoni, bidliet fil-burdata
- Roġħda fir-ras jew driegħ jew riġel li tiżdied meta tipprowa twettaq xi funzjoni partikolari (roġħda intenzjonali)
- Disturb fil-bilanċ
- Telf ta' memorja (amnesija),
- Tnemnem jew mewt fl-idejn jew saqajn
- Mard taċ-ċaqlieq
- Tifwieq
- Skonfort addominali
- Indigestjoni
- Infjammazzjoni tal-marrara (koleċistite)
- Livelli oġħla ta' kreatinina fid-demmm (li jindika telf fil-funzjoni tal-kliewi)
- Enzimi oġħla tal-fwied u l-livelli ta' bilirubin, disturbi tal-fwied
- Diffikultà biex ikollok jew iżomm twebbis
- Thossok abnormali, dġħufija (astenja)
- Għatx, thossok shun
- Uġiġh fis-sider
- Żieda fl-aptit, żieda fil-piż

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

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

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

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

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħzen Mysimba

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

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

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

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Mysimba

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

Kif jidher Mysimba u l-kontenut tal-pakkett

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

Kard tal-Pazjent: informazzjoni dwar l-immaniġġjar

Mal-pakkett ta' Mysimba se ssib Kard tal-Pazjent li tinkludi informazzjoni importanti dwar is-sigurtà għalik u għat-tobba tiegħek. Għandek iżżomm il-kard tal-pazjent miegħek il-hin kollu.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u Manifattur

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

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

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

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

България
PharmaSwiss EOOD
Тел.: +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: +358 800 791 186

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

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

Luxembourg/Luxemburg
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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f

Sorsi ohra ta' informazzjoni

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