

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Mysimba 8 mg/90 mg compresse a rilascio prolungato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipienti con effetti noti:

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa a rilascio prolungato.

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

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

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

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

Dose dimenticata

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

Popolazioni particolari

Anziani (età superiore a 65 anni)

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

Pazienti con compromissione renale

Naltrexone/bupropione è controindicato in pazienti con insufficienza renale allo stadio terminale (vedere paragrafo 4.3). Per i pazienti con compromissione renale da moderata a severa, la dose massima giornaliera di naltrexone/bupropione raccomandata è di due compresse, una al mattino e una alla sera (vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 5.2). Si raccomanda che i pazienti con compromissione renale da moderata a severa inizino il trattamento con una compressa al mattino, per la prima settimana di trattamento, e aumentino a una compressa al mattino e una alla sera dalla settimana 2 in poi. Non è necessaria una riduzione della dose in pazienti con compromissione renale lieve. Nei soggetti ad elevato rischio di compromissione renale, in particolare nei pazienti con diabete o nei soggetti anziani, deve essere valutato il tasso stimato di filtrazione glomerulare (eGFR) prima di iniziare la terapia con naltrexone/bupropione.

Pazienti con compromissione epatica

Naltrexone/bupropione è controindicato in pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafo 4.3). Naltrexone/bupropione non è raccomandato in pazienti con compromissione epatica moderata (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Nei pazienti con compromissione epatica lieve, la dose massima giornaliera di naltrexone/bupropione raccomandata è di due compresse (una compressa al mattino e una compressa alla sera) (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Si raccomanda che i pazienti con compromissione epatica lieve inizino il trattamento con una compressa al mattino, per la prima settimana di trattamento, e aumentino a una compressa al mattino e una compressa alla sera dalla settimana 2 in poi. Il grado di compromissione epatica deve essere valutato utilizzando il punteggio Child-Pugh.

Popolazione pediatrica

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

Modo di somministrazione

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

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al(i) principio(i) attivo(i) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Pazienti con ipertensione non controllata (vedere paragrafo 4.4).
- Pazienti con patologie a carattere convulsivo in corso o con anamnesi di crisi convulsiva (vedere paragrafo 4.4)
- Pazienti per i quali sia nota una patologia tumorale del sistema nervoso centrale
- Pazienti in stato di astinenza da alcol o benzodiazepina
- Pazienti con anamnesi di disturbo bipolare
- Pazienti in trattamento con altri medicinali che contengano bupropione o naltrexone
- Pazienti con diagnosi attuale o pregressa di bulimia o anoressia nervosa
- Pazienti in fase di dipendenza da oppiacei cronici (vedere paragrafi 4.4 e 4.5) o agonisti degli oppiacei (ad es. metadone) o pazienti in sindrome acuta di astinenza da oppiacei.

- Pazienti che ricevono somministrazione contemporanea di inibitori della monoaminossidasi (IMAO). Fra l'interruzione del trattamento con IMAO e l'inizio del trattamento con naltrexone/bupropione devono trascorrere almeno 14 giorni (vedere paragrafo 4.5)
- Pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafi 4.2 e 5.2)
- Pazienti con insufficienza renale allo stadio terminale (vedere paragrafi 4.2 e 5.2)

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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

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

Suicidio e comportamento suicida

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

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

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

Crisi convulsive

Bupropione è associato ad un rischio di crisi convulsivose dipendente; 300 mg di bupropione a rilascio prolungato portano ad un'incidenza di crisi convulsiva di circa lo 0,1%. Le concentrazioni plasmatiche di bupropione e dei suoi metaboliti in seguito alla somministrazione di una dose singola da 180 mg di bupropione come in naltrexone/bupropione compresse, sono paragonabili alle concentrazioni osservate dopo la somministrazione di una dose singola di bupropione a rilascio prolungato da 150 mg; tuttavia non sono stati condotti studi per determinare le concentrazioni di bupropione e dei suoi metaboliti in seguito a dosi ripetute di naltrexone/bupropione compresse rispetto a bupropione a rilascio prolungato compresse. Poiché non è noto se il rischio di crisi convulsiva con bupropione sia correlato a bupropione o ad un suo metabolita, e non vi sono dati che dimostrino la confrontabilità delle concentrazioni plasmatiche con dosi ripetute, non è certo se la somministrazione a dosi ripetute di naltrexone/bupropione possa essere associata ad un tasso di crisi convulsiva simile a quello osservato con bupropione a rilascio prolungato 300 mg. L'incidenza di crisi convulsiva in soggetti che ricevevano naltrexone/bupropione negli studi clinici era circa 0,06% (2/3 239 soggetti) rispetto allo 0,0% (0/1 515 soggetti) nei soggetti che ricevevano placebo. Questa incidenza di crisi convulsiva, così come l'incidenza di crisi convulsiva nei soggetti che hanno ricevuto naltrexone/bupropione in un ampio studio sugli esiti cardiovascolari (CVOT), non è stata maggiore della frequenza di crisi convulsiva con bupropione come agente singolo alle dosi approvate.

