

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo modificarla.

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Mysimba 8 mg/90 mg comprimidos de liberación prolongada

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 8 mg de hidrocloreuro de naltrexona, equivalentes a 7,2 mg de naltrexona, y 90 mg de hidrocloreuro de bupropión, equivalentes a 78 mg de bupropión.

### Excipiente(s) con efecto conocido:

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 73,2 mg de lactosa (ver sección 4.4).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido de liberación prolongada.

Comprimido de color azul, biconvexo, redondo, de 12-12,2 mm de diámetro y con la inscripción «NB-890» en una cara.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Mysimba está indicado como coadyuvante de una dieta baja en calorías y un aumento de la actividad física para el control del peso en pacientes adultos ( $\geq 18$  años) con un índice de masa corporal (IMC) inicial de:

- $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> (obesidad) o
- $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> a  $< 30$  kg/m<sup>2</sup> (sobrepeso) en presencia de una o más enfermedades concomitantes relacionadas con el peso (p. ej., diabetes de tipo 2, dislipidemia o hipertensión controlada).

El tratamiento con Mysimba se debe interrumpir transcurridas 16 semanas en el caso de que el paciente no haya perdido como mínimo un 5 % del peso corporal inicial (ver sección 5.1).

### 4.2 Posología y forma de administración

#### Posología

Al iniciar el tratamiento, la dosis se debe aumentar progresivamente durante un período de 4 semanas del modo siguiente:

- Semana 1: un comprimido por la mañana.
- Semana 2: un comprimido por la mañana y otro por la noche.
- Semana 3: dos comprimidos por la mañana y uno por la noche.
- Semana 4 y posteriores: dos comprimidos por la mañana y dos por la noche.

La dosis máxima diaria recomendada de Mysimba es de dos comprimidos, tomados dos veces al día, para una dosis total de 32 mg de hidroclicloruro de naltrexona y 360 mg de hidroclicloruro de bupropión.

Cada 16 semanas (ver sección 4.1) y una vez al año se debe evaluar la necesidad de seguir con el tratamiento.

#### *Dosis omitida*

Si el paciente olvida una dosis, no debe tomar una dosis adicional, sino que debe tomar la siguiente dosis prescrita a la hora habitual.

#### *Poblaciones especiales*

##### *Pacientes de edad avanzada (de más de 65 años)*

Naltrexona/bupropión debe emplearse con precaución en pacientes de más de 65 años y no está recomendado en pacientes mayores de 75 años (ver las secciones 4.4, 4.8 y 5.2).

##### *Pacientes con insuficiencia renal*

Naltrexona/bupropión está contraindicado en pacientes con una insuficiencia renal terminal (ver sección 4.3). En pacientes con una insuficiencia renal moderada o grave, la dosis máxima diaria recomendada de naltrexona/bupropión es de dos comprimidos (un comprimido por la mañana y un comprimido por la noche) (ver las secciones 4.4, 4.8 y 5.2). Se recomienda que los pacientes con insuficiencia renal moderada o grave inicien el tratamiento con un comprimido por la mañana durante la primera semana de tratamiento, y luego aumenten la dosis a un comprimido por la mañana y un comprimido por la noche a partir de la semana 2. No es necesario reducir la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. En el caso de los pacientes que tengan un riesgo elevado de padecer una insuficiencia renal, en concreto los pacientes con diabetes o de edad avanzada, antes de iniciar el tratamiento con naltrexona/bupropión se debe evaluar la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe).

##### *Pacientes con insuficiencia hepática*

Naltrexona/bupropión está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver la sección 4.3). No se recomienda el uso de naltrexona/bupropión en pacientes que padezcan insuficiencia hepática moderada (ver las secciones 4.4 y 5.2). En pacientes con una insuficiencia hepática leve, la dosis máxima diaria recomendada de naltrexona/bupropión es de dos comprimidos (un comprimido por la mañana y un comprimido por la noche) (ver las secciones 4.4 y 5.2). Se recomienda que los pacientes con una insuficiencia hepática leve inicien el tratamiento con un comprimido por la mañana durante la primera semana de tratamiento, y luego aumenten la dosis a un comprimido por la mañana y un comprimido por la noche a partir de la semana 2. Se debe determinar el grado de insuficiencia hepática utilizando la puntuación de Child-Pugh.

##### *Población pediátrica*

No se ha establecido todavía la seguridad y la eficacia de Mysimba en niños y adolescentes menores de 18 años. Por lo tanto, Mysimba no se debe utilizar en niños y adolescentes menores de 18 años.

#### Forma de administración

Vía oral. Los comprimidos se deben tragar enteros con la ayuda de un poco de agua y preferiblemente con las comidas (ver sección 5.2). Los comprimidos no se deben dividir, masticar ni triturar.

### **4.3 Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Pacientes con hipertensión no controlada (ver sección 4.4).
- Pacientes que padezcan en la actualidad trastornos convulsivos o presenten antecedentes de convulsiones (ver sección 4.4).
- Pacientes que padezcan una neoplasia conocida en el sistema nervioso central.
- Pacientes que presenten un síndrome de abstinencia del alcohol o las benzodiazepinas.

- Pacientes con antecedentes de trastorno bipolar.
- Pacientes que estén recibiendo cualquier tratamiento simultáneo que contenga bupropión o naltrexona.
- Pacientes que presenten un diagnóstico actual o previo de bulimia o anorexia nerviosas.
- Pacientes que en la actualidad padezcan una dependencia a los opiáceos de administración prolongada (ver las secciones 4.4 y 4.5) o a los agonistas opiáceos (p. ej., metadona) o con un síndrome agudo de abstinencia a los opiáceos.
- Pacientes que estén recibiendo simultáneamente inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO). Entre la interrupción de la administración de IMAO y el inicio del tratamiento con naltrexona/bupropión deben haber transcurrido un mínimo de 14 días (ver sección 4.5).
- Pacientes con insuficiencia hepática grave (ver las secciones 4.2 y 5.2).
- Pacientes con insuficiencia renal terminal (ver las secciones 4.2 y 5.2).

#### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

La seguridad y la tolerabilidad de naltrexona/bupropión se deben evaluar de forma periódica.

El tratamiento se debe interrumpir en el caso de que exista algún problema de seguridad o tolerabilidad del tratamiento continuo, inclusive el aumento de la tensión arterial (ver sección 4.8).

##### Suicidio y comportamiento suicida

Naltrexona/bupropión contiene bupropión. Bupropión está indicado para el tratamiento de la depresión en algunos países. Un metanálisis de ensayos clínicos controlados con placebo sobre antidepresivos en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos mostró un aumento del riesgo de manifestar comportamientos suicidas en los pacientes menores de 25 años tratados con antidepresivos, en comparación con el placebo.

Aunque en los ensayos clínicos controlados con placebo en los que se estudió la administración de naltrexona/bupropión como tratamiento de la obesidad en individuos adultos no se notificó ningún intento de suicidio en ninguno de los estudios de hasta 56 semanas de duración en el grupo de tratamiento con naltrexona/bupropión, se han notificado acontecimientos suicidas (incluyendo la ideación suicida) en pacientes de todas las edades tratados con naltrexona/bupropión, durante el periodo poscomercialización.

El tratamiento con naltrexona/bupropión debe ir acompañado de una vigilancia estrecha de los pacientes, en especial de aquellos que presenten un riesgo elevado, de forma particular al inicio del tratamiento y después de modificar la dosis. Se debe advertir a los pacientes (y a los cuidadores de los pacientes) de la necesidad de vigilar cualquier empeoramiento clínico o comportamiento o pensamiento suicida, así como cualquier alteración anómala de la conducta, y deben solicitar de forma inmediata asistencia médica si aparecen estos síntomas.

##### Crisis epilépticas

El bupropión está asociado a un riesgo de crisis epilépticas relacionado con la dosis, con la liberación lenta (LL) de 300 mg de bupropión, obteniéndose así una incidencia estimada de crisis del 0,1 %. Las concentraciones plasmáticas de bupropión y sus metabolitos tras la administración de una dosis única de 180 mg de bupropión en forma de comprimidos de naltrexona/bupropión son comparables a las concentraciones observadas después de la administración de una dosis única de 150 mg de bupropión de LL. No obstante, no se ha llevado a cabo ningún estudio que haya determinado las concentraciones de bupropión y sus metabolitos tras la administración repetida de naltrexona/bupropión comprimidos, en comparación con los comprimidos de bupropión de LL. Puesto que se desconoce si el riesgo de padecer una crisis epiléptica asociada al bupropión está relacionado con el bupropión o con alguno de sus metabolitos y puesto que no se dispone de datos que demuestren la comparabilidad de las concentraciones plasmáticas con la administración repetida, se desconoce si la administración de dosis repetidas de naltrexona/bupropión puede asociarse a una incidencia semejante de crisis que con el bupropión 300 mg LL. La incidencia de las crisis epilépticas en pacientes que han recibido

naltrexona/bupropión en los ensayos clínicos fue de un 0,06 % (2 de 3.239 pacientes), en comparación con el 0,0 % (0 de 1.515 pacientes) del placebo. Esta incidencia de crisis epilépticas, junto con la incidencia de convulsiones en pacientes que recibieron naltrexona/bupropión en un estudio amplio sobre efectos adversos cardiovasculares (EEACV), no fue superior a la tasa de crisis epilépticas observadas con bupropión cuando se administra en monoterapia en las dosis autorizadas.

El riesgo de padecer crisis también está relacionado con los factores, las situaciones clínicas y los tratamientos farmacológicos simultáneos del paciente, lo que debe tenerse en cuenta a la hora de seleccionar a los pacientes tratados con naltrexona/bupropión. La administración de naltrexona/bupropión debe interrumpirse y no reinstaurarse en el caso de los pacientes que experimenten crisis epilépticas durante el tratamiento con este medicamento. Se debe extremar la precaución a la hora de prescribir naltrexona/bupropión a pacientes con factores que puedan predisponer a aumentar el riesgo de padecer crisis, entre ellos:

- Antecedentes de traumatismo craneoencefálico.
- Consumo excesivo de alcohol o adicción a la cocaína o los estimulantes.
- Puesto que naltrexona/bupropión puede provocar una disminución de la glucemia en pacientes que padezcan diabetes, se debe ajustar la dosis de insulina o antidiabéticos orales para reducir al mínimo el riesgo de una hipoglucemia, lo que podría predisponer al paciente a padecer crisis epilépticas.
- Administración simultánea de medicamentos que puedan disminuir el umbral epiléptico, entre ellos, antipsicóticos, antidepresivos, antipalúdicos, tramadol, teofilina, corticoesteroides sistémicos, quinolonas y antihistamínicos sedantes.

Se debe reducir al mínimo o evitarse el consumo de alcohol durante el tratamiento con naltrexona/bupropión.

#### Pacientes en tratamiento con analgésicos opioides

No se debe administrar naltrexona/bupropión a los pacientes que estén recibiendo un tratamiento crónico con opiáceos (ver sección 4.3). En el caso de que se precise el tratamiento opioide, se debe interrumpir el tratamiento con naltrexona/bupropión. En el caso de los pacientes que precisen un tratamiento opioide intermitente, se debe interrumpir temporalmente el tratamiento con naltrexona/bupropión y la dosis de opiáceos no debe superar la dosis normalizada. Durante los ensayos clínicos realizados con naltrexona/bupropión se excluyó el uso simultáneo de opiáceos u opioides, entre ellos los analgésicos y antitusivos. No obstante, aproximadamente el 12 % de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos con naltrexona/bupropión tomó un opiáceo u opioide de forma simultánea durante su participación y la mayoría de ellos siguió con el tratamiento del estudio sin interrumpir la dosis de naltrexona/bupropión y sin consecuencias adversas.

#### Intento de superar el antagonismo

Intentar superar el antagonismo opiáceo de la naltrexona mediante la administración de cantidades elevadas de opiáceos exógenos es muy peligroso y puede conducir a una sobredosis mortal o una intoxicación por opiáceos potencialmente mortal (p. ej., parada respiratoria, colapso circulatorio). Se debe advertir a los pacientes de que pueden presentar una sensibilidad mayor a dosis más pequeñas de opiáceos después de interrumpir el tratamiento con naltrexona/bupropión.

#### Reacciones alérgicas

En los ensayos clínicos llevados a cabo con bupropión se han notificado reacciones anafilácticas y anafilactoides, caracterizadas por síntomas como prurito, urticaria, angioedema y disnea, que precisaron tratamiento médico. Además, tras su comercialización se han detectado notificaciones espontáneas de eritema multiforme y shock anafiláctico relacionado con el bupropión. Si un paciente experimenta una reacción alérgica o anafiláctica/anafilactoide (p. ej., erupción cutánea, prurito, habones, dolor torácico, edema y respiración difícil) durante el tratamiento con naltrexona/bupropión, debe interrumpirlo y consultar al médico.

Se han notificado casos de artralgia, mialgia y fiebre, acompañados de erupción y otros síntomas que sugieren una hipersensibilidad retardada relacionada con el bupropión. Estos síntomas pueden ser semejantes a una enfermedad del suero. Se debe advertir a los pacientes de que notifiquen la aparición de cualquiera de estos síntomas a los médicos que les estén tratando. Si existe la sospecha de una enfermedad del suero, se debe suspender el tratamiento con naltrexona/bupropión.

#### Reacciones adversas cutáneas graves (RACG)

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (RACG), como síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), que pueden ser potencialmente mortales o mortales, asociadas al tratamiento con naltrexona/bupropión.

Debe advertirse a los pacientes de los signos y síntomas y se les someterá a una vigilancia estrecha para detectar posibles reacciones cutáneas. En caso de aparición de signos y síntomas indicativos de estas reacciones, se debe retirar inmediatamente el tratamiento con naltrexona/bupropión y considerar la instauración de un tratamiento alternativo (según corresponda). Si un paciente ha presentado una reacción grave como SSJ o PEGA con la administración de naltrexona/bupropión, dicho paciente no debe reiniciar el tratamiento en ningún momento.

#### Aumento de la tensión arterial

En los ensayos clínicos en fase III realizados con naltrexona/bupropión se han observado aumentos medios, tempranos y pasajeros de la tensión arterial sistólica y diastólica de hasta 1 mm Hg, respecto al valor basal. En un estudio sobre efectos adversos cardiovasculares (EEACV) de pacientes con un riesgo elevado de acontecimientos cardiovasculares, también se han observado aumentos medios de la tensión arterial sistólica y diastólica de aproximadamente 1 mmHg, respecto al valor basal, en comparación con el placebo. En la práctica clínica con otros medicamentos que contienen bupropión, se han notificado casos de hipertensión, algunos de ellos graves y que precisaron de un tratamiento agudo. Además, en el período poscomercialización se han notificado casos de crisis hipertensiva durante la fase de ajuste de la dosis inicial con naltrexona/bupropión.

Antes de comenzar el tratamiento con naltrexona/bupropión se debe medir la tensión arterial y el pulso, y deben evaluarse de forma periódica, siguiendo los períodos establecidos en la práctica clínica habitual. Si los pacientes experimentan aumentos constantes y clínicamente significativos de la tensión arterial o la frecuencia del pulso como resultado del tratamiento con naltrexona/bupropión, este se debe interrumpir.

Debe extremarse la precaución al administrar naltrexona/bupropión a pacientes con una hipertensión controlada y no debe administrarse a pacientes con hipertensión no controlada (ver sección 4.3).

#### Trastornos cardiovasculares

No se dispone de experiencia clínica que establezca la seguridad del uso de naltrexona/bupropión en pacientes con antecedentes recientes de infarto de miocardio, cardiopatía inestable o insuficiencia cardíaca congestiva de clase III o IV de la NYHA. Debe extremarse la precaución cuando se use naltrexona/bupropión en pacientes que padezcan una arteriopatía coronaria activa (p. ej., angina de pecho en curso o antecedentes recientes de infarto de miocardio) o antecedentes de enfermedad cerebrovascular.

#### Síndrome de Brugada

Bupropión puede desenmascarar el síndrome de Brugada, una enfermedad hereditaria rara de los canales de sodio cardiacos con cambios característicos en el ECG (bloqueo de rama derecha y elevación del segmento ST en las derivaciones precordiales derechas), que puede conducir a una parada cardíaca o muerte súbita. Se recomienda precaución en pacientes con síndrome de Brugada o antecedentes familiares de parada cardíaca o muerte súbita.

#### Hepatotoxicidad

En los estudios clínicos llevados a cabo con naltrexona/bupropión que ya han finalizado, en los que las dosis diarias de hidrocloreto de naltrexona oscilaron entre 16 y 48 mg, se notificó daño hepático inducido por el medicamento (DHIM). Durante el periodo poscomercialización también se han notificado casos de enzimas hepáticas elevadas. Si un paciente presenta sospecha de DHIM, debe dejar de tomar naltrexona/bupropión.

#### Pacientes de edad avanzada

Los ensayos clínicos realizados con naltrexona/bupropión no incluyeron un número suficiente de pacientes de más de 65 años como para poder determinar si esta población de pacientes responde al tratamiento de forma distinta que los pacientes de menor edad. Los pacientes de edad avanzada podrían ser más sensibles a las reacciones adversas del sistema nervioso central de naltrexona/bupropión. Se sabe que la naltrexona y el bupropión se excretan de forma considerable por vía renal, y el riesgo de padecer reacciones adversas a naltrexona/bupropión puede ser mayor en los pacientes con una insuficiencia renal, un trastorno más frecuente en los pacientes de edad avanzada. Por ello, el tratamiento con naltrexona/bupropión se debe usar con cautela en esta población de pacientes (65 años o más) y no está recomendado en pacientes de más de 75 años.

#### Insuficiencia renal

El uso de naltrexona/bupropión en pacientes con insuficiencia renal no se ha estudiado ampliamente. El uso de naltrexona/bupropión está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal terminal. En pacientes con insuficiencia renal moderada o grave, la dosis máxima diaria recomendada de naltrexona/bupropión se debe reducir, ya que estos pacientes podrían tener concentraciones más elevadas del medicamento, lo que podría ocasionar un aumento de las reacciones adversas al medicamento (ver secciones 4.2, 4.8 y 5.2). En el caso de los pacientes que tengan un riesgo elevado de padecer una insuficiencia renal, en concreto los pacientes con diabetes o de edad avanzada, antes de iniciar el tratamiento con naltrexona/bupropión se debe evaluar la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe).

#### Insuficiencia hepática

No se ha estudiado exhaustivamente el uso de naltrexona/bupropión en pacientes con insuficiencia hepática. El uso de naltrexona/bupropión está contraindicado en pacientes con una insuficiencia hepática grave y tampoco está recomendado en pacientes que presenten una insuficiencia hepática moderada (ver las secciones 4.2, 4.3 y 5.2). En pacientes con insuficiencia hepática leve, la dosis máxima diaria recomendada de naltrexona/bupropión se debe reducir, ya que estos pacientes podrían tener concentraciones más elevadas del medicamento, lo que podría ocasionar un aumento de las reacciones adversas al medicamento (ver las secciones 4.2 y 5.2).

#### Síndrome de la serotonina

Durante el periodo poscomercialización se han notificado casos de síndrome de la serotonina, un trastorno potencialmente mortal, cuando se administró naltrexona/bupropión junto con un fármaco serotoninérgico, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) (ver las secciones 4.5 y 4.8). Si está clínicamente justificado administrar un tratamiento concomitante con otros fármacos serotoninérgicos, se recomienda observar con atención al paciente, especialmente durante el inicio del tratamiento y los incrementos de dosis.

El síndrome de la serotonina puede cursar con alteraciones del estado mental (p. ej., agitación, alucinaciones, coma), inestabilidad autónoma (p. ej., taquicardia, tensión arterial inestable, hipertermia), anomalías neuromusculares (p. ej., hiperreflexia, incoordinación, rigidez) y/o síntomas gastrointestinales (p. ej., náuseas, vómitos, diarrea). En caso de sospecha de síndrome de la serotonina, debe considerarse la interrupción del tratamiento.

### Síntomas neuropsiquiátricos y activación de la manía

Se han notificado episodios de activación de la manía y la hipomanía en pacientes con trastornos del estado de ánimo que fueron tratados con otros medicamentos similares para el trastorno depresivo mayor. En los ensayos clínicos en los que se evaluaron los efectos de naltrexona/bupropión en pacientes obesos y en los que se excluyó a los pacientes que estaban recibiendo antidepresivos no se notificaron casos de activación de la manía ni de la hipomanía. El tratamiento con naltrexona/bupropión de pacientes con antecedentes de manía debe usarse con precaución.

Se han notificado episodios de ataques de pánico, en particular en pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos, con naltrexona/bupropión. Los casos se produjeron sobre todo durante la fase de ajuste de la dosis inicial y después de modificar la dosis. El tratamiento con naltrexona/bupropión debe emplearse con precaución en pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos.

Los datos obtenidos en los ensayos realizados con animales sugieren un potencial adictivo del bupropión. No obstante, los estudios realizados sobre propensión a la adicción en humanos y la amplia experiencia clínica muestran que el bupropión posee un potencial de dependencia bajo.

### Influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

El uso de naltrexona/bupropión se ha asociado a la somnolencia y a episodios de pérdida de conciencia, a veces provocados por convulsiones. Debe advertirse a los pacientes que tengan precaución cuando conduzcan o utilicen máquinas durante el tratamiento con naltrexona/bupropión, sobre todo al principio del tratamiento o durante la fase de aumento de la dosis. Debe advertirse a los pacientes que sufren mareos, somnolencia, pérdida de conciencia o convulsiones que eviten conducir o utilizar máquinas hasta que se hayan resuelto estos efectos adversos. Como alternativa, se podría considerar la suspensión del tratamiento (ver las secciones 4.7 y 4.8).

### Lactosa

Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, de insuficiencia de lactasa o problemas de absorción glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

## **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

### Inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO)

Puesto que los inhibidores de la monoaminooxidasa A y B también potencian las vías catecolaminérgicas mediante un mecanismo distinto al del bupropión, naltrexona/bupropión no debe emplearse junto con los IMAO (ver sección 4.3).

### Analgésicos opioides

Naltrexona/bupropión está contraindicado en pacientes que tengan una dependencia a los opioides a largo plazo o al tratamiento agonista opioide (p. ej., metadona) o en pacientes con un síndrome agudo de abstinencia de opiáceos (ver sección 4.3). Debido al efecto antagonista de la naltrexona al receptor opioide, cabe la posibilidad de que los pacientes que estén tomando naltrexona/bupropión no obtengan un beneficio completo del tratamiento con medicamentos que contengan opiáceos, como los anticatarrales, antitusivos, antidiarreicos y analgésicos opioides. En el caso de los pacientes que precisen un tratamiento opioide intermitente, se debe interrumpir temporalmente el tratamiento con naltrexona/bupropión y la dosis de opiáceos no debe superar la dosis normalizada (ver sección 4.4). En el caso de que se precise el tratamiento opioide, se debe interrumpir el tratamiento con naltrexona/bupropión. Naltrexona/bupropión debe emplearse con precaución después de haber interrumpido el uso crónico de opioides durante 7-10 días para evitar que se desencadene un síndrome de abstinencia.

### Medicamentos metabolizados por las enzimas CYP del sistema del citocromo P450

El bupropión es metabolizado a su metabolito activo principal —el hidroxibupropión— principalmente por la CYP2B6 del citocromo P450, de ahí que exista la posibilidad de una interacción cuando se administra con medicamentos que inducen o inhiben la CYP2B6. Aunque no es metabolizado por la isoenzima CYP2D6, el bupropión y su metabolito principal —el hidroxibupropión— inhiben la ruta de la CYP2D6 y cabe la posibilidad de que afecte a los medicamentos que son metabolizados por la CYP2D6.

#### Sustratos de la CYP2D6

En un estudio clínico, se administró conjuntamente naltrexona/bupropión (32 mg de hidrocloreuro de naltrexona/360 mg de hidrocloreuro de bupropión al día) con una dosis de 50 mg de metoprolol (un sustrato de la CYP2D6). Naltrexona/bupropión aumentó 4 veces el AUC y 2 veces la  $C_{m\acute{a}x}$ , aproximadamente, respecto al metoprolol administrado en monoterapia. También se han observado interacciones farmacológicas clínicas similares, que dieron como resultado el aumento de la exposición farmacocinética de los sustratos de la CYP2D6, con la administración de bupropión solo con desipramina y venlafaxina.

La administración conjunta de bupropión y medicamentos que son metabolizados por la isoenzima CYP2D6, que incluyen determinados antidepresivos (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y muchos antidepresivos tricíclicos, como por ejemplo, desipramina, imipramina, paroxetina), antipsicóticos (p. ej., haloperidol, risperidona y tioridacina), bloqueantes de los receptores adrenérgicos  $\beta$  (p. ej., metoprolol) y antiarrítmicos de tipo 1C (p. ej., propafenona y flecainida), debe realizarse con precaución y se debe iniciar con la dosis más baja del intervalo posológico del medicamento concomitante. Aunque el citalopram no es metabolizado principalmente por la CYP2D6, en un estudio se observó que el bupropión aumento la  $C_{m\acute{a}x}$  y el AUC de citalopram en un 30 % y un 40 % respectivamente.

Durante el periodo poscomercialización se han notificado casos de síndrome de la serotonina, un trastorno potencialmente mortal, cuando se administró naltrexona/bupropión junto con un fármaco serotoninérgico, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) (ver las secciones 4.4 y 4.8).

Los medicamentos que precisen una activación metabólica de la CYP2D6 para ser eficaces (p. ej., tamoxifeno) pueden ver reducida su eficacia si se administra simultáneamente con inhibidores de la CYP2D6 como el bupropión. Si se incorpora naltrexona/bupropión al tratamiento de un paciente que ya esté recibiendo un medicamento metabolizado por la CYP2D6, debe considerarse la disminución de la dosis del medicamento original, en especial en el caso de los medicamentos simultáneos que presenten un índice terapéutico limitado. Siempre que sea posible se debe contemplar la posibilidad de hacer un seguimiento de la concentración del medicamento que posea un índice terapéutico estrecho como los antidepresivos tricíclicos.

#### Inductores, inhibidores y sustratos de la CYP2B6

El bupropión es metabolizado principalmente a su metabolito activo principal, el hidroxibupropión, por la isoenzima CYP2B6. Existe la posibilidad de que se produzca una interacción farmacológica entre naltrexona/bupropión y los medicamentos que inducen o son sustratos de la isoenzima CYP2B6.

Como el bupropión se metaboliza extensamente, debe extremarse la precaución cuando se administre conjuntamente naltrexona/bupropión con medicamentos que induzcan a la CYP2B6 (p. ej., carbamacepina, fenitoína, ritonavir, efavirenz), ya que pueden afectar a la eficacia clínica de naltrexona/bupropión. En una serie de estudios realizados en voluntarios sanos, el ritonavir (100 mg dos veces al día o 600 mg dos veces al día) o la combinación ritonavir/lopinavir (100 mg de ritonavir y 400 mg de lopinavir, administrados dos veces al día) redujeron la exposición del bupropión y sus metabolitos principales, de forma dependiente de la dosis, en un 20-80 %. De igual modo, la administración de 600 mg de efavirenz una vez al día durante dos semanas redujo la exposición del bupropión en un 55 % en voluntarios sanos.

La administración conjunta de medicamentos que puedan inhibir el metabolismo del bupropión a través de la isoenzima CYP2B6 (p. ej., sustratos de la CYP2B6: ciclofosfamida, ifosfamida;

inhibidores de la CYP2B6: orfenadrina, ticlopidina, clopidogrel) puede dar como resultado un aumento de las concentraciones plasmáticas de bupropión y disminuir las concentraciones del metabolito activo hidroxibupropión. En la actualidad se desconocen las consecuencias clínicas de la inhibición del metabolismo del bupropión a través de la enzima CYP2B6 y su correspondiente modificación de la relación bupropión/hidroxibupropión, pero podrían conducir a la reducción de la eficacia de naltrexona/bupropión.

### Sustratos del OCT2

El bupropión y sus metabolitos inhiben por completo al OCT2 en la membrana basolateral del túbulo renal responsable de la secreción de creatinina, de forma semejante al sustrato del OCT2 cimetidina. Por lo tanto, los aumentos ligeros de la concentración de creatinina observados después de un tratamiento prolongado con naltrexona/bupropión pueden deberse a la inhibición del OCT2 y no son indicativos de variaciones del aclaramiento de creatinina. El uso de naltrexona/bupropión junto con otros sustratos del OCT2 (p. ej., metformina) en los ensayos clínicos no indicó que fuera necesario el ajuste de la dosis o de otras medidas.

### Otras interacciones

Aunque los datos clínicos no identifican una interacción farmacocinética entre el bupropión y el alcohol, se han notificado casos raros de acontecimientos adversos neuropsiquiátricos o de disminución de tolerancia al alcohol en pacientes que tomaron alcohol mientras estaban en tratamiento con bupropión. No se conoce de la existencia de interacciones farmacocinéticas entre la naltrexona y el alcohol. Debe reducirse o evitarse el consumo de alcohol durante el tratamiento con naltrexona/bupropión.