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

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

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

Pazienti che assumono analgesici oppiacei

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

Tentativo di superare il blocco

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

Reazioni allergiche

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

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

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

Sono state segnalate, in associazione al trattamento con naltrexone/bupropione, reazioni cutanee avverse severe (SCAR) come la sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e la pustolosi esantematica acuta generalizzata (*severe cutaneous adverse reactions*, AGEP), che possono essere pericolose per la vita o fatali. I pazienti devono essere informati dei segni e dei sintomi e attentamente monitorati per le reazioni cutanee. Se compaiono segni e sintomi indicativi di tali reazioni, naltrexone/bupropione deve essere sospeso immediatamente e deve essere preso in considerazione un trattamento alternativo (se appropriato). Se con l'uso di naltrexone/bupropione il paziente ha sviluppato una reazione severa come SJS o AGEP, il trattamento non deve mai essere ripreso in questo paziente.

Aumento della pressione arteriosa

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

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

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

Malattia cardiovascolare

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

Sindrome di Brugada

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

Epatotossicità

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

Pazienti anziani

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

Compromissione renale

Naltrexone/bupropione non è stato valutato in modo ampio in soggetti con insufficienza renale. Naltrexone/bupropione è controindicato nei pazienti con insufficienza renale allo stadio terminale. Per i pazienti con compromissione renale da moderata a severa la dose massima giornaliera di naltrexone/bupropione raccomandata deve essere ridotta, dato che in tali pazienti possono prodursi maggiori

concentrazioni del farmaco che possono determinare un aumento delle reazioni avverse al farmaco (vedere paragrafi 4.2, 4.8 e 5.2). Per i soggetti che sono ad elevato rischio di compromissione renale, in particolare soggetti con diabete o anziani, deve essere misurato il tasso di filtrazione glomerulare stimato (eGFR) prima di iniziare la terapia con naltrexone/bupropione.

Compromissione epatica

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

Sindrome da serotonina

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

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

Sintomi neuropsichiatrici e attivazione della mania

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

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

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

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

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

Lattosio

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Inibitori della monoaminossidasi (IMAO)

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

Analgesici oppioidi

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

Farmaci metabolizzati dagli enzimi del citocromo P450 (CYP)

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

Substrati CYP2D6

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

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

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

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

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

Induttori, inibitori e substrati del CYP2B6

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

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

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

Substrati dell'OCT2

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

Altre interazioni

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

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

Allattamento

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

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

Fertilità

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

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

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

Elenco tabulato delle reazioni avverse

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

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

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

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

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

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

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

- * Sono stati segnalati casi di idea suicida e comportamento suicida durante la terapia con NB (vedere paragrafo 4.4).
- ** L'incidenza di crisi convulsiva è circa dello 0,1% (1/1 000). I tipi di crisi convulsiva più comuni sono quelle generalizzate tonico-cloniche, una tipologia che può dar luogo in alcuni casi a confusione o deficit nella memoria successivi all'attacco (vedere paragrafo 4.4).
- *** Anche se il mal di denti e carie dentali non soddisfano i criteri di inclusione in questa tabella, sono stati elencati sulla base del sottogruppo di pazienti con bocca secca, nei quali è stata osservata una maggiore incidenza di mal di denti e di carie dentali nei soggetti trattati con NB rispetto al placebo.
- **** La sindrome da serotonina può verificarsi come conseguenza di un'interazione tra bupropione e un medicinale serotonergico come gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) o gli inibitori della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina (SNRI) (vedere paragrafi 4.4. e 4.5)
- ***** Dopo la commercializzazione sono stati segnalati casi di crisi ipertensive durante la fase iniziale di titolazione.

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

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

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

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

Descrizione di effetti indesiderati selezionati

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

Reazioni avverse gastrointestinali

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

Altre reazioni avverse frequenti

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

Pazienti anziani

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

Diabete di tipo 2

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

Compromissione renale

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Esperienza di sovradosaggio nell'uomo

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

Bupropione

È stata segnalata l'ingestione di dosi pari a oltre 10 volte la dose massima terapeutica di bupropione (equivalente a circa 8 volte in eccesso della dose giornaliera raccomandata di naltrexone/bupropione). Sono state riportate crisi convulsiva in circa un terzo di questi casi di sovradosaggio. Altre reazioni gravi riportate con il sovradosaggio da bupropione da solo comprendevano allucinazioni, perdita di coscienza, tachicardia

sinusale, modifiche dell'ECG quali disturbi della conduzione (incluso un allungamento del QRS) o aritmie. Febbre, rigidità muscolare, rabdomiolisi, ipotensione, stupor, coma e insufficienza respiratoria sono state segnalate principalmente quando bupropione era parte di un sovradosaggio da più medicinali.