Debe extremarse la precaución a la hora de prescribir naltrexona/bupropión a pacientes con factores que puedan predisponer a aumentar el riesgo de padecer crisis, entre ellos:

- Puesto que naltrexona/bupropión puede provocar una disminución de la glucemia en pacientes que padezcan diabetes, se debe ajustar la dosis de insulina o antidiabéticos orales para reducir al mínimo el riesgo de una hipoglucemia, lo que podría predisponer al paciente a padecer crisis epilépticas.
- Administración simultánea de medicamentos que puedan disminuir el umbral epiléptico, entre ellos, antipsicóticos, antidepresivos, antipalúdicos, tramadol, teofilina, corticoesteroides sistémicos, quinolonas y antihistamínicos sedantes.

Naltrexona/bupropión está contraindicado en pacientes que estén recibiendo un tratamiento simultáneo con inhibidores de la monoaminooxidasa, bupropión o naltrexona, estén padeciendo un síndrome de abstinencia del alcohol o las benzodiacepinas, tengan una dependencia a los opioides crónicos o al tratamiento agonista opioide (ver sección 4.3).

La administración de naltrexona/bupropión a pacientes que estén recibiendo levodopa o amantadina de forma simultánea se debe realizar con precaución. Los pocos datos de que se dispone sugieren un aumento de la incidencia de reacciones adversas (p. ej., náuseas, vómitos y reacciones adversas neuropsiquiátricas; ver sección 4.8) en pacientes que estén recibiendo bupropión de forma simultánea con levodopa o amantadina.

Debe extremarse la precaución cuando se administre naltrexona/bupropión de forma conjunta con inhibidores o inductores de las glucuronosiltransferasas no conjugadas (UGT) 1A2 y 2B7, ya que pueden alterar la exposición de la naltrexona.

La coadministración de naltrexona/bupropión con digoxina puede reducir los niveles plasmáticos de digoxina. Deben controlarse los niveles plasmáticos de digoxina en los pacientes tratados de forma concomitante con naltrexona/bupropión y digoxina. Los médicos deben tener en cuenta que los niveles de digoxina pueden aumentar al suspender el tratamiento con naltrexona/bupropión y es necesario controlar al paciente debido a la posible toxicidad por digoxina.

No se han estudiado las interacciones entre naltrexona/bupropión y los bloqueantes de los receptores adrenérgicos  $\alpha$  o la clonidina.

Como el bupropión se metaboliza extensamente, debe extremarse la precaución cuando se administre conjuntamente naltrexona/bupropión con medicamentos que inhiban el metabolismo (p. ej., valproato), ya que pueden afectar a su eficacia y seguridad clínicas.

Se recomienda tomar naltrexona/bupropión junto con alimentos, ya que se sabe que las concentraciones plasmáticas tanto de la naltrexona como del bupropión aumentan con los alimentos y los datos de seguridad y eficacia obtenidos en los ensayos clínicos se basan en las pautas posológicas administradas junto con las comidas.

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de naltrexona/bupropión en mujeres embarazadas. La combinación no se ha estudiado en estudios de toxicidad para la reproducción. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Los estudios realizados en animales con bupropión no han mostrado indicios claros de efectos perjudiciales para la reproducción. Se desconoce el riesgo potencial en humanos, por lo que no debe utilizarse Mysimba durante el embarazo ni en mujeres que estén intentando quedarse embarazadas.

##### Lactancia

Naltrexona y bupropión, así como sus metabolitos, se excretan en la leche materna.

No se dispone de información suficiente relativa a la exposición sistémica a la naltrexona y el bupropión en niños/recién nacidos lactantes, por lo que no se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Mysimba no debe utilizarse durante la lactancia.

##### Fertilidad

No se dispone de datos sobre fertilidad respecto al uso combinado de naltrexona y bupropión. No se han observado efectos en la fertilidad con bupropión en los estudios realizados sobre toxicidad para la reproducción. La administración por vía oral de naltrexona a ratas provocó un aumento considerable de pseudociestis y una disminución de la tasa de embarazos con unas 30 veces la dosis de naltrexona administrada con la combinación naltrexona/bupropión. Se desconoce la importancia que podrían tener estas observaciones en la fertilidad en humanos (ver sección 5.3).

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Naltrexona/bupropión influye sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Los pacientes en tratamiento con naltrexona/bupropión que experimenten una disminución en la capacidad de concentración, en el estado de alerta y sensación de mareo, somnolencia, pérdida de conciencia y convulsiones deben evitar realizar actividades potencialmente peligrosas, como conducir vehículos o utilizar máquinas hasta que estos efectos desaparezcan.

Debe advertirse a los pacientes sobre la conducción o el uso de máquinas peligrosas en caso de que naltrexona/bupropión afecte a su capacidad para realizar dichas actividades (ver las secciones 4.4 y 4.8).

#### **4.8 Reacciones adversas**

##### Resumen del perfil de seguridad

En los ensayos clínicos, el tratamiento se interrumpió por la aparición de una reacción adversa en el 23,8 % de los sujetos que estaba recibiendo naltrexona/bupropión y el 11,9 % de los que estaban recibiendo el placebo. Las reacciones adversas más frecuentes de naltrexona/bupropión fueron náuseas (muy frecuente), estreñimiento (muy frecuente), vómitos (muy frecuente), sensación de mareo (frecuente) y boca seca (frecuente). Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la interrupción del tratamiento con naltrexona/bupropión fueron náuseas (muy frecuente), cefalea (muy frecuente), sensación de mareo (frecuente) y vómitos (muy frecuente).

#### Tabla de reacciones adversas

El perfil de seguridad de naltrexona/bupropión (NB) que se resume en la Tabla 1 se basa en los ensayos clínicos llevados a cabo con la combinación a dosis fijas (reacciones adversas con una incidencia de al menos un 0,1 % y el doble que con el placebo) y/o las fuentes de datos poscomercialización. La lista de términos de la Tabla 2 presenta información sobre las reacciones adversas de los principios activos por separado (naltrexona [N] y bupropión [B]) identificadas en sus respectivas fichas técnicas o resúmenes de las características del producto para distintas indicaciones.

Las frecuencias de las reacciones adversas están clasificadas en función de la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

**Tabla 1. Reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron naltrexona/bupropión como combinación a dosis fija**

<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Reacción adversa</b>
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Raras	Disminución del hematocrito Disminución del recuento de linfocitos
	Frecuencia no conocida	Linfadenopatía
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Hipersensibilidad Urticaria
	Raras	Angioedema
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Raras	Deshidratación
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Ansiedad Insomnio
	Poco frecuentes	Sueños anormales Agitación Disociación (sentirse ausente) Cambios del estado de ánimo Nerviosismo Tensión
	Raras	Alucinaciones
	Frecuencia no conocida	Ataque de pánico

<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Reacción adversa</b>
	Frecuencia no conocida	Trastornos afectivos Agresión Estado de confusión Delirio Depresión Desorientación Alteración de la atención Hostilidad Pérdida de la libido Pesadillas Paranoia Trastorno psicótico Ideaciones suicidas* Intento de suicidio Comportamiento suicida
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
	Frecuentes	Sensación de mareo Temblores Disgeusia Letargo Somnolencia
	Poco frecuentes	Temblor intencional Alteración del equilibrio Amnesia
	Raras	Pérdida de conciencia Parestesia Presíncope Convulsiones** Síncope
	Frecuencia no conocida	Distonía Deterioro de la memoria Parkinsonismo Inquietud Síndrome de la serotonina****
Trastornos oculares	Frecuencia no conocida	Irritación ocular Dolor ocular o astenopia Hinchazón ocular Lagrimeo aumentado Fotofobia Visión borrosa
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	Acúfenos Vértigo
	Poco frecuentes	Cinetosis
	Frecuencia no conocida	Molestias en el oído Dolor de oído
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Palpitaciones Aumento de la frecuencia cardíaca
	Poco frecuentes	Taquicardia
Trastornos vasculares	Frecuentes	Sofocos Hipertensión***** Aumento de la tensión arterial
	Frecuencia no conocida	Fluctuaciones de la tensión arterial

<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Reacción adversa</b>
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuencia no conocida	Tos Disfonía Disnea Congestión nasal Molestias nasales Dolor bucofaríngeo Rinorrea Trastorno de senos Estornudos Bostezos
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Náuseas Estreñimiento Vómitos
	Frecuentes	Boca seca Dolor en la zona superior del abdomen Dolor abdominal
	Poco frecuentes	Molestias abdominales Dispepsia Eructos
	Raras	Hematoquecia Hernia Hinchazón de los labios Dolor en la zona inferior del abdomen Caries dental*** Dolor dental***
	Frecuencia no conocida	Diarrea Flatulencia Hemorroides Úlcera
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes	Colecistitis ALT elevada AST elevada Enzimas hepáticas elevadas
	Raras	Lesión hepática inducida por el fármaco
	Frecuencia no conocida	Hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Hiperhidrosis Prurito Alopecia Erupción
	Frecuencia no conocida	Acné Eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson Lupus eritematoso cutáneo Síndrome del lupus eritematoso sistémico agravado Pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Raras	Dolor mandibular
	Frecuencia no conocida	Artralgia Dolor inguinal Mialgia Rabdomiólisis
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuentes	Creatinina elevada en sangre

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacción adversa
	Raras	Micción urgente
	Frecuencia no conocida	Disuria Polaquiuria Tenesmo vesical o retención urinaria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuentes	Disfunción eréctil
	Raras	Menstruación irregular Hemorragia vaginal Sequedad vulvovaginal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Fatiga Sensación de inquietud Irritabilidad
	Poco frecuentes	Astenia Sensación anormal Sensación de calor Aumento del apetito Sed
	Raras	Dolor torácico Frío en las extremidades Pirexia
	Frecuencia no conocida	Escalofríos Aumento de la energía

\* Durante el tratamiento con NB se han notificado casos de ideación suicida y comportamiento suicida (ver sección 4.4).

\*\* La incidencia de convulsiones es de un 0,1 % (1/1000). El tipo más frecuente de convulsiones son las convulsiones tónico-clónicas generalizadas, un tipo de convulsiones que, en algunos casos, pueden provocar confusión post-ictal o deterioro de la memoria (ver sección 4.4).

\*\*\* Aunque el dolor dental y la caries dental no reúnen los criterios de inclusión en esta tabla, se han incluido en el subgrupo de pacientes que han presentado boca seca porque se observó una incidencia mayor de dolor dental y caries dental en los pacientes que fueron tratados con NB, en comparación con el placebo.

\*\*\*\* El síndrome de la serotonina puede ser consecuencia de una interacción entre el bupropión y un medicamento serotoninérgico, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) (ver las secciones 4.4 y 4.5).

\*\*\*\*\* En el período de poscomercialización se han notificado casos de crisis hipertensiva durante en la fase de ajuste de la dosis inicial.

Ya que NB es una combinación fija de dos principios activos, además de las que se presentan en la Tabla 1, podrían posiblemente producirse otras reacciones adversas observadas con uno de los principios activos. En la Tabla 2 se resumen los efectos indeseables que se producen con cualquiera de los principios activos por separado (bupropión o naltrexona) cuando se usan para indicaciones que no están relacionadas con la obesidad.

**Tabla 2. Reacciones adversas de los principios activos por separado naltrexona y bupropión identificadas en sus respectivas fichas técnicas o resúmenes de las características del producto.**

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Poco frecuentes	Herpes bucal (N) Tiña del pie (N)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes	Púrpura trombocitopénica idiopática (N)
Trastornos del sistema inmunológico	Muy raras	Reacciones de hipersensibilidad más graves, que incluyen, angioedema, disnea/broncoespasmo y shock anafiláctico.

<b>Sistema de clasificación de órganos</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Reacción adversa</b>
		También se han notificado casos de artralgia, mialgia y fiebre, acompañados de erupción y otros síntomas que sugieren una hipersensibilidad retardada. Estos síntomas pueden ser semejantes a una enfermedad del suero. (B)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Disminución del apetito (N)
	Poco frecuentes	Anorexia (B) Alteración de la glucemia (B)
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Problemas de concentración (B)
	Poco frecuentes	Delirio (B) Despersonalización (B) Trastorno de la libido (N) Ideación paranoide (B)
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes	Ataxia (B) Descoordinación (B)
Trastornos oculares	Poco frecuentes	Alteraciones visuales (B)
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Alteraciones en el electrocardiograma (N)
Trastornos vasculares	Poco frecuentes	Hipotensión ortostática (B) Vasodilatación (B)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuentes	Aumento de la expectoración (N)
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Alteración del gusto (B)
Trastornos hepato biliarios	Poco frecuentes	Aumento de las concentraciones sanguíneas de bilirrubina (N) Ictericia (B)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Exacerbación de la psoriasis (B) Seborrea (N)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes	Temblores (B)
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes	Eyaculación retardada (N)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Poco frecuentes	Aumento de peso (N)

#### *Descripción de las reacciones adversas seleccionadas*

##### *Convulsiones*

La incidencia de convulsiones en el grupo naltrexona/bupropión a lo largo del programa clínico fue del 0,06 % (2 de 3.239 pacientes). En el grupo de sujetos tratados con naltrexona/bupropión, los dos casos de convulsiones se consideraron graves y condujeron a la retirada del tratamiento (ver sección 4.4). En el grupo tratado con placebo no se observó ningún caso de convulsiones.

##### *Reacciones adversas gastrointestinales*

La gran mayoría de los pacientes tratados con naltrexona/bupropión que padeció náuseas, notificaron el acontecimiento en las 4 semanas posteriores al inicio del tratamiento. Los acontecimientos fueron por lo general de resolución espontánea, la mayoría se resolvió en el plazo de 4 semanas y casi todos en la semana 24. De igual modo, la mayoría de los episodios de estreñimiento en los pacientes que fueron tratados con naltrexona/bupropión se notificaron durante la fase de aumento de la dosis. La duración de la resolución del estreñimiento fue semejante entre los pacientes tratados con naltrexona/bupropión y los tratados con placebo. Aproximadamente la mitad de los pacientes tratados con naltrexona/bupropión que padecieron vómitos, notificó por primera vez el acontecimiento durante la fase de aumento de la dosis. El tiempo transcurrido hasta la resolución de los vómitos fue por lo general rápido (en una semana) y casi todos los acontecimientos se resolvieron en 4 semanas. La

incidencia de estas reacciones adversas gastrointestinales frecuentes en el grupo tratado con naltrexona/bupropión, respecto al grupo tratado con placebo, son las siguientes: náuseas (31,8 % frente al 6,7 %), estreñimiento (18,1 % frente al 7,2 %) y vómitos (9,9 % frente al 2,9 % respectivamente). La incidencia de náuseas, estreñimiento y vómitos intensos fue baja, pero fue superior en los pacientes tratados con naltrexona/bupropión, respecto a los tratados con el placebo (náuseas intensas: naltrexona/bupropión: (1,9 %), placebo (< 0,1 %); estreñimiento intenso: naltrexona/bupropión: (0,6 %), placebo: (0,1 %); vómitos intensos: naltrexona/bupropión: (0,7 %), placebo: (0,3 %)). Ningún episodio de náuseas, estreñimiento o vómitos fue grave.

#### *Otras reacciones adversas frecuentes*

La mayor parte de los pacientes tratados con naltrexona/bupropión que notificaron sensación de mareo, cefalea, insomnio o boca seca, notificaron por primera vez estos acontecimientos durante la fase de aumento de la dosis. Los casos de boca seca podrían estar relacionados con dolor dental y caries dental. En el subgrupo de pacientes con boca seca, se observó un aumento de la incidencia de dolor dental y caries dental en los pacientes tratados con naltrexona/bupropión, en comparación con los tratados con el placebo. La incidencia de cefalea aguda, sensación de mareo agudo e insomnio agudo fue baja, pero fue superior en los pacientes tratados con naltrexona/bupropión, respecto a los tratados con el placebo (cefalea aguda: naltrexona/bupropión: (1,1 %), placebo: (0,3 %); sensación aguda de mareo: naltrexona/bupropión: (0,6 %), placebo: (0,2 %); insomnio agudo: naltrexona/bupropión: (0,4 %), placebo: (< 0,1 %)). Ninguno de los casos de sensación de mareo, boca seca, cefalea o insomnio en los pacientes tratados con naltrexona/bupropión se consideró grave.

#### *Pacientes de edad avanzada*

Los pacientes de edad avanzada podrían ser más sensibles a alguna de las reacciones adversas relacionadas con el sistema nervioso central de naltrexona/bupropión (principalmente, sensación de mareo y temblores). Existe un aumento de la incidencia de trastornos gastrointestinales en los grupos de pacientes de edad avanzada. Los acontecimientos frecuentes que condujeron a la retirada del tratamiento en esta población de pacientes fueron náuseas, vómitos, sensación de mareo y estreñimiento.

#### *Diabetes de tipo 2*

Los pacientes con diabetes de tipo 2 que fueron tratados con naltrexona/bupropión mostraron una incidencia mayor de reacciones adversas gastrointestinales, principalmente, náuseas, vómitos y diarrea, que los pacientes que no padecían diabetes. Los pacientes que padecen diabetes de tipo 2 pueden presentar una predisposición mayor a este tipo de acontecimientos, debido al uso simultáneo de medicamentos (p. ej., metformina) o pueden tener una mayor probabilidad de padecer trastornos gastrointestinales subyacentes (p. ej., gastroparesis y predisposición a padecer síntomas gastrointestinales).

#### *Insuficiencia renal*

Los pacientes que padecen insuficiencia renal moderada presentaron una incidencia mayor de padecer reacciones adversas gastrointestinales y del sistema nervioso central, ya que estos pacientes presentaron por lo general una tolerabilidad inferior a la combinación naltrexona/bupropión a dosis diaria total de 32 mg de hidrocloreto de naltrexona/ hidrocloreto de 360 mg de bupropión; se cree que esto es debido a concentraciones plasmáticas más elevadas de metabolitos activos. Los tipos de acontecimientos de tolerabilidad fueron similares a los acontecimientos observados en los pacientes que presentaban una función renal normal (ver secciones 4.2, 4.4 y 5.2).

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través sistema nacional de notificación, incluido en el [Apéndice V](#).

## **4.9 Sobredosis**

## Experiencia de sobredosis en humanos

No existe experiencia clínica sobre la sobredosis con el uso combinado de bupropión y naltrexona. La dosis diaria máxima del uso combinado de bupropión y naltrexona que se administró en los ensayos clínicos contenía 50 mg de hidrocloreuro de naltrexona y 400 mg de hidrocloreuro de bupropión. Las implicaciones clínicas más graves de la sobredosis por el uso combinado de bupropión y naltrexona están probablemente relacionadas con el bupropión.

### *Bupropión*

Se ha notificado la ingestión aguda de dosis excesivas de 10 veces la dosis terapéutica máxima de bupropión (equivalente a un exceso de unas 8 veces la dosis diaria recomendada de naltrexona/bupropión). En un tercio aproximadamente de estos casos de sobredosis se notificaron convulsiones. Otras reacciones adversas notificadas con la sobredosis de bupropión en monoterapia incluyeron alucinaciones, pérdida de consciencia, taquicardia sinusal y variaciones del ECG, como alteraciones de la conducción (lo que incluye una prolongación del complejo QRS) o arritmias. Se han notificado casos de fiebre, rigidez muscular, rabdomiólisis, hipotensión, estupor, coma e insuficiencia respiratoria, principalmente cuando el bupropión formaba parte de sobredosis farmacológicas múltiples.

Aunque la mayoría de los pacientes se recuperaron sin padecer secuelas, se han notificado muertes asociadas a sobredosis de bupropión (en monoterapia) en pacientes que ingirieron dosis elevadas del medicamento. También se ha notificado síndrome de la serotonina.

### *Naltrexona*

La experiencia de sobredosis de naltrexona en monoterapia en humanos es limitada. En un estudio, los sujetos recibieron 800 mg diarios de hidrocloreuro de naltrexona (lo que equivale a 25 veces la dosis diaria recomendada de naltrexona/bupropión) hasta un máximo de una semana y no se observaron indicios de toxicidad.

## Manejo de la sobredosis

Debe garantizarse el mantenimiento de una vía aérea adecuada con oxigenación y ventilación. Se debe supervisar el ritmo cardíaco y las constantes vitales. También se recomienda una monitorización del EEG durante las primeras 48 horas posteriores a la ingestión y la administración de un tratamiento sintomático y de soporte adecuado. No se recomienda la inducción del vómito.

Se debe administrar carbón activado. No se dispone de datos sobre el uso de diuresis forzada, diálisis, hemoperfusión o exanguinotransfusión en el tratamiento de la sobredosis por el uso combinado de bupropión y naltrexona. No se conoce ningún antídoto específico del uso combinado de bupropión y naltrexona.

Dado el riesgo asociado a la dosis de convulsiones por el bupropión, se debe contemplar la hospitalización del paciente cuando exista la sospecha de una sobredosis de naltrexona/bupropión. Según la información obtenida a partir de los estudios realizados en animales, se recomienda el tratamiento de las convulsiones mediante la administración de benzodiazepinas y otras medidas terapéuticas de soporte que sean necesarias.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Preparados contra la obesidad excepto productos dietéticos, productos contra la obesidad de acción central, código ATC: A08AA62

### Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

Todavía no se conocen por completo los efectos neuroquímicos exactos de la supresión del apetito de naltrexona/bupropión. El medicamento contiene dos principios activos: naltrexona, un antagonista de los receptores opioides  $\mu$ , y el bupropión, un inhibidor débil de la recaptación neuronal de la dopamina y la norepinefrina. Estos componentes afectan a dos regiones principales del cerebro, en concreto, el núcleo arcuato del hipotálamo y el sistema dopaminérgico mesolímbico de recompensa.

El bupropión estimula las neuronas del núcleo arcuato del hipotálamo que producen proopiomelanocortina (POMC), que libera la hormona estimulante de los melanocitos  $\alpha$  ( $\alpha$ -MSH), que a su vez se une y estimula los receptores de la melanocortina 4 (MC4R). Cuando se libera la  $\alpha$ -MSH, las neuronas productoras de POMC liberan simultáneamente  $\beta$ -endorfina, un agonista endógeno de los receptores opioides  $\mu$ . La unión de la  $\beta$ -endorfina a los receptores opioides  $\mu$  en las neuronas POMC media un ciclo de autorregulación negativo en las neuronas POMC que conduce a una reducción de la liberación de  $\alpha$ -MSH. Para facilitar una activación más potente y duradera de las neuronas POMC, se propone el bloqueo de este ciclo de autorregulación inhibitor con naltrexona, con lo que se amplifican los efectos del bupropión en el balance calórico. Los datos preclínicos sugieren que la naltrexona y el bupropión pueden tener un efecto aditivo mucho mayor en esta región para disminuir la ingesta de alimentos cuando se administran de forma conjunta.

### Eficacia clínica y seguridad

Los efectos de naltrexona/bupropión en la pérdida de peso, el mantenimiento del peso, la circunferencia abdominal, la composición corporal, los marcadores de los parámetros cardiovasculares y metabólicos relacionados con la obesidad y las evaluaciones notificadas por los pacientes se analizaron en ensayos clínicos en fase II y III, con doble enmascaramiento y controlados con placebo sobre obesidad (intervalo de IMC: 27-45 kg/m<sup>2</sup>), con una duración del estudio de 16 a 56 semanas, en los que los pacientes fueron asignados aleatoriamente al grupo de tratamiento con hidrocloreuro de naltrexona (16-50 mg/día) y/o hidrocloreuro de bupropión (300-400 mg/día) o placebo.

#### *Efecto en la pérdida y el mantenimiento del peso*

Se llevaron a cabo cuatro estudios en fase III, multicéntricos, con doble enmascaramiento y controlados con placebo sobre obesidad (NB-301, NB-302, NB-303 y NB-304) para evaluar el efecto de naltrexona/bupropión, junto con el cambio en el estilo de vida de 4536 pacientes, a los que se les aleatorizó al grupo de tratamiento con naltrexona/bupropión o al de placebo. El tratamiento se inició con un período de aumento escalonado de la dosis. De estos estudios, tres (NB-301, NB-302 y NB-304) establecieron la variable primaria a las 56 semanas y uno (NB-303) lo estableció en la Semana 28, pero continuó durante 56 semanas. A los centros de los estudios NB-301, NB-303 y NB-304 se les dio instrucciones periódicas para que redujeran la ingesta calórica y aumentaran la actividad física, mientras que en el estudio NB-302 se incluyó un programa intensivo de modificación conductual que consistió en 28 sesiones de asesoramiento en grupo durante 56 semanas, además de la prescripción de una dieta estricta y un programa de ejercicios. El estudio NB-304 evaluó a pacientes con diabetes de tipo 2 que no conseguían llegar al índice glucémico de HbA<sub>1c</sub> < 7 % (53 mmol/mol) con antidiabéticos orales o solo con la dieta y la actividad física. El estudio NB-303 incluyó una reasignación aleatoria enmascarada y la incorporación de una dosis mayor de naltrexona (48 mg de hidrocloreuro de naltrexona y 360 mg de hidrocloreuro de bupropión) en la Semana 28 a la mitad de la cohorte de pacientes asignados al grupo de tratamiento activo que no respondían adecuadamente al tratamiento. El criterio de valoración principal con el que se comparaba la variación del peso con 32 mg de hidrocloreuro de naltrexona/360 mg de hidrocloreuro de bupropión, respecto al placebo, se evaluó en la Semana 28.

De la población global de 4536 pacientes de los estudios en fase III realizados con naltrexona/bupropión, el 25 % padecía hipertensión, el 33 % presentaba concentraciones de glucosa en ayunas  $\geq$  100 mg/dl (5,6 mmol/l) al inicio, el 54 % tenía dislipidemia al entrar en el estudio y el 11 % padecía diabetes de tipo 2.

En los estudios combinados en fase III, la edad media fue de 46 años, el 83 % eran mujeres, el 77 % eran pacientes caucásicos, el 18 % eran afroamericanos y el 5 % pertenecía a otros grupos étnicos. El IMC medio basal era de 36 kg/m<sup>2</sup> y la circunferencia abdominal media fue de 110 cm. Los dos

criterios de valoración principales fueron la variación porcentual respecto al inicio del peso corporal y el porcentaje de pacientes que consiguiera bajar el peso  $\geq 5\%$ . Los resúmenes de los datos de la variación media del peso corporal reflejan la población con intención de tratar (IT), definida como la población de pacientes que fueron asignados aleatoriamente al tratamiento, presentaron una medición del peso corporal basal y al menos una medición del peso corporal posterior durante la etapa de tratamiento definida, en la que se ha empleado un análisis de traslación de la última observación realizada (LOCF, *last observation carried forward*) y un análisis de los pacientes que finalizaron el estudio. Los resúmenes del porcentaje de pacientes que obtuvo una reducción del peso corporal de  $\geq 5\%$  o  $\geq 10\%$  utilizan un análisis de traslación de la observación inicial (BOCF, *baseline observation carried forward*) de todos los pacientes aleatorizados. El cumplimiento terapéutico global fue semejante en los ensayos clínicos y en los grupos de tratamiento. Las tasas de cumplimiento terapéutico de los estudios en fase III integrados fueron: 67 % en el grupo NB, frente al 74 % del grupo con placebo, a las 16 semanas; 63 % en el grupo NB, frente al 65 % del grupo con placebo, a las 26 semanas; 55 % en el grupo NB, frente al 55 % del grupo con placebo, a las 52 semanas.

En la Tabla 2 puede observarse que los pacientes del estudio NB-301 tuvieron una pérdida de peso media porcentual de  $-5,4\%$  mientras recibieron naltrexona/bupropión, en comparación con el  $-1,3\%$  del grupo de pacientes tratados con placebo. La pérdida de peso de al menos un 5 % del peso corporal basal se observó con una frecuencia mayor en los pacientes que fueron tratados con naltrexona/bupropión (31 %) que en los tratados con placebo (12 %) (Tabla 3). En la cohorte de pacientes que finalizaron las 56 semanas de tratamiento con naltrexona/bupropión se observó una pérdida de peso más pronunciada ( $-8,1\%$ ) que en el grupo tratado con placebo ( $-1,8\%$ ). En el estudio NB-303 se observaron unos resultados comparables. Su diseño era semejante y se observó una pérdida de peso significativa en los pacientes tratados con naltrexona/bupropión, respecto al placebo, en el criterio de valoración principal de la semana 28 que se mantuvo a lo largo de las 56 semanas desde el inicio (Tabla 3).

En el estudio NB-302 también se estudió el tratamiento con naltrexona/bupropión, combinado con un asesoramiento intensivo de modificación de la conducta. De igual modo, en el grupo de tratamiento con naltrexona/bupropión se produjo una pérdida de peso corporal media superior respecto al valor basal ( $-8,1\%$ ), en comparación con el estudio NB-301 ( $-5,4\%$ ) en la semana 56, y en el grupo tratado con placebo ( $-4,9\%$ ) respecto al estudio NB-301 ( $-1,3\%$ ).

Los efectos observados del tratamiento en pacientes obesos y con sobrepeso, con diabetes de tipo 2 (Estudio NB-304) no fueron tan marcados como los observados en los otros estudios en fase III. En esta población de pacientes, la combinación naltrexona/bupropión ( $-3,7\%$ ) fue mucho más eficaz ( $p < 0,001$ ) que el tratamiento con placebo ( $-1,7\%$ ).