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

Naltrexone

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

Trattamento del sovradosaggio

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

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

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici

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

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

Efficacia e sicurezza clinica

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

Effetto sulla perdita di peso e mantenimento del peso

Sono stati condotti quattro studi sull'obesità, multicentrici, in doppio cieco, controllati con placebo, di Fase 3 (NB-301, NB-302, NB-303 e NB-304) per valutare l'effetto di naltrexone/bupropione in associazione a modifiche dello stile di vita in 4 536 soggetti randomizzati a naltrexone/bupropione o placebo. Il trattamento è stato iniziato con un periodo di incremento della dose. Tre di questi studi (NB-301, NB-302 e NB-304) hanno definito l'endpoint primario a 56 settimane, e 1 studio (NB-303) ha definito l'endpoint primario a 28 settimane, ma è continuato per 56 settimane. Gli studi NB-301, NB-303, e NB-304 includevano istruzioni periodiche da parte dei centri dello studio per ridurre l'assunzione calorica ed aumentare l'attività fisica, mentre lo studio NB-302 includeva un programma intensivo di cambiamento comportamentale che consisteva in 28 sessioni di counseling di gruppo nel corso di 56 settimane, insieme a un rigoroso regime dietetico e di esercizio. Lo studio NB-304 ha valutato i soggetti con diabete di tipo 2 che non raggiungevano l'obiettivo glicemico di HbA1c < 7% (53 mmol/mol) con agenti antidiabetici orali o con la dieta e l'esercizio da soli. Lo studio NB-303 comprendeva una ri-randomizzazione in cieco e l'aggiunta di una dose più alta di naltrexone (naltrexone cloridrato 48 mg / bupropione cloridrato 360 mg) alla settimana 28 per metà della coorte di soggetti nel braccio di trattamento attivo che non rispondevano in modo adeguato al trattamento e, come tale, è stato valutato alla settimana 28 l'endpoint primario che confrontava il cambiamento di peso con 32 mg di naltrexone cloridrato / 360 mg di bupropione cloridrato rispetto al placebo.

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

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

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

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

Gli effetti del trattamento osservati nei soggetti obesi e sovrappeso con diabete mellito di tipo 2 (Studio NB-304) erano un po' meno pronunciati di quelli osservato in altri studi di Fase 3. Naltrexone/bupropione (-3,7%) era significativamente ($p < 0,001$) più efficace del placebo (-1,7%) in questa popolazione.

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

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

IC, intervallo di confidenza; LS minimi quadrati.

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

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

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

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

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

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

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

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

⁺ Con osservazione al basale portata a termine (BOCF)

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

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

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

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

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

Effetto sui parametri cardiovascolari e metabolici

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Effetto sulla composizione corporea

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

Popolazione pediatrica

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

Assorbimento

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

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

Effetto del cibo

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

Distribuzione

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

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

Biotrasformazione ed eliminazione

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

Naltrexone

Il principale metabolita di naltrexone è 6-beta-naltrexolo. Sebbene meno potente di naltrexone, 6-beta-naltrexolo è eliminato più lentamente e pertanto circola a concentrazioni molto più alte di naltrexone.

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

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

Bupropione

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

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

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

Accumulo

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

Popolazioni particolari

Genere e razza

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

Anziani

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

Fumatori

L'analisi combinata dei dati di naltrexone/bupropione non ha rivelato alcuna differenza importante nelle concentrazioni plasmatiche di bupropione o naltrexone nei fumatori rispetto ai non fumatori. Gli effetti del

fumo di sigarette sulla farmacocinetica di bupropione sono stati studiati in 34 volontari sani di sesso maschile e femminile; 17 erano fumatori cronici di sigarette e 17 erano non fumatori. In seguito alla somministrazione orale di una dose singola di 150 mg di bupropione cloridrato, non vi è stata alcuna differenza statisticamente significativa nella C_{max} , emivita, T_{max} , AUC, o eliminazione di bupropione o dei suoi metaboliti attivi tra fumatori e non fumatori.

Compromissione epatica

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

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

Compromissione renale

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

Tossicità riproduttiva

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

maschile a questi livelli di dose. Non è noto il significato di queste osservazioni per la fertilità umana.

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

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

Genotossicità

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

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

Film di rivestimento:

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

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

30 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30 °C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PCTFE/PVC/Alluminio.

Formato della confezione: 28, 112 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

EU/1/14/988/001-002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 26 marzo 2015

Data del rinnovo più recente: 16 gennaio 2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

ALLEGATO II

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

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica

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

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

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

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

• Piano di gestione del rischio (RPM)

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

Il RPM aggiornato deve essere presentato:

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

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

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

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

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

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

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

Agenzia Italiana del Farmaco