**Tabla 3. Pérdida media de peso corporal (cambio porcentual) desde el inicio hasta la semana 56 en los estudios en fase III con naltrexona/bupropión (NB) NB-301, NB-302 y NB-304, y desde el inicio hasta la semana 28 en el estudio en fase III NB-303**

	Datos de la Semana 56						Datos de la Semana 28	
	NB--301		NB--302		NB--304		NB--303	
	NB	Placebo	NB	Placebo	NB	Placebo	NB	Placebo
<b>Conjunto de análisis de la población con intención de tratar<sup>+</sup></b>								
N	538	536	565	196	321	166	943	474
Inicio (kg)	99,8	99,5	100,3	101,8	104,2	105,3	100,4	99,4
Variación media porcentual (IC del 95 %) de pérdida de peso desde el inicio	-5,4* (-6,0, -4,8)	-1,3 (-1,9, 0,7)	-8,1* (-8,8, -7,4)	-4,9 (-6,1, -3,7)	-3,7* (-4,3, -3,1)	-1,7 (-2,5, -0,9)	-5,7* (-6,1, -5,3)	-1,9 (-2,4, -1,4)
<b>Conjunto de análisis de pacientes que finalizaron el estudio<sup>++</sup></b>								
N	296	290	301	106	175	100	619	319
Inicio (kg)	99,8	99,2	101,2	100,4	107,0	105,1	101,2	99,0
Variación media porcentual (IC del 95 %) de pérdida de peso desde el inicio	-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: intervalo de confianza; MC: mínimos cuadrados.

Los intervalos de confianza del 95 % se han calculado como la Medida MC  $\pm 1,96 \times$  Error estándar

<sup>+</sup> Pacientes aleatorizados, que presentaban una medición basal del peso corporal y al menos una medición del peso corporal posterior al inicio durante la etapa de tratamiento definida. Los resultados se basan en la traslación de la última observación realizada (LOCF).

<sup>++</sup> Pacientes que tenían una medición basal y posbasal del peso corporal y completaron las 56 semanas (Estudios NB-301, NB-302 y NB-304) o las 28 semanas (Estudio NB-303) del tratamiento.

\* Diferencia respecto al placebo,  $p < 0,001$ .

Los estudios NB-301, NB-302 y NB-303 se llevaron a cabo en pacientes obesos, con sobrepeso u obesos con enfermedades concomitantes. El estudio NB-302 tenía un programa de modificación del comportamiento más intensivo, mientras que el criterio de valoración principal del estudio NB-303 se estableció en la semana 28 para poder asignar aleatoriamente de nuevo a los pacientes a distintas dosis en la última etapa del estudio. El estudio NB-304 se llevó a cabo en pacientes con sobrepeso u obesidad y que padecían diabetes *mellitus* de tipo 2.

Los porcentajes de pacientes con  $\geq 5\%$  o  $\geq 10\%$  de pérdida de peso corporal respecto al inicio fueron superiores con el tratamiento con naltrexona/bupropión, en comparación con el placebo en los cuatro estudios en fase III sobre obesidad (Tabla 4).

**Tabla 4. Porcentaje (%) de pacientes con una pérdida de peso  $\geq 5\%$  o  $\geq 10\%$  desde el inicio hasta la semana 56 en los estudios en fase III NB-301, NB-302 y NB-304, y desde el inicio hasta la semana 28 en el estudio en fase III NB-303**

	Datos de la semana 56						Datos de la semana 28	
	NB-301		NB-302		NB-304		NB-303	
	NB	Placebo	NB	Placebo	NB	Placebo	NB	Placebo
<b>Población aleatorizada<sup>+</sup></b>								
N	583	581	591	202	335	170	1001	495
Pérdida de peso $\geq 5\%$	31*	12	46**	34	28*	14	42*	14
Pérdida de peso $\geq 10\%$	17*	5	30*	17	13**	5	22*	6
<b>Pacientes que finalizaron el estudio<sup>++</sup></b>								
N	296	290	301	106	175	100	619	319
Pérdida de peso $\geq 5\%$	62	23	80	60	53	24	69	22
Pérdida de peso $\geq 10\%$	34	11	55	30	26	8	36	9

<sup>+</sup> Con la traslación de la observación inicial (BOCF).

<sup>++</sup> Pacientes que tenían una medición basal y posbasal del peso corporal y completaron las 56 semanas (Estudios NB-301, NB-302 y NB-304) o las 28 semanas (Estudio NB-303) del tratamiento.

\* Diferencia respecto al placebo,  $p < 0,001$ .

\*\* Diferencia respecto al placebo,  $p < 0,01$ .

Los estudios NB-301, NB-302 y NB-303 se llevaron a cabo en pacientes obesos, con sobrepeso u obesos con enfermedades concomitantes. El estudio NB-302 tenía un programa de modificación del comportamiento más intensivo, mientras que el criterio de valoración principal del estudio NB-303 se estableció en la semana 28 para poder asignar aleatoriamente de nuevo a los pacientes a distintas dosis en la última etapa del estudio. El estudio NB-304 se llevó a cabo en pacientes con sobrepeso u obesidad y que padecían diabetes *mellitus* de tipo 2.

De los pacientes de los que se disponía de datos observados en la semana 16 en los cuatro ensayos clínicos en fase III, el 50,8 % de los que fueron asignados aleatoriamente al grupo de tratamiento con naltrexona/bupropión había perdido  $\geq 5\%$  del peso corporal basal, en comparación con el 19,3 % de los tratados con placebo (pacientes que respondieron favorablemente al tratamiento de la semana 16). Al año, la pérdida media de peso (empleando el método de la LOCF) de estos pacientes que respondieron favorablemente al tratamiento en la semana 16 y que recibieron naltrexona/bupropión fue del 11,3 %, con una pérdida del 55 %  $\geq 10\%$  del peso corporal. Además, los pacientes que respondieron favorablemente al tratamiento en la semana 16 y que habían recibido naltrexona/bupropión presentaron una tasa de retención superior y el 87 % completó 1 año de tratamiento. El umbral de pérdida de peso  $\geq 5\%$  de la semana 16 presentó un valor de predicción positivo del 86,4 % y un valor de predicción negativo del 84,8 % para determinar si un paciente tratado con naltrexona/bupropión conseguiría una pérdida mínima del 5 % en la semana 56. Los pacientes que no cumplieron el criterio de valoración principal inicial no mostraron una tolerabilidad mayor ni presentaron ningún problema de seguridad, en comparación con los pacientes que sí que mostraron una respuesta temprana favorable.

#### *Efecto en los parámetros cardiovasculares y metabólicos*

En los pacientes de todos los estudios en fase III que fueron tratados con naltrexona/bupropión se observaron mejorías en la circunferencia abdominal (lo que incluye a los pacientes que padecían diabetes de tipo 2), la concentración de triglicéridos, colesterol HDL y el cociente C-LDL/C-HDL, en comparación con los pacientes tratados con placebo (Tabla 4). Se observaron mejorías en las concentraciones de triglicéridos, C-HDL y el cociente C-LDL/C-HDL en los pacientes tratados con naltrexona/bupropión a los que se les diagnosticó en el inicio una dislipidemia, independientemente del tratamiento de la dislipidemia. En la sección 4.4 se describen las variaciones de la tensión arterial media. Además, en los pacientes que no padecían una diabetes de tipo 2 se observaron disminuciones

en ayunas de las concentraciones de insulina y el HOMA-IR (modelo homeostático de evaluación de la resistencia a la insulina) en los pacientes que fueron tratados con naltrexona/bupropión.

*Efectos en el control glucémico en pacientes obesos con diabetes de tipo 2*

A las 56 semanas de tratamiento, los pacientes con diabetes de tipo 2 (NB-304) que tomaron naltrexona/bupropión mostraron mejorías en los parámetros de control glucémico, en comparación con el placebo (Tabla 4). En la primera medición posbasal se observó una mejoría superior de la concentración de HbA<sub>1c</sub>, respecto al placebo (semana 16,  $p < 0,001$ ). La variación media de la HbA<sub>1c</sub> respecto al inicio en la Semana 56 fue de  $-0,63\%$  en el caso de los pacientes que fueron tratados con naltrexona/bupropión, en comparación con los tratados con placebo ( $-0,14\%$ ,  $p < 0,001$ ). En los pacientes que mostraron una HbA<sub>1c</sub> basal  $> 8\%$  (64 mmol/mol), las variaciones de la HbA<sub>1c</sub> en la conclusión del estudio fueron del  $-1,1\%$  en el caso de naltrexona/bupropión y del  $-0,5\%$  en el del placebo. En los pacientes tratados con naltrexona/bupropión se observaron mejorías en la glucemia en ayunas, la concentración de insulina en ayunas, el HOMA-IR y el porcentaje de pacientes que precisaron antidiabéticos de rescate, en comparación con los tratados con placebo.

**Tabla 5. Variación de los parámetros cardiovasculares y metabólicos desde el inicio hasta la semana 56 en los estudios en fase III NB-301, NB-302 y NB-304, y desde el inicio hasta la semana 28 en el estudio en fase III NB-303**

	Datos de la Semana 56						Datos de la Semana 28	
	NB-301		NB-302		NB-304		NB-303	
	NB	Placebo	NB	Placebo	NB	Placebo	NB	Placebo
<b>Grupo completo de análisis<sup>+</sup></b>								
N	471	511	482	193	265	159	825	456
Circunferencia abdominal (cm)	-6,2*	-2,5	-10,0*	-6,8	-5,0*	-2,9	-6,2*	-2,7
Triglicéridos, variación porcentual	-12,7*	-3,1	-16,6*	-8,5	-11,2*	-0,8	-7,3*	-1,4
C-HDL (mg/dl)	3,4*	-0,1	4,1*	0,9	3,0*	-0,3	1,2*	-1,4
Cociente C-LDL/C-HDL	-0,21*	-0,05	-0,05*	0,12	-0,15*	0,04	-0,15*	0,07
HbA <sub>1c</sub> (%)	No procede				-0,6*	-0,1	No procede	
Glucemia en ayunas (mg/dl)	-3,2*	-1,3	-2,4	-1,1	-11,9	-4,0	-2,1	-1,7
Insulina en ayunas (variación porcentual)	-17,1*	-4,6	-28,0*	-15,5	-13,5	-10,4	-14,1*	-0,5
HOMA-IR (variación porcentual)	-20,2*	-5,9	-29,9*	-16,6	-20,6	-14,7	-16,4*	-4,2

<sup>+</sup> Basado en la LOCF, con la traslación de la última observación realizada sobre el medicamento.

\* Valor  $p < 0,05$  (valores nominales), comparado con el grupo de tratamiento con placebo.

Los estudios NB-301, NB-302 y NB-303 se llevaron a cabo en pacientes obesos, con sobrepeso u obesos con enfermedades concomitantes. El estudio NB-302 tenía un programa de modificación del comportamiento más intensivo, mientras que el criterio de valoración principal del estudio NB-303 se estableció en la semana 28 para poder asignar aleatoriamente de nuevo a los pacientes a distintas dosis en la última etapa del estudio. El estudio NB-304 se llevó a cabo en pacientes con sobrepeso u obesidad y que padecían diabetes *mellitus* de tipo 2.

### *Efecto en la composición del organismo*

En un subconjunto de pacientes se midió la composición del organismo mediante radioabsorciometría de doble energía (DEXA, *dual energy X-ray absorptiometry*) (naltrexona/bupropión = 79 pacientes, placebo = 45 pacientes) y tomografía computarizada multicorte (TC) (naltrexona/bupropión = 34 pacientes, placebo = 24 pacientes). La evaluación mediante DEXA mostró que el tratamiento con naltrexona/bupropión estaba relacionado con disminuciones mayores respecto al inicio de la grasa corporal total y del tejido adiposo visceral, respecto al placebo. Tal como se esperaba, los pacientes tratados con naltrexona/bupropión presentaron un aumento medio mayor respecto al inicio y en comparación con los tratados con placebo en el porcentaje de masa corporal magra total. Estos resultados sugieren que la mayor parte de la pérdida total del peso se debía a una disminución del tejido adiposo, inclusive el tejido adiposo visceral.

### Población pediátrica

La Agencia Europea de medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Mysimba en los diferentes grupos de la población pediátrica en obesidad (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica). Naltrexona/bupropión no se debe utilizar en niños y adolescentes.

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

Los resultados de un estudio de biodisponibilidad, de dosis única, realizado en sujetos sanos demostró que los comprimidos de naltrexona/bupropión, con el ajuste de la dosis, son bioequivalentes, según el índice medio del  $AUC_{0-\infty}$  y los intervalos de confianza del 90 % a los comprimidos de liberación inmediata (LI) de naltrexona o de liberación prolongada (LP) de bupropión cuando se administran en monoterapia.

### Absorción

Tras la administración única de comprimidos de naltrexona/bupropión por vía oral a sujetos sanos, las concentraciones máximas de naltrexona y bupropión se obtienen a las 2 y 3 horas aproximadamente de la administración de naltrexona/bupropión, respectivamente. No se observaron diferencias en la biodisponibilidad, medida mediante el AUC, de naltrexona o bupropión, cuando se administraron en combinación, en comparación con cada uno de ellos en monoterapia. No obstante, dada la naturaleza prolongada de la liberación farmacológica de naltrexona/bupropión, la  $C_{máx.}$  de la naltrexona se redujo considerablemente, en comparación con la administración en monoterapia de 50 mg de hidrocloreto de naltrexona LI (diferencia de unas 2 veces tras el ajuste de la dosis). La  $C_{máx.}$  del bupropión de la combinación naltrexona/bupropión (180 mg de hidrocloreto de bupropión) fue equivalente a la  $C_{máx.}$  del bupropión de LP (150 mg de hidrocloreto de bupropión), lo que indica que la  $C_{máx.}$  del bupropión obtenida con naltrexona/bupropión (360 mg de hidrocloreto de bupropión al día) es comparable con la obtenida con el bupropión de LP comercializado (300 mg de hidrocloreto de bupropión al día) administrado en monoterapia.

La naltrexona y el bupropión se absorben bien en el tubo digestivo (absorción > 90 %), aunque la naltrexona posee un efecto significativo de primer paso por el que su biodisponibilidad sistémica se reduce y únicamente llega inalterada a la circulación sistémica entre un 5 y un 6 %.

### *Efecto de los alimentos*

Cuando se administró naltrexona/bupropión con una comida con un elevado contenido en grasas, el AUC y la  $C_{máx.}$  de la naltrexona aumentaron 2,1 veces y 3,7 veces, respectivamente, y el AUC y la  $C_{máx.}$  del bupropión aumentaron 1,4 veces y 1,8 veces respectivamente. En estado estacionario, el efecto de los alimentos dio como resultado un aumento del AUC (1,7 veces en el caso de la naltrexona; 1,1 veces, en el del bupropión) y la  $C_{máx.}$  (1,9 veces en el caso de la naltrexona; 1,3 veces en el del bupropión). La experiencia clínica incluyó distintas situaciones prandiales y respalda el uso de naltrexona/bupropión con los alimentos.

## *Distribución*

El volumen medio de distribución en estado estacionario de la administración combinada de naltrexona y el bupropión por vía oral ( $V_{ss}/F$ ) fue de 5697 litros y 880 litros respectivamente. La unión a las proteínas plasmáticas no es muy amplia en el caso de la naltrexona (21 %) o el bupropión (84 %), lo que indica un potencial bajo de interacciones farmacológicas por desplazamiento.

## *Biotransformación y eliminación*

Tras la administración por vía oral de los comprimidos de naltrexona/bupropión a sujetos sanos, la semivida de eliminación media ( $T_{1/2}$ ) fue de unas 5 horas en el caso de la naltrexona y de 21 horas, en el del bupropión.

## *Naltrexona*

El metabolito principal de la naltrexona es el 6- $\beta$ -naltrexol. Aunque es menos potente que la naltrexona, el 6- $\beta$ -naltrexol se elimina más lentamente y, por tanto, circula con unas concentraciones mucho más elevadas que la naltrexona. La naltrexona y el 6- $\beta$ -naltrexol no son metabolizados por las enzimas del citocromo P450, y los estudios *in vitro* indican que no existe la posibilidad de que se produzca la inhibición o la inducción de las isoenzimas importantes. La naltrexona es metabolizada principalmente a 6- $\beta$ -naltrexol por las dihidrodiol-deshidrogenasas (DD1, DD2 y DD4). Otras vías metabólicas principales son la formación de los metabolitos 2-hidroxi-3-O-metil-naltrexona y 2-hidroxi-3-O-metil-6- $\beta$ -naltrexol, que se cree que está mediada por las catecol-O-metil-transferasas (COMT), y la glucuronidación, que se cree que está mediada por la UGT1A1 y la UGT2B7.

La naltrexona y sus metabolitos se excretan principalmente por vía renal (el 37-60 % de la dosis). El valor obtenido de la excreción renal de la naltrexona tras la administración oral, con ajuste de la unión a las proteínas plasmáticas, es de 89 ml/min. Se desconoce cuál es la enzima responsable de la ruta principal de eliminación. La excreción por vía fecal representa una vía de eliminación poco significativa.

## *Bupropión*

El bupropión se metaboliza ampliamente en tres metabolitos activos: hidroxibupropión, treohidrobupropión y eritrohidrobupropión. Los metabolitos tienen unas semividas de eliminación más prolongadas que el bupropión y se acumulan en mayor medida. Los resultados *in vitro* sugieren que la CYP2B6 es la isoenzima principal implicada en la formación del hidroxibupropión, mientras que la CYP1A2, la CYP2A6, la CYP2C9, la CYP3A4 y la CYP2E1 tienen una implicación menor. Por el contrario, en las publicaciones científicas se ha notificado que la formación de treohidrobupropión está mediada por la 11- $\beta$ -hidroxiesteroide-deshidrogenasa de tipo 1. Se desconoce la ruta metabólica responsable de la formación de eritrohidrobupropión.

El bupropión y sus metabolitos inhiben la CYP2D6. La unión a proteínas plasmáticas del hidroxibupropión es semejante a la del bupropión (84 %), mientras que los otros dos metabolitos poseen aproximadamente la mitad del potencial de unión.

Tras la administración por vía oral de 200 mg de hidrocloreuro de  $^{14}\text{C}$ -bupropión en humanos, el 87 % y el 10 % de la dosis radiactiva se recuperó en la orina y las heces, respectivamente. La fracción de la dosis oral del bupropión excretado inalterado fue del 0,5 %, un hallazgo congruente con el amplio metabolismo del bupropión.

## *Acumulación*

Tras la administración del doble de la administración diaria de naltrexona/bupropión, la naltrexona no se acumula, mientras que el 6- $\beta$ -naltrexol se acumula con el tiempo. Según esta semivida, se estima que el 6- $\beta$ -naltrexol alcanza las concentraciones de equilibrio en unos 3 días. Los metabolitos del bupropión (y en menor medida, el bupropión sin metabolizar) se acumulan y alcanzan las concentraciones del estado de equilibrio a la semana aproximadamente. No se ha realizado ningún estudio en el que se compare el AUC y la  $C_{m\acute{a}x}$  de los comprimidos de liberación prolongada de

naltrexona/bupropión con bupropión LP o naltrexona LI, administrados en monoterapia con dosis múltiples (es decir, en condiciones de estado estacionario).

### Poblaciones especiales

#### *Sexo y origen étnico*

El análisis agrupado de los datos de naltrexona/bupropión no ha desvelado ninguna diferencia significativa respecto al sexo ni el origen étnico en los parámetros farmacocinéticos del bupropión o la naltrexona. No obstante, solo se ha estudiado ampliamente en sujetos de origen caucásico o afroamericano. No es preciso realizar un ajuste de la pauta posológica en función del sexo o el origen étnico.

#### *Pacientes de edad avanzada*

La farmacocinética de naltrexona/bupropión no se ha evaluado en la población de edad avanzada. Puesto que los productos metabólicos de la naltrexona y el bupropión se excretan en la orina y las personas de edad avanzada presentan una probabilidad mayor de padecer una disminución de la función renal, debe extremarse la precaución a la hora de elegir la dosis y puede ser conveniente supervisar la función renal. El uso de naltrexona/bupropión no está recomendado en pacientes de más de 75 años.

#### *Fumadores*

El análisis agrupado de los datos de naltrexona/bupropión no mostró ninguna diferencia significativa en las concentraciones plasmáticas del bupropión o la naltrexona en la población de fumadores, en comparación con los no fumadores. Los efectos del tabaquismo en la farmacocinética del bupropión se estudiaron en 34 voluntarios sanos de ambos sexos, de los que 17 eran fumadores crónicos y 17, no fumadores. Tras la administración oral de una dosis única de 150 mg de hidrocloreto de bupropión, no se observó ninguna diferencia estadísticamente significativa en la  $C_{máx.}$ , la semivida, el  $T_{máx.}$ , el AUC o el aclaramiento del bupropión ni de sus metabolitos activos entre fumadores y no fumadores.

#### *Insuficiencia hepática*

Se ha llevado a cabo un estudio sobre la farmacocinética de una única dosis de naltrexona/bupropión en pacientes con insuficiencia hepática. Los resultados de este estudio demostraron que en pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuaciones en la escala de Child-Pugh de entre 5 y 6 [clase A]), se produjo un modesto aumento de las concentraciones de naltrexona, pero las concentraciones de bupropión y la mayoría de los demás metabolitos fueron en general comparables, y no fueron mayores al doble de las de pacientes con una función hepática normal. En pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuaciones en la escala de Child-Pugh de entre 7 y 9 [clase B]) y grave (puntuaciones en la escala de Child-Pugh de 10 o superior [clase C]), se observaron aumentos de la concentración máxima de naltrexona de aproximadamente 6 veces y de aproximadamente 30 veces para los pacientes con insuficiencia moderada y grave, respectivamente, mientras que la concentración de bupropión fueron de 2 veces para ambos grupos. Se observaron aumentos de aproximadamente 2 y 4 veces del área bajo la curva con bupropión en pacientes con insuficiencia moderada y grave, respectivamente. No hubo cambios sistemáticos en los metabolitos de naltrexona o bupropión en relación con los diferentes grados de insuficiencia hepática. El uso de naltrexona/bupropión está contraindicado en pacientes con una insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3) y tampoco está recomendado en pacientes que presenten insuficiencia hepática moderada (ver sección 4.4). En pacientes con insuficiencia hepática leve, la dosis máxima diaria recomendada de naltrexona/bupropión se debe reducir (ver sección 4.2).

#### *Insuficiencia renal*

Se ha llevado a cabo un estudio sobre la farmacocinética de una única dosis de naltrexona/bupropión en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave, en comparación con sujetos con función renal normal. Los resultados de este estudio demostraron que el área bajo la curva de la concentración plasmática de naltrexona y sus metabolitos y la concentración plasmática de bupropión y sus metabolitos había aumentado menos del doble en los pacientes con insuficiencia renal moderada y grave, y se observaron aumentos menos pronunciados en los pacientes con insuficiencia renal leve. Según estos resultados, no se recomienda ningún ajuste de la dosis para los pacientes con insuficiencia

renal leve. En pacientes con una insuficiencia renal moderada o grave, la dosis máxima diaria recomendada de naltrexona/bupropión debería reducirse (ver sección 4.2). El uso de naltrexona/bupropión está contraindicado en pacientes con una insuficiencia renal terminal (ver sección 4.3).

### 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No se han realizado estudios en animales sobre los efectos del uso combinado de naltrexona y bupropión.

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico. Únicamente se observaron reacciones en los estudios no clínicos con exposiciones consideradas superiores a la máxima humana, lo que indica poca relevancia para su uso clínico. No obstante, existen algunos datos sobre hepatotoxicidad con el aumento de la dosis, ya que se han observado aumentos reversibles de las enzimas hepáticas en humanos con dosis terapéuticas y superiores (ver sección 4.4 y 4.8). En los estudios realizados en animales se han observado alteraciones hepáticas con el uso de bupropión, pero esto refleja la acción de un inductor enzimático hepático. El bupropión no induce su propio metabolismo con las dosis recomendadas en humanos, lo que sugiere que los hallazgos hepáticos observados en los animales de laboratorio tienen una importancia mínima a la hora de evaluar y valorar los riesgos del bupropión.

#### Toxicidad para la reproducción

La naltrexona (100 mg/kg/día, unas 30 veces la dosis de naltrexona contenida en la combinación naltrexona/bupropión en mg/m<sup>2</sup>) provocó un aumento considerable de pseudociesis en las ratas. También se produjo una disminución de la tasa de embarazos de las ratas apareadas. Con esta concentración de la dosis no se observó ningún efecto en la fertilidad masculina. Se desconoce la importancia que podrían tener estas observaciones en la fertilidad en humanos.

Se ha observado un efecto embriocida de la naltrexona en ratas, a las que se les administraron 100 mg/kg/día de naltrexona (30 veces la dosis de naltrexona/bupropión) antes y durante la gestación, así como en ratones tratados con 60 mg/kg/día de naltrexona (36 veces la dosis de naltrexona/bupropión) durante la etapa de organogénesis.

Un estudio realizado sobre la fertilidad en ratas con dosis de hasta 300 mg/kg/día de bupropión (8 veces la dosis de bupropión administrada con la combinación naltrexona/bupropión) no mostró indicios de alteraciones en la fertilidad.

#### Genotoxicidad

La naltrexona dio un resultado negativo en los siguientes estudios de genotoxicidad *in vitro*: ensayo sobre mutaciones inversas en bacterias (prueba de Ames), prueba de translocación hereditaria, ensayo de intercambio de cromátidas hermanas en líneas celulares CHO y ensayo de mutación génica de linfoma de ratón. La naltrexona también dio negativo en un ensayo *in vivo* de micronúcleos de ratón. Por el contrario, la naltrexona dio positivo en los ensayos siguientes: ensayo de frecuencia de genes letales recesivos en *Drosophila*, lesiones del ADN inespecíficas en ensayos de reparación con líneas celulares de *E. coli* y WI-38 y análisis de orina para determinar los residuos de histidinas metiladas. Se desconoce la importancia clínica de estas observaciones ambiguas.

Los datos de genotoxicidad indican que el bupropión es un mutágeno bacteriano débil, pero no mamífero y, por tanto, no existen riesgos como genotóxico en humanos. Los estudios realizados en ratones y ratas confirman la ausencia de carcinogenia en estas especies.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Núcleo del comprimido:

Hidrocloruro de cisteína  
Celulosa microcristalina  
Hidroxipropilcelulosa  
Estearato de magnesio  
Lactosa anhidra  
Monohidrato de lactosa  
Crospovidona de tipo A  
Laca de aluminio índigo carmín (E132)  
Hipromelosa  
Edetato disódico  
Dióxido de silicio coloidal

#### Cubierta pelicular:

Alcohol polivinílico  
Dióxido de titanio (E171)  
Macrogol (3350)  
Talco  
Laca de aluminio índigo carmín (E132)

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Período de validez**

30 meses

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Blísters de PVC/PCTFE/PVC/aluminio.  
Presentaciones: 28, 112 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

Ninguna especial.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/14/988/001-002

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 26 marzo 2015

Fecha de la última renovación: 16 enero 2020

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

- **Informes periódicos de seguridad (IPS)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD), prevista en el artículo 107ter (párrafo 7), de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

## **D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes, en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).
- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

El titular de la autorización de comercialización se asegurará de que todos los profesionales sanitarios de todos y cada uno de los Estados Miembros en los que se comercialice Mysimba que se prevea que vayan a prescribir Mysimba dispongan de una guía del prescriptor. Antes de la comercialización de Mysimba en cada uno de los Estados Miembros, el titular de la autorización de comercialización (TAC) debe acordar el contenido y el formato de la guía del prescriptor con la autoridad nacional competente.

La guía del prescriptor contendrá los siguientes elementos clave:

- Un recordatorio de la indicación y de la necesidad de interrumpir el tratamiento si surge algún problema de seguridad o tolerabilidad del tratamiento continuo o si, transcurridas 16 semanas, los pacientes han perdido menos del 5 % del peso corporal inicial.
- Un recordatorio de las contraindicaciones, advertencias y precauciones, así como las características del paciente, que expongan a los pacientes a un riesgo más elevado de padecer

reacciones adversas a Mysimba para garantizar que la selección de los pacientes sea la adecuada.

- **Obligación de llevar a cabo medidas posautorización**

El TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

<b>Descripción</b>	<b>Fecha límite</b>
<p><i>Estudio de seguridad postautorización:</i> El TAC debe llevar a cabo y presentar los resultados de un estudio en fase IV, multicéntrico, aleatorizado, con diseño de doble enmascaramiento y controlado con placebo para evaluar el efecto de la naltrexona de liberación prolongada (LP)/bupropión LP en la aparición de acontecimientos adversos cardiovasculares importantes (AACI) en pacientes con sobrepeso y obesidad. El estudio será supervisado de forma periódica por un Comité de control de datos (CCD). El protocolo del estudio, inclusive los aspectos fundamentales de los estatutos del CCD, se debe acordar antes de iniciar el estudio.</p>	<p>Fecha de presentación del informe final del estudio: 31 de marzo de 2022.</p> <p>Fecha de presentación del protocolo: 31 de marzo de 2015.</p>

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR****CAJA DE CARTÓN****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Mysimba 8 mg/90 mg comprimidos de liberación prolongada

Hidrocloruro de naltrexona/hidrocloruro de bupropión

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido contiene 8 mg de hidrocloruro de naltrexona, lo que equivale a 7,2 mg de naltrexona, y 90 mg de hidrocloruro de bupropión, lo que equivale a 78 mg de bupropión.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Este medicamento contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

112 comprimidos de liberación prolongada

28 comprimidos de liberación prolongada

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

No divida, mastique ni triture el comprimido.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO****8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 30°C.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote:

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

mysimba  
8 mg/90 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**BLÍSTERS**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Mysimba 8 mg/90 mg comprimidos de liberación prolongada

Hidrocloruro de naltrexona/hidrocloruro de bupropión

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Orexigen

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote:

**5. OTROS**

## **B. PROSPECTO**

## Prospecto: información para el paciente

### Mysimba 8 mg/90 mg comprimidos de liberación prolongada hidrocloruro de naltrexona/hidrocloruro de bupropión

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### Contenido del prospecto

1. Qué es Mysimba y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Mysimba
3. Cómo tomar Mysimba
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Mysimba
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es Mysimba y para qué se utiliza

Mysimba contiene dos principios activos —hidrocloruro de naltrexona e hidrocloruro de bupropión— y se emplea en adultos obesos o con sobrepeso para controlar el peso, junto con una dieta hipocalórica y ejercicio físico. Este medicamento actúa en las zonas del cerebro que están implicadas en el control de la ingesta de alimentos y el gasto energético.

La obesidad en adultos mayores de 18 años se define como un índice de masa corporal igual o superior a 30. El sobrepeso en adultos de más de 18 años se define como un índice de masa corporal igual o superior a 27 e inferior a 30. El índice de masa corporal se calcula dividiendo el peso corporal medido (kg) por la estatura medida al cuadrado (m<sup>2</sup>).

El uso de Mysimba se ha autorizado en pacientes con un índice de masa corporal inicial de 30 o superior. También se puede administrar a las personas que tengan un índice de masa corporal de 27-30, si presentan dolencias relacionadas con el sobrepeso, como hipertensión arterial controlada, diabetes de tipo 2 o concentraciones elevadas de lípidos (grasa) en la sangre.

Su médico puede interrumpir el tratamiento con Mysimba después de 16 semanas, si usted no consigue una pérdida de peso de al menos el 5 % de su peso inicial. Su médico también podría recomendar la interrupción del tratamiento en el caso de que se produzca un aumento de la tensión arterial o exista algún otro problema de seguridad o tolerabilidad de este medicamento.

#### 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Mysimba

##### No tome Mysimba:

- si es alérgico a la naltrexona, el bupropión o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si padece una hipertensión arterial anómala que no esté controlada con medicamentos.

- si padece alguna enfermedad que provoque crisis epilépticas (convulsiones) o si tiene antecedentes de crisis epilépticas.
- si tiene un tumor cerebral.
- si su consumo habitual de alcohol es elevado y acaba de dejar de beber alcohol o va a dejar de tomarlo mientras esté tomando Mysimba.
- si ha dejado de tomar recientemente sedantes o medicamentos para tratar la ansiedad (en especial, benzodiacepinas) o si va a dejar de tomarlos mientras esté tomando Mysimba.
- si padece o ha padecido un trastorno bipolar (cambios extremos del estado de ánimo).
- si está recibiendo otros medicamentos que contengan bupropión o naltrexona.
- si padece un trastorno del comportamiento alimentario o lo padeció en el pasado (por ejemplo, bulimia o anorexia nerviosa).
- si padece actualmente una dependencia a los opiáceos de administración prolongada o los agonistas opiáceos (por ejemplo, metadona) o está padeciendo un síndrome de abstinencia agudo (mono).
- si está tomando medicamentos para tratar la depresión o la enfermedad de Parkinson denominados «inhibidores de la monoaminoxidasa (IAMO)» o los ha tomado en los últimos 14 días.
- si padece una enfermedad grave del hígado.
- si padece alguna enfermedad terminal del riñón.

### **Advertencias y precauciones**

#### **Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Mysimba.**

Esto es importante porque algunas enfermedades predisponen a padecer efectos adversos (ver también la sección 4).

Si se siente **deprimido, tiene ideas suicidas, tiene antecedentes de intento de suicidio, ataques de pánico u otro trastorno mental**, debe informar a su médico antes de tomar este medicamento.

#### **Crisis epilépticas (convulsiones)**

Se ha demostrado que Mysimba provoca crisis epilépticas (convulsiones) en hasta 1 de cada 1000 pacientes (ver también la sección 4). Debe informar a su médico antes de tomar este medicamento:

- Si ha padecido alguna lesión o traumatismo craneoencefálico graves.
- Si bebe alcohol con asiduidad (consulte el apartado «Toma de Mysimba con alcohol»).
- Si toma medicamentos para dormir de forma habitual (sedantes).
- Si en la actualidad padece un síndrome de abstinencia o es adicto a la cocaína o a otras sustancias estimulantes.
- Si padece diabetes y usa insulina o medicamentos orales que puedan disminuir las concentraciones de azúcar en la sangre (hipoglucemia).
- Si está tomando otros medicamentos que puedan aumentar el riesgo de padecer convulsiones (consulte el apartado «Toma de Mysimba con otros medicamentos»).

Si padece una crisis epiléptica (convulsiones), debe dejar de tomar Mysimba y consultar a su médico de inmediato.

#### **Reacciones de hipersensibilidad**

Si padece algún síntoma de una **reacción alérgica**, como hinchazón de la garganta, la lengua, los labios o el rostro, tiene dificultad para tragar o respirar, siente mareos, fiebre, erupción, dolor articular o muscular, urticaria o picores después de tomar este medicamento, deje de tomar Mysimba inmediatamente y consulte a su médico (ver también la sección 4).

Se han notificado reacciones cutáneas graves, como síndrome de Stevens-Johnson y pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), asociadas al tratamiento con Mysimba. Deje de tomar Mysimba y solicite asistencia médica de forma inmediata si nota alguno de los síntomas relacionados con estas reacciones cutáneas graves que se describen en la sección 4.

#### **Debe consultar a su médico, en especial si:**

- Tiene **hipertensión** antes de tomar Mysimba, ya que esta puede empeorar. Antes de empezar a tomar Mysimba y durante su tratamiento le tomarán la tensión y le medirán la frecuencia cardíaca. Si la tensión arterial o la frecuencia cardíaca aumentan considerablemente, es posible que tenga que dejar de tomar Mysimba.
- Si padece una **arteriopatía coronaria** no controlada (una enfermedad del corazón provocada por un flujo sanguíneo insuficiente en los vasos sanguíneos del corazón), acompañada de síntomas como una angina de pecho (caracterizado por dolor torácico) o de un infarto de miocardio reciente.
- Si padece o ha padecido una enfermedad que afecte a la circulación sanguínea del cerebro (**enfermedad cerebrovascular**).
- Si padece algún **problema de hígado** antes de comenzar el tratamiento con Mysimba.
- Si padece algún **problema de riñón** antes de comenzar el tratamiento con Mysimba.
- Si tiene antecedentes de **manía** (sensación de euforia o sobreactación, que provoca un comportamiento inusual).
- Si está tomando medicamentos para la **depresión**, el uso de estos junto con Mysimba puede provocar síndrome de la serotonina, un trastorno potencialmente mortal (ver “Toma de Mysimba con otros medicamentos” en esta sección y sección 4).

### Síndrome de Brugada

- si tiene una afección denominada síndrome de Brugada (un síndrome hereditario raro que afecta al ritmo cardíaco) o si se ha producido una parada cardíaca o muerte súbita en su familia.

### Pacientes de edad avanzada

Si tiene 65 años o más, debe extremar la precaución cuando tome Mysimba. Mysimba no está recomendado en pacientes de más de 75 años.

### Niños y adolescentes

No se han realizado estudios en niños y adolescentes de menos de 18 años. Por lo tanto, Mysimba no se debe utilizar en niños y adolescentes menores de 18 años.

### Toma de Mysimba con otros medicamentos

**Comuníquese a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.**

### No tome Mysimba con:

- **Inhibidores de la monoaminoxidasa** (medicamentos para tratar la depresión o la enfermedad de Parkinson), como fenelcina, selegilina o rasagilina. Debe dejar de tomar estos medicamentos durante al menos 14 días antes de comenzar el tratamiento con Mysimba (ver el apartado «No tome Mysimba»).
- **Opiáceos o medicamentos que contengan opiáceos** para tratar, por ejemplo, la tos y el resfriado (como las mezclas que contienen dextrometorfano o codeína), la adicción a los opiáceos (como la metadona), el dolor (como por ejemplo, morfina y codeína) o la diarrea (por ejemplo, elixir paregórico). Debe dejar de tomar cualquier medicamento opiáceo con al menos 7-10 días de antelación antes de comenzar el tratamiento con Mysimba. Puede que su médico lleve a cabo análisis de sangre para asegurarse de que ya no quedan restos de estos medicamentos en la sangre antes de que comience su tratamiento. La naltrexona bloquea los efectos de los opiáceos. Si toma dosis elevadas de opiáceos para superar estos efectos de la naltrexona, podría padecer una intoxicación aguda por opiáceos potencialmente mortal. Después de que interrumpa el tratamiento con Mysimba, podría presentar una sensibilidad mayor a las dosis bajas de opiáceos (ver el apartado «No tome Mysimba»).

**Comuníquese a su médico si está tomando alguno de los medicamentos siguientes, ya que su médico le someterá a una vigilancia estrecha por si surgen efectos adversos:**

- Medicamentos que pueden aumentar el **riesgo de crisis epilépticas**, bien en monoterapia como en combinación con naltrexona/bupropión, como:
  - Medicamentos para tratar la depresión y otros trastornos mentales.
  - Corticoesteroides (salvo colirios, cremas o lociones oftalmológicas y para trastornos de la piel o inhaladores para el tratamiento de trastornos respiratorios como el asma).
  - Medicamentos empleados para prevenir la malaria.
  - Quinolonas (antibióticos como la ciprofloxacina para tratar infecciones).
  - Tramadol (un analgésico que pertenece a la clase de los opiáceos).
  - Teofilina (empleado en el tratamiento del asma).
  - Antihistamínicos (medicamentos para tratar la rinitis alérgica, el prurito picores y otras reacciones alérgicas), que provocan somnolencia (como la clorfenamina);
  - Medicamentos para reducir las concentraciones de glucosa en la sangre (como la insulina, sulfonilureas como la glibenclamida y las meglitinidas como la nateglinida o la repaglinida).
  - Medicamentos para ayudar a conciliar el sueño (sedantes como el diazepam).
- Medicamentos para tratar la **depresión** (como la amitriptilina, la desipramina, la imipramina, la venlafaxina, la paroxetina, la fluoxetina, el citalopram y el escitalopram) u otros trastornos psiquiátricos (como la risperidona, el haloperidol y la tioridacina). Mysimba puede interactuar con algunos medicamentos empleados para el tratamiento de la depresión y usted puede experimentar el denominado síndrome de la serotonina. Los síntomas son alteraciones del estado mental (p. ej., agitación, alucinaciones, coma) y otros efectos como temperatura corporal superior a 38 °C, aumento de la frecuencia cardíaca, tensión arterial inestable y exageración de los reflejos, rigidez muscular, falta de coordinación y/o síntomas gastrointestinales (p. ej., náuseas, vómitos, diarrea) (ver sección 4).
- Algunos medicamentos empleados en el tratamiento de la **hipertensión** (betabloqueantes como el metoprolol y la clonidina, un antihipertensor que actúa a nivel central).
- Algunos medicamentos empleados en el tratamiento del **ritmo cardíaco irregular** (como la propafenona y la flecainida).
- Algunos medicamentos empleados para tratar el **cáncer** (como la ciclofosfamida, la ifosfamida y el tamoxifeno).
- Algunos medicamentos para la enfermedad de **Parkinson** (como la levodopa, la amantadina o la orfenadrina).
- La ticlopidina o el clopidogrel, empleados principalmente en el tratamiento de **cardiopatías o del ictus**.
- Medicamentos empleados en el tratamiento de la **infección por el VIH y el SIDA**, como el efavirenz y el ritonavir.
- Medicamentos empleados para tratar la **epilepsia**, como el valproato, la carbamacepina, la fenitoína o el fenobarbital.

Su médico lo vigilará estrechamente por si surgen efectos adversos y puede que decida ajustar la dosis de los demás medicamentos o de Mysimba.

**Mysimba puede hacer que otros medicamentos que se toman al mismo tiempo sean menos eficaces:**

- **Si toma digoxina para el corazón**

Si este es su caso, informe a su médico. Su médico puede considerar ajustar la dosis de digoxina.

#### **Toma de Mysimba con alcohol**

El consumo excesivo de alcohol durante el tratamiento con Mysimba podría aumentar el riesgo de padecer una crisis epiléptica (convulsiones) o trastornos mentales o disminuir la tolerancia al alcohol. Su médico le pedirá que no consuma alcohol mientras esté en tratamiento con Mysimba o que intente consumirlo lo menos posible. Si ahora bebe mucho, no deje de hacerlo súbitamente, ya que podría provocarle una crisis epiléptica.

#### **Embarazo y lactancia**

No debe utilizarse Mysimba durante el embarazo ni, ni en mujeres que tengan previsto en este momento quedarse embarazadas, ni durante la lactancia.

Si está embarazada o en período de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

### **Conducción y uso de máquinas**

Consulte a su médico antes de conducir o utilizar máquinas, ya que durante el tratamiento con Mysimba puede que se sienta somnoliento y mareado.

No conduzca, no maneje herramientas o máquinas ni realice actividades peligrosas hasta que sepa cómo le afecta este medicamento.

Si sufre desmayos, debilidad muscular o convulsiones durante el tratamiento, no conduzca ni utilice máquinas.

En caso de duda, consulte a su médico, que podría considerar la interrupción del tratamiento dependiendo de su situación.

### **Mysimba contiene lactosa (un tipo de azúcar).**

Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

## **3. Cómo tomar Mysimba**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La dosis inicial recomendada es de un comprimido (8 mg de hidrocloreuro de naltrexona/90 mg de hidrocloreuro de bupropión) una vez al día, tomado por la mañana. La dosis se irá adaptando de forma gradual del modo siguiente:

- **Semana 1:** un comprimido, una vez al día, por la mañana.
- **Semana 2:** dos comprimidos al día, uno por la mañana y otro por la noche.
- **Semana 3:** tres comprimidos al día, dos por la mañana y uno por la noche.
- **Semana 4 y posteriores:** cuatro comprimidos al día, dos por la mañana y dos por la noche.

La dosis diaria máxima recomendada de Mysimba es de dos comprimidos, tomados dos veces al día.

Su médico valorará transcurridas 16 semanas y cada año si debe seguir tomando Mysimba.

Si padece algún trastorno de **hígado** o **riñón** o tiene **más de 65 años**, según la gravedad de su dolencia, su médico puede plantearse si este medicamento es adecuado para usted o recomendarle que tome una dosis diferente, y someterlo a una vigilancia más estrecha por si surgen efectos adversos. Si tiene azúcar en la sangre (diabetes) o tiene más de 65 años, su médico le hará análisis de sangre antes de comenzar el tratamiento con Mysimba para poder decidir si debe tomar este medicamento o si necesita tomar una dosis diferente.

Este medicamento se toma por vía oral. Trague los comprimidos enteros, sin dividirlos, masticarlos ni triturarlos. Los comprimidos deben tomarse preferiblemente con las comidas.

### **Si toma más Mysimba del que debe**

Si toma demasiados comprimidos, tiene una probabilidad mayor de padecer una crisis epiléptica o efectos adversos semejantes a los enumerados en la sección 4 siguiente. No se demore, contacte inmediatamente con su médico o con el servicio de urgencias del hospital más cercano.

### **Si olvidó tomar Mysimba**

Sáltese la dosis que olvidó y tome el siguiente comprimido a la hora habitual. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

### **Si interrumpe el tratamiento con Mysimba**

Es posible que tenga que tomar Mysimba durante un mínimo de 16 semanas para poder beneficiarse de todo su efecto. **No interrumpa el tratamiento con Mysimba sin consultarlo antes con su médico.**

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

## **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

### **Efectos adversos graves**

Si experimenta alguno de los siguientes efectos adversos graves, informe a su médico de inmediato:

- **Pensamientos suicidas y depresión**

La frecuencia de los efectos adversos intentos de suicidio, comportamiento suicida, pensamientos suicidas y depresión no se conoce y no se puede calcular sobre la base de los datos disponibles de personas que toman Mysimba.

Ha habido notificaciones de depresión, pensamientos suicidas e intentos de suicidio durante el tratamiento con Mysimba. Si tiene pensamientos de hacerse daño a sí mismo u otros pensamientos angustiantes, o si está deprimido y observa que se encuentra peor o presenta síntomas nuevos, **póngase en contacto con su médico o acuda a un hospital inmediatamente.**

- **Crisis epilépticas (convulsiones):**

Raras: pueden afectar a hasta 1 de cada 1.000 personas que tomen Mysimba con riesgo de padecer una crisis epiléptica.

Los síntomas de la crisis incluyen convulsiones y, con frecuencia, pérdida de conocimiento. Después de haber padecido una crisis, el paciente puede estar confuso y no recordar lo que ha sucedido. Las crisis son más probables si toma demasiado medicamento, si toma otros medicamentos o si tiene un riesgo mayor de lo normal de padecer crisis epilépticas (ver sección 2).

- **Eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson**

Frecuencia no conocida – la frecuencia no se puede calcular sobre la base de los datos disponibles de personas que toman Mysimba. El eritema multiforme es una enfermedad grave de la piel, que puede afectar a la boca y otras partes del cuerpo, con puntos rojos, por lo general pruriginosos, que comienza en las piernas. El síndrome de Stevens-Johnson es una enfermedad rara de la piel, que se manifiesta con ampollas graves y hemorragia de los labios, los ojos, la boca, la nariz y los genitales.

- **Pustulosis exantemática generalizada aguda**

Frecuencia no conocida – la frecuencia no se puede calcular sobre la base de los datos disponibles de personas que toman Mysimba. Se trata de una erupción roja, escamosa y generalizada con protuberancias bajo la piel y ampollas acompañadas de fiebre. Los síntomas suelen aparecer al inicio del tratamiento.

- **Rabdomiólisis**

Frecuencia no conocida - la frecuencia no se puede calcular sobre la base de los datos disponibles de personas que toman Mysimba. La rabdomiólisis es una descomposición muscular anómala, que puede provocar problemas de riñón. Entre sus síntomas se encuentran calambres musculares intensos, dolor muscular o debilidad muscular.

- **Erupción cutánea de lupus o empeoramiento de los síntomas del lupus**

Frecuencia no conocida - la frecuencia no se puede calcular sobre la base de los datos disponibles de personas que toman Mysimba. El lupus es un trastorno del sistema inmunológico que afecta a la piel y a otros órganos. Si experimenta exacerbaciones del lupus, erupción o lesiones cutáneas (en particular en zonas expuestas al sol) mientras toma Mysimba, contacte con su médico inmediatamente, ya que podría ser necesario interrumpir el tratamiento.

- **Síndrome de la serotonina**, que puede manifestarse con alteraciones del estado mental (p. ej., agitación, alucinaciones, coma) y otros efectos, como temperatura corporal superior a 38 °C,

aumento de la frecuencia cardíaca, tensión arterial inestable y exageración de los reflejos, rigidez muscular, falta de coordinación y/o síntomas gastrointestinales (p. ej. náuseas, vómitos, diarrea), cuando se toma Mysimba junto con medicamentos empleados para el tratamiento de la depresión (como paroxetina, citalopram, escitalopram, fluoxetina y venlafaxina) (ver sección 2). Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles de personas que tomaron Mysimba)

#### **Otros efectos adversos son:**

Efectos adversos **muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Sensación de mareo (náuseas), malestar (vomitar)
- Estreñimiento
- Dolor de cabeza

Efectos adversos **frecuentes** (pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas):

- Ansiedad
- Mareo, sensación de mareo o sensación giratoria (vértigo)
- Temblores
- Dificultad para conciliar el sueño (asegúrese de no tomar Mysimba antes de acostarse)
- Alteraciones del gusto de los alimentos (disgeusia), boca seca, dolor dental
- Dificultad para concentrarse
- Sensación de cansancio (fatiga y adormecimiento), somnolencia o falta de energía (letargo)
- Pitidos en los oídos (acúfenos)
- Latido cardíaco rápido o irregular
- Sofocos
- Aumento de la tensión arterial (a veces, grave)
- Dolor en la parte superior del abdomen
- Dolor en el abdomen
- Sudoración excesiva (hiperhidrosis)
- Erupción cutánea, prurito (picor)
- Pérdida del pelo (alopecia)
- Irritabilidad
- Sensación de inquietud

Efectos adversos **poco frecuentes** (pueden afectar a hasta 1 de cada 100 personas):

- Urticaria
- Hipersensibilidad
- Sueños anormales
- Sensación de nerviosismo, sentirse ausente, tensión, agitación, cambios del estado de ánimo
- Temblor de la cabeza o de una extremidad, que aumenta al intentar realizar una actividad determinada (temblor intencional)
- Alteración del equilibrio
- Pérdida de memoria (amnesia) Hormigueo o entumecimiento de las manos o los pies
- Mareos
- Eructos
- Molestia abdominal
- Indigestión
- Inflamación de la vesícula biliar (colecistitis)
- Aumento de las concentraciones de creatinina en la sangre (lo que indica una merma de la función renal)
- Aumento de la concentración de las enzimas hepáticas y de bilirrubina, trastornos hepáticos
- Dificultad para conseguir o mantener una erección
- Sensación anormal, debilidad (astenia)
- Sed, sensación de calor
- Dolor torácico
- Aumento del apetito, aumento de peso

Efectos adversos **raros** (pueden afectar a hasta 1 de cada 1.000 personas):

- Recuento bajo de determinados glóbulos blancos (disminución del recuento de linfocitos)
- Disminución del hematocrito (lo que indica una disminución del volumen de glóbulos rojos)
- Hinchazón de los párpados, el rostro, los labios, la lengua o la garganta, que puede provocar una gran dificultad para respirar (angioedema)
- Pérdida excesiva del agua del organismo (deshidratación)
- Alucinaciones
- Desmayo, pérdida de conciencia, sensación de desmayo (presíncope)
- Crisis epilépticas
- Sangrado anal, por lo general con las heces (hematoquecia)
- Proyección de un órgano o del tejido que envuelve a un órgano hacia la pared de la cavidad que lo contiene normalmente (hernia)
- Dolor dental
- Caries dental
- Dolor en la zona inferior del abdomen
- Lesión del hígado debida a toxicidad causada por el medicamento
- Dolor mandibular
- Un trastorno caracterizado por una urgencia repentina e imperiosa de orinar (micción urgente)
- Ciclos menstruales irregulares, hemorragia vaginal, sequedad vulvar y vaginal
- Sensación de frío de las extremidades (manos y pies)

Efectos adversos de **frecuencia no conocida** (su frecuencia no se puede calcular sobre la base de los datos disponibles):

- Inflamación de los ganglios del cuello, las axilas o las ingles (linfadenopatía)
- Trastornos del estado de ánimo
- Ideas irracionales (delirio)
- Psicosis
- Sensación de ansiedad aguda e incapacitante (ataque de pánico)
- Pérdida del deseo sexual
- Sensación de hostilidad
- Recelo grave (paranoia)
- Agresión
- Alteración de la atención
- Pesadillas
- Confusión, desorientación
- Deterioro de la memoria
- Inquietud
- Rigidez muscular, movimientos incontrolados, problemas para caminar o de coordinación
- Visión borrosa, dolor ocular, irritación ocular, hinchazón ocular, ojos llorosos, aumento de la sensibilidad a la luz (fotofobia)
- Dolor de oído, molestias en el oído
- Dificultad para respirar
- Molestias nasales, congestión, rinorrea, estornudos, trastorno de senos
- Dolor de garganta, trastornos de la voz, tos, bostezos
- Hemorroides, úlcera
- Diarrea
- Gases (flatulencia)
- Hepatitis
- Acné
- Dolor inguinal
- Dolor muscular
- Dolor articular
- Micción frecuente anómala, dolor al orinar
- Escalofríos
- Aumento de la energía

**Comunicación de efectos adversos** Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## 5. Conservación de Mysimba

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y el blíster después de «CAD». La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. Contenido del envase e información adicional

### Composición de Mysimba

- Los principios activos son hidrocloreuro de naltrexona e hidrocloreuro de bupropión. Cada comprimido contiene 8 mg de hidrocloreuro de naltrexona, equivalentes a 7,2 mg de naltrexona, y 90 mg de hidrocloreuro de bupropión, equivalentes a 78 mg de bupropión.
- Los demás componentes (excipientes) son:  
*Núcleo del comprimido:* celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, lactosa anhidra, monohidrato de lactosa, (ver sección 2), hidrocloreuro de cisteína, crospovidona de tipo A, estearato magnésico, hipromelosa, edetato disódico, dióxido de silicio coloidal y laca de aluminio índigo carmín (E-132). *Cubierta pelicular:* poli (alcohol vinílico), dióxido de titanio (E-171), macrogol (3350), talco y laca de aluminio índigo carmín (E-132).

### Aspecto del producto y contenido del envase

Los comprimidos de Mysimba comprimidos de liberación prolongada son de color azul, biconvexos y redondos, con la inscripción «NB-890» en una cara. Mysimba está disponible en envases de 28, 112 comprimidos. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

#### Titular de la autorización de comercialización

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

#### Responsable de la fabricación

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

**Belgique/België/Belgien**  
GOODLIFE Pharma SA/NV  
Tel. +3280079510

**България**  
PharmaSwiss EOOD  
Тел.: 08002100278

**Česká republika**  
PharmaSwiss Česká republika s.r.o.  
Tel: +42800202135

**Danmark**  
Navamedic AB  
Tel. +4580253432

**Deutschland**  
Orexigen Therapeutics Ireland Limited  
Tel. +44 1223771222

**Eesti**  
B-LINK PHARMA UAB  
Tel: 8000112023

**Ελλάδα**  
WIN MEDICA S.A.  
Τηλ: +30 8003252735

**España**  
Orexigen Therapeutics Ireland Limited  
Tel. +34 900 808 093

**France**  
Orexigen Therapeutics Ireland Limited  
Tel. +33 805543871

**Hrvatska**  
Orexigen Therapeutics Ireland Limited  
Tel. 0800200448

**Ireland**  
Consilient Health Limited  
Tel. +3531800849099

**Ísland**  
Navamedic AB  
Tel. 8004383

**Italia**  
Bruno Farmaceutici S.p.A.  
Tel. +39800187271

**Κύπρος**  
C.G.Papaloisou Ltd  
Tel: +35780091128

**Lietuva**  
B-LINK PHARMA UAB  
Tel: 0880033407

**Luxembourg/Luxemburg**  
GOODLIFE Pharma SA/NV  
Tel. +352 800 23603

**Magyarország**  
Bausch Health Magyarország Kft.  
Tel: +36 680014337

**Malta**  
Orexigen Therapeutics Ireland Limited  
Tel. +44 1223771222

**Nederland**  
Goodlife Pharma B.V  
Tel. 8000200800

**Norge**  
Navamedic AB  
Tel. 800 315 11

**Österreich**  
Kwizda Pharma GmbH  
Tel. +43800232905

**Polska**  
Bausch Health Poland sp. z o.o.  
Tel.: +48 800999969

**Portugal**  
Laboratório Medinfar - Produtos Farmacêuticos, S.A.  
Tel. +351800509600

**România**  
Orexigen Therapeutics Ireland Limited  
Tel. 0040800896562

**Slovenija**  
Orexigen Therapeutics Ireland Limited  
Tel. +38680083132

**Slovenská republika**  
Bausch Health Slovakia s.r.o.  
Tel: +42800601203

**Suomi/Finland**  
Navamedic AB  
Puh. 0800416203

**Sverige**  
Navamedic AB  
Tel. +46200336733

**Latvija**  
B-LINK PHARMA UAB  
Tel: 80005400

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
Orexigen Therapeutics Ireland Limited  
Tel. +44 20 3966 0116

**Liechtenstein**  
Orexigen Therapeutics Ireland Limited  
Tel. +49 89121409178

**Fecha de la última revisión de este prospecto**

**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>.

#### **Anexo IV**

### **Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de las autorizaciones de comercialización**

### **Conclusiones científicas**

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para naltrexona/bupropión, las conclusiones científicas del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) son las siguientes:

En vista de los datos disponibles sobre la pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), incluidos cuatro casos con una estrecha relación temporal y respaldados por los datos de bupropión como monosustancia, el PRAC considera que una relación causal entre la administración de naltrexona/bupropión y la PEGA es al menos una posibilidad razonable.

El PRAC concluyó que la información de los productos que contienen naltrexona/bupropión debe modificarse en consecuencia.

El CHMP está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

### **Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización**

De acuerdo con las conclusiones científicas para naltrexona/bupropión, el CHMP considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) naltrexona/bupropión no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CHMP recomienda que se modifiquen las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización.