

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Mysimba 8 mg/90 mg depottabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 8 mg naltreksonihydrokloridia, vastaten 7,2 mg naltreksonia, ja 90 mg bupropionihydrokloridia, vastaten 78 mg bupropionia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi depottabletti sisältää 73,2 mg laktoosia (ks. kohta 4.4).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

## 3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti.

Sininen, kaksoiskupera, pyöreä, halkaisija 12,0-12,2 mm, yhdellä puolella merkintä "NB-890".

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Mysimba on tarkoitettu vähäkalorisen dieetin ja lisätyn liikunnan ohella painon hallintaan aikuisille ( $\geq$  18 vuotta), joilla lähtötilanteessa painoindeksi (BMI) on

- $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  (obeesit), tai
- $\geq 27 \text{ kg/m}^2 - < 30 \text{ kg/m}^2$  (liikapainoiset), joilla on yksi tai useampi liikapainoon liittyvä liitännäissairaus (esim. tyypin 2 diabetes, dyslipidemia tai hoitotasapainossa oleva verenpainetauti).

Hoito Mysimballa pitää lopettaa 16 viikon kuluttua, ellei potilaan paino ole alentunut vähintään 5 % alkuperäisestä painosta (ks. kohta 5.1).

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

##### *Aikuiset*

Hoitoa aloitettaessa annosta suurennetaan 4 viikon aikana seuraavasti:

- Viikko 1: Yksi tabletti aamulla
- Viikko 2: Yksi tabletti aamulla ja yksi tabletti illalla
- Viikko 3: Kaksi tablettia aamulla ja yksi tabletti illalla
- Viikko 4 ja siitä eteenpäin: Kaksi tablettia aamulla ja kaksi tablettia illalla

Mysimban suurin suositeltu päiväannos on kaksi tablettia kahdesti päivässä, jolloin kokonaisannos on 32 mg naltreksonihydrokloridia ja 360 mg bupropionihydrokloridia.

Hoidon jatkamisen tarve pitää arvioida 16 viikon jälkeen (ks. kohta 4.1) ja uudelleen vuosittain.

Jos yksi annos jää ottamatta, potilaan ei pidä ottaa ylimääräistä annosta, vaan seuraava annos otetaan tavalliseen aikaan.

#### Erityisryhmät

##### *Iäkkäät (yli 65 vuotiaat)*

Naltreksonia/bupropionia pitää määrätä varoen yli 65-vuotiaille potilaille, eikä sitä suositella yli 75-vuotiaille potilaille (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.2).

##### *Munuaisten vajaatoiminta*

Naltreksoni/bupropioni on vasta-aiheinen potilaille, joilla on loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.3). Potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta, suositeltu naltreksoni/bupropionin päivittäinen enimmäisannos on kaksi tablettia (yksi tabletti aamulla ja yksi tabletti illalla) (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.2). Annoksen pienentäminen ei ole tarpeen potilaille, joilla on lievä munuaisten vajaatoiminta. Ennen kuin hoito naltreksoni/bupropionilla aloitetaan, glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus (eGFR) on arvioitava henkilöiltä, joilla on suurentunut munuaisten vajaatoiminnan riski, erityisesti diabetespotilailla ja iäkkäillä henkilöillä.

##### *Maksan vajaatoiminta*

Naltreksoni/bupropioni on vasta-aiheinen potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2). Naltreksonia/bupropionia ei suositella potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta.

##### *Pediatriset potilaat*

Naltreksoni/bupropionin turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 18 vuoden ikäisten nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Sen vuoksi naltreksonia/bupropionia ei pidä käyttää lasten ja alle 18 vuoden ikäisten nuorten hoitoon.

#### Antotapa

Suun kautta. Tabletit niellään kokonaisina veden kanssa. Tabletit otetaan mieluiten ruoan kanssa (ks. kohta 5.2). Tabletteja ei saa halkaista, pureskella tai murskata.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Kontrollioimaton hypertensio (ks. kohta 4.4)
- Nykyinen epilepsia tai aikaisempi epileptinen kohtaus (ks. kohta 4.4)
- Keskushermoston todettu kasvain
- Samanaikainen alkoholi- tai bentsodiatsepiinivieroitus hoito
- Aikaisempi bipolaarinen mielialahäiriö
- Samanaikainen muu bupropionia tai naltreksonia sisältävä hoito
- Nykyinen tai aiemmin todettu bulimia tai anorexia nervosa
- Nykyinen krooninen opioidi- (ks. kohdat 4.4 ja 4.5) tai opioidiagonistiriippuvuus (esim. metadoni), tai parhaillaan tehtävä opioidivieroitus hoito
- Samanaikainen monoamiinioksidaasin estäjien (MAOI) käyttö. MAOI-hoidon ja naltreksoni/bupropionihoidon aloittamisen välillä on oltava vähintään 14 päivää (ks. kohta 4.5)
- Vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2 and 5.2)
- Loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2 ja 5.2)

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Naltreksoni/bupropionin turvallisuus ja siedettävyys on arvioitava säännöllisin väliajoin.

Hoito on keskeytettävä, jos hoidon jatkamiseen liittyy turvallisuuteen tai siedettävyyteen liittyviä ongelmia, mukaan lukien huoli verenpaineen kohoamisesta (ks. kohta 4.8).

#### Itsemurhat ja itsemurhakäyttäytyminen

Naltreksoni/bupropioni sisältää bupropionia. Bupropionia käytetään masennuksen hoitoon joissakin maissa. Psykkisiä häiriöitä sairastavilla aikuisilla teytyjen, plasebokontrolloitujen kliinisten masennuslääketutkimusten meta-analysissä todettiin masennuslääkkeillä hoidetuilla alle 25-vuotiailla henkilöillä suurempi itsemurhakäyttäytymisen riski kuin plasebolla hoidetuilla.

Vaikka plasebokontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa aikuisia hoidettiin liikalihavuuden vuoksi naltreksoni/bupropioniyhdistelmällä, ei ilmoitettu itsemurhia tai itsemurhayrityksiä 56 viikon naltreksoni/bupropionihoidon aikana, itsetuhoisuustapauksista (mukaan lukien itsemurha-ajatuksista) on ilmoitettu naltreksoni/bupropioni –valmisteella hoidetuilla, kaikenikäisillä henkilöillä markkinoille tulon jälkeen.

Potilaita, erityisesti suuren riskin potilaita, on seurattava tarkoin etenkin naltreksoni/bupropionihoidon alussa ja annosta muutettaessa. Potilaita (ja potilaiden läheisiä) on varoitettava kliinisen tilan huononemisen, itsemurhakäyttäytymisen tai -ajatuksien sekä käytöksen epätavallisten muutosten ilmenemisen varalta. Hoitoon on hakeuduttava heti, jos näitä oireita esiintyy.

#### Epileptiset kohtaukset

Bupropionin käyttöön liittyy annokseen suhteessa oleva epileptisten kohtausten riski, jonka ilmaantuvuuden on arvioitu olevan 0,1 % bupropionin 300 mg depottabletilla. Bupropionin ja sen metaboliittien pitoisuudet plasmassa naltreksoni/bupropionitabletteina annetun bupropionin 180 mg kerta-annoksen jälkeen ovat verrattavissa pitoisuuksiin, jotka havaitaan bupropioni 150 mg depottabletin kerta-annon jälkeen; tutkimusta, jossa verrataan bupropionin ja sen metaboliittien pitoisuuksia naltreksoni/bupropionitablettien ja bupropionidepottablettien toistuvan annon jälkeen ei kuitenkaan ole tehty. Koska ei tiedetä liittyykö kouristusriski bupropioniin vai sen metaboliittiin, eikä tiedetä toistuvan annon tuottamien pitoisuuksien vertailukelpoisuutta, ei ole varmaa liittyykö naltreksoni/bupropioniyhdistelmän käyttöön samansuuruinen epileptisten kohtausten esiintyminen kuin bupropionin 300 mg depottabletilla. Naltreksoni/bupropioniyhdistelmää saaneiden henkilöiden epileptisten kohtausten ilmaantuvuus kliinisissä tutkimuksissa oli noin 0,06 % (2/3239 henkilöä) vs. 0,0 % (0/1515 henkilöä) plaseboryhmissä. Tämä kohtausten ilmaantuvuus, samoin kuin suuressa, kardiovaskulaaritapahtumia selvittäneessä tutkimuksessa (CVOT) todettu kohtausten ilmaantuvuus, ei ollut suurempi naltreksoni/bupropioniyhdistelmää saaneilla henkilöillä kuin käytettäessä pelkästään bupropionia suositeltuina annoksina.

Epileptisten kohtausten riski on suhteessa myös potilaan ominaisuuksiin, kliinisiin tilanteisiin ja samanaikaisesti käytettyihin lääkkeisiin. Nämä tekijät on otettava huomioon valittaessa naltreksoni/bupropionihoidon soveltuvia potilaita. Naltreksoni/bupropioni on lopetettava eikä hoitoa saa aloittaa uudelleen potilaille, joilla on lääkähoidon aikana ollut epileptinen kohtaus. Varovaisuutta täytyy noudattaa määrättäessä naltreksoni/bupropioniyhdistelmää potilaille, joilla on epileptiselle kohtaukselle mahdollisesti altistavia tekijöitä, kuten:

- anamneesissa pään vamma
- alkoholin liikakäyttö, kokaiini- tai stimulanttiriippuvuus
- koska naltreksoni/bupropionihoidon voi alentaa diabetespotilaiden verensokeria, insuliinin ja oraalisten diabeteslääkkeiden annos on arvioitava hypoglykemian riskin minimoimiseksi, sillä hypoglykemia voi altistaa potilaan epileptiselle kohtaukselle
- samanaikainen mahdollisesti kouristuskynnystä alentavien lääkkeiden käyttö, kuten psykoosilääkkeet, masennuslääkkeet, malarialääkkeet, tramadoli, teofylliini, systeemisesti käytettävät steroidit, kinolonit ja väsyttävät antihistamiinit.

Naltreksoni/bupropioni on vasta-aiheinen potilaille, joilla on keskushermoston tuumori, vaikea maksan vajaatoiminta, parhaillaan tai aikaisemmin diagnosoitu bulimia tai anorexia nervosa, tai joita vieroitetaan rauhoittavista aineista (ks. kohta 4.3).

Alkoholin käyttö naltreksoni/bupropionihoidon aikana pitää minimoida tai välttää kokonaan.

#### Opioidikipulääkkeitä käyttävät potilaat

Naltreksoni/bupropionitabletteja ei saa antaa potilaille, jotka käyttävät jatkuvasti opioidilääkitystä (ks. kohta 4.3). Jos tarvitaan jatkuvaa opioidilääkitystä, naltreksoni/bupropionihoido täytyy lopettaa. Ajoittain opioidihoitoa tarvitsevien potilaiden naltreksoni/bupropionihoido on keskeytettävä tilapäisesti eikä opioidin annosta suurenneta yli tavanomaisen. Kliinisistä naltreksoni/bupropionitutkimuksista suljettiin pois henkilöt, jotka käyttivät samanaikaisesti opioideja tai niiden kaltaisia lääkkeitä, kuten kipu- tai yskänlääkkeitä. Kuitenkin noin 12 % henkilöistä käytti opioideja tai niiden kaltaisia lääkkeitä ollessaan kliinisessä tutkimuksessa. Suurin osa heistä jatkoi hoitoa keskeyttämättä naltreksoni/bupropionihoido ilman että siitä koitui haittaa.

Yritys voittaa salpaus: On hyvin vaarallista pyrkiä voittamaan naltreksonin aiheuttama opioidireseptoreiden salpaus antamalla suuria annoksia opioideja, ja se voi johtaa kuolemaan johtavaan yliannokseen tai henkeä uhkaavaan opioidimyrkytykseen (esim. hengityspysähdys, verenkiertokollapsi). Potilaiden täytyy olla tietoisia, että he voivat olla herkistyneitä pienienkin opioididiannoksien vaikutuksille, kun naltreksoni/bupropionihoido lopetetaan.

#### Allergiset reaktiot

Anafylaksiaa muistuttavia tai anafylaktisia reaktioita, joiden oireita ovat olleet kutina, urtikaria, angioödeema ja hoitoa vaativa hengenahdistus, on ilmoitettu kliinisissä bupropionitutkimuksissa. Lisäksi markkinoille tulon jälkeen on tullut harvoja spontaaneja ilmoituksia, joissa bupropionin käyttöön on liittynyt erythema multiforme, Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja anafylaktinen sokki. Potilaan pitää lopettaa naltreksoni/bupropionitablettien ottaminen ja hakeutua lääkäriin, jos hoidon aikana esiintyy allergisia, anafylaksiaa muistuttavia tai anafylaktisia reaktioita (esim. ihottuma, kutina, nokkosrokko, rintakipu, turvotus ja hengenahdistus).

Bupropionin käytön yhteydessä on ilmoitettu nivelkipuja, lihaskipuja ja kuumetta, johon on liittynyt ihottumaa ja muita viivästyneeseen yliherkkyyteen viittaavia oireita. Nämä oireet voivat muistuttaa seerumitautia. Potilaita pitää neuvoa ilmoittamaan hoitavalle lääkäriin, jos heillä esiintyy näitä oireita. Jos seerumisairautta epäillään, naltreksoni/bupropionihoido pitää lopettaa.

#### Verenpaineen kohoaminen

Systolisen ja diastolisen verenpaineen varhaista, ohimenevää, keskiarvoltaan enintään 1 mmHg suuruista kohoamista havaittiin naltreksoni/bupropionin vaiheen 3 kliinisissä tutkimuksissa. Kardiovaskulaaritapahtumia selvittäneessä tutkimuksessa (CVOT) potilailla, joilla oli kohonnut kardiovaskulaarisen tapahtuman riski, systolisen ja diastolisen verenpaineen havaittiin kohoavan lähtötilanteesta keskimäärin noin 1 mmHg:llä lumelääkkeeseen verrattuna. Muita bupropionia sisältäviä lääkkeitä käytettäessä on ilmoitettu verenpaineen kohoamista, mikä joissakin tapauksissa on ollut vaikeaa ja vaatinut välitöntä hoitoa.

Verenpaine ja syketiheys on mitattava ennen naltreksoni/bupropionihoidon aloittamista ja sitä on seurattava säännöllisin välein tavallisen kliinisen käytännön mukaisesti. Jos naltreksoni/bupropionihoidon seurauksena potilaan verenpaine tai syketiheys kohoaa kliinisesti merkitsevästi ja pysyvästi, hoito on keskeytettävä.

Naltreksoni/bupropionihoido annetaan varoen potilaille, joilla on hoitotasapainossa pysyvä verenpaine, eikä sitä saa antaa potilaille, joilla on kontrolloimaton verenpainetauti (ks. kohta 4.3).

#### Sydän- ja verisuonisairaudet

Naltreksoni/bupropionihoidon turvallisuudesta ei ole kliinistä kokemusta potilailla, joilla on tuore sydäninfarkti, epätasapainossa oleva sydänsairaus tai NYHA luokan III tai IV sydämen vajaatoiminta. Naltreksoni/bupropionihoido on annettava varoen potilaille, joilla on aktiivi koronaarisairaus (esim. rintakipua tai äskettäinen sydäninfarkti) tai anamneesissa aivoverenkierron sairaus.

### Maksatoksisuus

Loppuun saakka tehdyissä kliinisissä naltreksoni/bupropionitutkimuksissa, joissa naltreksonihydrokloridin vuorokausiannokset olivat 16 – 48 mg, lääkkeen aiheuttamista maksavaurioista ilmoitettiin. Markkinoille tulon jälkeen on myös ilmoitettu maksan entsyymiarvojen kohoamisesta. Jos potilaalla epäillään maksavaurioita, tämän tulee lopettaa naltreksoni/bupropionitablettien käyttö.

### Iäkkäät potilaat

Kliinisissä naltreksoni/bupropionitutkimuksissa ei ollut riittävästi  $\geq 65$ -vuotiaita henkilöitä sen määrittämiseksi onko heidän vasteensa erilainen kuin nuoremmilla henkilöillä. Iäkkäät potilaat saattavat olla herkempiä naltreksoni/bupropioniyhdistelmän keskushermostoon kohdistuville haittavaikutuksille. Naltreksonin ja bupropionin tiedetään erittyvän huomattavasti munuaisten kautta. Naltreksoni/bupropioniyhdistelmän aiheuttamien haittavaikutusten riski voi olla suurentunut potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Iäkkäillä munuaisten vajaatoiminta on yleisempää. Näiden seikkojen vuoksi naltreksoni/bupropioniyhdistelmää pitää käyttää varoen potilaille, jotka ovat yli 65-vuotiaita, eikä sitä suositella yli 75-vuotiaille potilaille.

### Munuaisten vajaatoiminta

Naltreksoni/bupropioniyhdistelmää ei ole arvioitu laajasti munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla henkilöillä. Naltreksoni/bupropionin käyttö on vasta-aiheista vaikeaa tai loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintaa sairastaville. Potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta, suositeltua naltreksoni/bupropionin päivittäistä enimmäisannosta on pienennettävä. Näillä potilailla lääkepitoisuudet voivat olla korkeampia, mikä voi lisätä lääkkeen haittavaikutuksia (ks. kohdat 4.2, 4.8 ja 5.2). Henkilöillä, joilla on suurentunut munuaisten vajaatoiminnan riski, etenkin diabetespotilailla ja iäkkäillä henkilöillä, pitää glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus (eGFR) arvioida ennen naltreksoni/bupropionihoidon aloittamista.

### Maksan vajaatoiminta

Naltreksoni/bupropioniyhdistelmää ei ole arvioitu maksan vajaatoimintaa sairastavilla. Naltreksoni/bupropionin käyttö on vasta-aiheista potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, eikä sitä suositella potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2, 4.8 ja 5.2)..

### Neuropsykiatriset oireet ja manian aktivoituminen

Manian aktivoitumista ja hypomaniaa on ilmoitettu mielialahäiriöitä sairastavilla potilailla, joita on hoidettu muilla samankaltaisilla lääkkeillä vaikean masennuksen takia. Manian aktivoitumista tai hypomaniaa ei ilmoitettu kliinisissä tutkimuksissa, joissa arvioitiin naltreksoni/bupropionihoidon tehoa obeeseilla potilailla, jotka eivät käyttäneet masennuslääkkeitä. Naltreksoni/bupropionihoidoa pitää käyttää varoen potilaille, joilla on aiemmin ollut maniaa.

Eläintutkimusten tulokset viittaavat bupropionin väärinkäytön mahdollisuuteen. Väärinkäytön todennäköisyyttä selvittävät tutkimukset ihmisillä ja laaja kliininen kokemus osoittavat kuitenkin, että bupropionin väärinkäyttöpotentiaali on pieni.

### Laktoosi

Tämä lääke ei sovi potilaalle, jolla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasiinpuutos tai glukoosi-galaktoosin imeytymishäiriö.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

### Monoamiinioksidaasin estäjät (MAOI)

Koska monoamiinioksidaasi A:n ja B:n estäjät myös lisäävät katekoliamiinergisten ratojen toimintaa eri mekanismilla kuin bupropioni, naltreksoni/bupropionitabletteja ei saa käyttää samanaikaisesti kuin MAOI-lääkkeitä (ks. kohta 4.3).

### Opioidikipulääkkeet

Naltreksoni/bupropionin käyttö on vasta-aiheista potilaille, joita parhaillaan hoidetaan jatkuvasti opioideilla tai opioidiagonisteilla (esim. metadoni) tai jotka ovat opioidivieroituksessa (ks. kohta 4.3). Koska naltreksoni on opioidireseptorin antagonist, naltreksoni/bupropioniyhdistelmää ottavat potilaat eivät saata saada täyttä hyötyä opioideja sisältävistä lääkkeistä, kuten yskän-, vilustusmis-, ripuli- ja opioidikipulälääkkeistä. Potilailla, jotka tarvitsevat ajoittain opioidilääkitystä, naltreksoni/bupropionihoido on keskeytettävä tilapäisesti eikä opioidin annosta suurennetä tavanomaisesta annoksesta (ks. kohta 4.4). Jos tarvitaan jatkuvaa opioidihoidoa, naltreksoni/bupropionihoido täytyy lopettaa. Naltreksoni/bupropionihoidoa voidaan käyttää varoen, kun jatkuva opioidin käyttö on lopetettu 7-10 vrk aikaisemmin vieroitusoireiden välttämiseksi.

#### Sytokromi P450 (CYP) entsyymien kautta metaboloituvat lääkkeet

Bupropioni metaboloituu aktiiviksi päämetaboliitukseen pääasiallisesti sytokromi P450 CYP2B6:n kautta, joten yhteisvaikutukset ovat mahdollisia, kun annetaan samanaikaisesti lääkkeitä, jotka indusoivat tai estävät CYP2B6-entsyymiä. Vaikka bupropioni ei metaboloitu CYP2D6-isoentsyymien kautta, bupropioni ja sen päämetaboliitti, hydroksibupropioni, estävät CYP2D6-reittiä ja yhteisvaikutukset CYP2D6:n kautta metaboloituvien lääkkeiden kanssa ovat mahdollisia.

#### CYP2D6:n substraattit

Kliinisessä tutkimuksessa naltreksoni/bupropioniyhdistelmää (32 mg naltreksonihydrokloridia/360 mg bupropionihydrokloridia/vrk) annettiin yhdessä metoprololin (CYP2D6:n substraatti) 50 mg annoksen kanssa. Naltreksoni/bupropioni lisäsi metoprololin AUC- ja  $C_{max}$ -arvoja noin 4- ja 2-kertaisiksi verrattuna arvoihin pelkän metoprololin jälkeen. Samanlaisia kliinisiä yhteisvaikutuksia, joissa farmakokineettinen altistus CYP2D6:n substraateille on suurentunut, on havaittu bupropionin ja desipramiinin sekä bupropionin ja venlafaksiinin välillä.

Bupropionia pitää antaa varoen samanaikaisesti CYP2D6-isoentsyymien kautta metaboloituvien lääkkeiden kanssa. Tällainen samanaikaisesti annettava lääke aloitetaan annostusohjeiden pienimmillä annoksilla. Näitä lääkkeitä ovat tietyt masennuslääkkeet (SSRI-lääkkeet ja monet trisykliset masennuslääkkeet, esim. desipramiini, imipramiini, paroksetiini), psykoosilääkkeet (esim. haloperidoli, risperidoni ja tioridatsiini), beetasalpaajat (esim. metoprololi) ja luokan 1C rytmihäiriölääkkeet (esim. propafenoni ja flekainidi). Vaikka sitalopraami ei metaboloitu ensisijaisesti CYP2D6:n kautta, yhdessä tutkimuksessa bupropioni suurensi sitalopraamin  $C_{max}$ -arvoa 30 % ja AUC-arvoa 40 %. Lääkkeet, jotka tarvitsevat metabolisen aktivaation CYP2D6:n kautta ollakseen tehokkaita (esim. tamoksifeeni), saattavat olla vähemmän tehokkaita, kun niitä annetaan samanaikaisesti CYP2D6:n estäjien kuten bupropionin kanssa. Jos naltreksoni/bupropioni lisätään lääkitykseen potilaalle, joka jo saa CYP2D6:n kautta metaboloituvaa lääkettä, pitää kyseisen lääkkeen annoksen pienentämisen tarvetta harkita, erityisesti jos samanaikaisesti käytettävän lääkkeen terapeuttinen indeksi on pieni. Pienen terapeuttisen indeksin lääkkeiden, kuten trisyklisten masennuslääkkeiden, pitoisuuksien seuranta on syytä harkita.

#### CYP2B6:n indusoijat, estäjät ja substraattit

Bupropioni metaboloituu aktiiviksi päämetaboliitukseen hydroksibupropioniksi pääasiassa CYP2B6-isoentsyymien kautta. Yhteisvaikutukset naltreksoni/bupropioniyhdistelmän ja CYP2B6-isoentsyymiä indusoivien lääkkeiden tai CYP2B6:n substraattien kanssa ovat mahdollisia.

Koska bupropioni metaboloituu huomattavasti, on syytä olla varovainen kun naltreksoni/bupropioniyhdistelmää annetaan samanaikaisesti CYP2B6-entsyymiä indusoivien lääkkeiden (esim. karbamatsepiini, fenytoiini, ritonaviiri, efavirensi) kanssa, koska ne voivat vaikuttaa naltreksoni/bupropioniyhdistelmän kliiniseen tehoon. Terveillä vapaaehtoisilla tehdyissä tutkimuksissa ritonaviiri (100 mg kaksi kertaa päivässä tai 600 mg kaksi kertaa päivässä) tai ritonaviiri 100 mg ja lopinaviiri 400 mg kaksi kertaa päivässä vähensivät altistusta bupropionille ja sen päämetaboliiteille annosriippuvassa suhteessa 20 – 80 %. Samoin efavirensi 600 mg kerran päivässä kahden viikon ajan pienensi bupropionialtistusta noin 55 % terveillä vapaaehtoisilla.

Samanaikaisesti annetut lääkkeet, jotka voivat estää bupropionin CYP2B6-entsyymien kautta tapahtuvaa metaboliaa (esim. CYP2B6:n substraattit: syklofosfamidi, ifosfamidi, ja CYP2B6:n estäjät: orfenadriini, tiklopidiini, klopidoogreeli), voivat suurentaa bupropionin pitoisuuksia plasmassa ja

alentaa aktiivin metaboliitin, hydroksibupropionin pitoisuuksia. Bupropionin CYP2B6-entsyymin kautta välittyvän metabolian estymisen ja sen seurauksena tapahtuvan bupropionin ja hydroksibupropionin suhteen muuttumisen kliinisiä seurauksia ei tällä hetkellä tunneta, mutta ne voivat mahdollisesti johtaa naltreksoni/bupropioniyhdistelmän tehon heikkenemiseen.

#### OCT2:n substraatit

Bupropioni ja sen metaboliitit estävät kilpailevasti kreatiniinin erityksestä vastaavaa OCT2:a munuaistubuluksen basolateraalaisella kalvolla, samaan tapaan kuin OCT2:n substraatti simetiidiini. Tämän vuoksi pitkäaikaisen naltreksoni/bupropionihoidon jälkeen havaitut lievät kreatiniiniarvojen nousut johtuvat todennäköisesti OCT2:n estosta eivätkä kreatiniinipuhdistuman muutoksista. Naltreksoni/bupropioniyhdistelmän käyttö yhdessä muiden OCT2:n substraattien (esim. metformiini) kanssa kliinisissä tutkimuksissa ei viitannut siihen, että annoksen muuttaminen tai muut varoimenpiteet olisivat tarpeen.

#### Muut yhteisvaikutukset

Vaikka kliinisessä aineistossa ei havaittu farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia bupropionin ja alkoholin välillä, harvinaisia neuropsykiatrisia haittavaikutuksia tai alentunutta alkoholin sietokykyä on ilmoitettu potilailla, jotka ovat nauttineet alkoholia bupropionihoidon aikana. Naltreksonin ja alkoholin välillä ei ole tunnettuja farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia. Alkoholin käyttö pitää minimoida tai välttää kokonaan naltreksoni/bupropionihoidon aikana.

Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä naltreksoni/bupropioniyhdistelmää potilaille, joilla on kouristusalttiutta lisääviä tekijöitä:

- naltreksoni/bupropioni voi alentaa diabetespotilaiden verensokeria, insuliinin ja suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden annos on arvioitava hypoglykemian riskin minimoimiseksi, koska hypoglykemia voi altistaa potilaan kouristuksille
- samanaikainen mahdollisesti kouristuskynnystä alentavien lääkkeiden käyttö, kuten psykoosilääkkeet, masennuslääkkeet, malarialääkkeet, tramadoli, teofylliini, systeemisesti käytettävät steroidit, kinolonit ja väsyttävät antihistamiinit.

Naltreksoni/bupropionin käyttö on vasta-aiheista potilaille, joita hoidetaan monoamiinioksidaasin estäjillä, bupropionilla tai naltreksonilla, jotka ovat parhaillaan alkoholi- tai bentsodiatsepiinivieroituksessa, ja jotka ovat parhaillaan opioidi- tai opioidiagonistiriippuvaisia (ks. kohta 4.3).

Naltreksoni/bupropioniyhdistelmää on annettava varoen potilaille, jotka käyttävät samanaikaisesti joko levodopaa tai amantadiinia. Niukan kliinisen aineiston perusteella haittavaikutusten (esim. pahoinvointi, oksentelu ja neuropsykiatriset haittavaikutukset – ks. kohta 4.8) ilmaantuvuus on suurempi samanaikaisesti levodopaa tai amantadiinia saavilla potilailla.

Naltreksoni/bupropioniyhdistelmää on annettava varoen UGT 1A2:n ja 2B7:n estäjien tai indusoijien kanssa, koska ne voivat muuttaa altistusta naltreksonille.

Naltreksoni/bupropioniyhdistelmää ei ole tutkittu yhdessä alfasalpaajien tai klonidiinin kanssa.

Koska bupropioni metaboloituu huomattavasti, naltreksoni/bupropioniyhdistelmää on annettava varoen metaboliaa tunnetusti estävien lääkkeiden (esim. valproaatti) kanssa, koska ne voivat vaikuttaa bupropionin kliiniseen tehoon ja turvallisuuteen.

Naltreksoni/bupropioni otetaan mieluiten ruoan kanssa, sillä tiedetään, että sekä naltreksonin että bupropionin pitoisuudet plasmassa ovat suurempia, kun ne otetaan ruoan kanssa. Kliinisistä tutkimuksista saadut tiedot turvallisuudesta ja tehosta perustuvat ruoan kanssa otetun lääkkeen vaikutuksiin.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus



Naltreksoni/bupropioniyhdistelmän käytöstä raskaana oleville naisille on vain vähän tai ei ollenkaan tietoa. Yhdistelmää ei ole testattu lisääntymistoksisuustutkimuksissa. Naltreksonilla on eläintutkimuksissa todettu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3); bupropionilla tehdyissä eläintutkimuksissa ei ole todettu selvää osoitusta lisääntymistoksisuudesta. Ihmiseen kohdistuvaa mahdollista riskiä ei tunneta.

Naltreksoni/bupropioniyhdistelmää ei pidä käyttää raskauden aikana eikä naisille, jotka parhaillaan yrittävät raskautta.

#### Imetys

Naltreksoni ja bupropioni ja niiden metaboliitit erittyvät äidinmaitoon.

Koska on vain vähän tietoa rintaruokittujen imeväisten/vastasyntyneiden altistuksesta naltreksonille ja bupropionille, vastasyntyneisiin ja imeväisiin kohdistuvaa riskiä ei voida sulkea pois.

Naltreksoni/bupropioniyhdistelmää ei pidä käyttää imetyksen aikana.

#### Hedelmällisyys

Naltreksonin ja bupropionin samanaikaisen käytön vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole tietoa. Bupropionilla ei ole havaittu vaikutusta hedelmällisyyteen lisääntymistoksisuutta selvittävässä tutkimuksissa. Suun kautta rotille annettu naltreksoni aiheutti huomattavan valeraskauksien lisääntymisen ja raskauksien vähenemisen annoksilla, jotka olivat noin 30-kertaisia verrattuna naltreksoni/bupropionihoidon annoksiin. Näiden löydösten merkitystä ihmiselle ei tunneta (ks. kohta 5.3).

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Naltreksoni/bupropioniyhdistelmällä on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Autoa ajaessa tai koneita käytettäessä on otettava huomioon, että hoidon aikana voi esiintyä huimausta (ks. kohta 4.8).

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Turvallisuusprofiilin tiivistelmä

Naltreksoni/bupropioniyhdistelmän turvallisuutta arvioitiin viidessä kaksoissokkoutetussa plasebokontrolloidussa tutkimuksessa 4 754 liikapainoisella tai obeesilla henkilöllä (3 239 henkilöä hoidettiin naltreksoni/bupropioniyhdistelmällä ja 1 515 henkilöä plasebolla). Tutkimusten kesto oli enintään 56 viikkoa.

Kliinisissä tutkimuksissa 23,8 % naltreksoni/bupropioniyhdistelmää saaneista henkilöistä ja 11,9 % plaseboa saaneista keskeytti hoidon haittavaikutuksen takia. Yleisimmät naltreksoni/bupropioniyhdistelmän haittavaikutukset ovat pahoinvointi, ummetus, oksentelu, huimaus ja kuiva suu. Hoidon lopettamiseen useimmin johtaneet haittavaikutukset olivat pahoinvointi, päänsärky, huimaus ja oksentelu.

#### Haittavaikutukset taulukoituna

##### *Kiinteän yhdistelmän käyttäjillä ilmoitetut haittavaikutukset*

Naltreksoni/bupropioniyhdistelmän (NB) alla esitetty turvallisuusprofiili perustuu kiinteällä yhdistelmällä suoritettuihin kliinisiin tutkimuksiin (haittavaikutukset, joiden ilmaantuvuus on vähintään 0,1 % ja kaksinkertainen lumeeseen verrattuna). Alla olevassa listassa on tietoa myös yksittäisten vaikuttavien aineiden, naltreksonin (N) ja bupropionin (B) haittavaikutuksista, jotka on mainittu niiden hyväksytyissä valmisteyhteenvetoissa.

Haittavaikutukset on lueteltu taulukossa esiintymistiheyksittäin: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

## Taulukko 1.

Naltreksoni/bupropioniyhdistelmää, naltreksonia ja bupropionia saaneilla henkilöillä ilmoitetut haittavaikutukset

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Yleisyys</b>	<b>Haittavaikutus (lääkeaine*)</b>
Infektiot	melko harvinainen	huuliherpes (N), jalkasilsa (N)
Veri ja imukudos	yleinen	lymfosyyttien määrä vähentynyt (NB)
	melko harvinainen	lymfadenopatia (N)
	harvinainen	idiopaattinen trombosytopeeninen purppura (N)
Immuunijärjestelmä **	yleinen	yliherkkyysreaktiot kuten urtikaria (B)
	melko harvinainen	Urtikaria (NB)
	hyvin harvinainen	angioödeema (NB), vaikeammat yliherkkyysreaktiot kuten angioödeema, dyspnea/bronkospasmi ja anafylaktinen sokki. Myös nivel- ja lihaskipua ja kuumetta on ilmoitettu ihottuman ja muiden viivästyneeseen yliherkkyteen viittavien oireiden kanssa. Nämä oireet voivat muistuttaa seerumisairautta. (B)
Aineenvaihdunta ja ravitseminen	yleinen	heikentynyt ruokahalu (N)
	melko harvinainen	kuivuminen (NB), anoreksia (B)
	harvinainen	verensokeriarvojen häiriöt (B)
Psyykkiset häiriöt	hyvin yleinen	ahdistuneisuus (N), unettomuus (N,B)
	yleinen	ärtyneisyys (N), affektiiviset häiriöt (N), depressio (B), ahdistuneisuus (B)
	melko harvinainen	epänormaalit unet (NB,N) <sup>a</sup> , hermostuneisuus (NB,N) <sup>a</sup> , dissosiaatio (vierauden tunne) (NB), jännittyneisyys (NB), kiihtymys (NB,N,B) <sup>a</sup> , mielialan heilahtelut (NB), sekavuus (N), depressio (N), hallusinaatio (N), paranoia (N), orientaatiohäiriö (N), painajaiset (N), libidon häiriöt (N), sekavuus (B)
	harvinainen	ärtyneisyys (B), itsemurha-ajatukset (N), itsemurhayritys (N), vihamielisyys (B), hallusinaatiot (B), depersonalisaatio (B), epänormaalit unet, mukaan lukien painajaiset (B)
	hyvin harvinainen	harha-ajatukset (B), paranoidiset ajatukset (B), levottomuus (B), aggressio (B)
	tuntematon	itsemurha-ajatukset ja itsemurhakäyttäytyminen (B)****, psykoosi (B), ahdistuneisuus (NB), aistiharha (NB), unettomuus (NB), ärtyvyys (NB)
Hermosto	hyvin yleinen	päänsärky (N), levottomuus (N)
	yleinen	huimaus (NB,N,B) <sup>a</sup> , vapina (NB,N,B) <sup>a</sup> , makuhäiriöt (NB), tarkkaavaisuushäiriöt (NB), letargia (NB), keskittymishäiriöt (B), päänsärky (B), makuaistin häiriöt (B)
	melko harvinainen	ryhdyntävapina (NB), tasapainohäiriöt (NB), amnesia (NB), muistihäiriöt (NB), presynkoopea (NB), uneliaisuus (N)
	harvinainen	dystonia (B), ataksia (B), Parkinsonismi (B), koordinaatiohäiriöt (B), muistihäiriöt (B), parestesia (B), pyörtymisen (B), kouristuskohotukset (B)***
	tuntematon	päänsärky (NB)
Silmät	yleinen	lisääntynyt kyynelvuoto (N)

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Yleisyys</b>	<b>Haettavaikutus (lääkeaine*)</b>
	melko harvinainen	näön hämärtyminen (N), silmien ärsytys (N), silmien turpoaminen (N), silmäkipu tai astenopia (N), fotofobia (N), näköhäiriöt (B)
Kuulo ja tasapainoelin	yleinen	tinnitus (NB,N,B) <sup>a</sup> , vertigo (NB,N) <sup>a</sup>
	melko harvinainen	matkapahoinvointi (NB), korvakipu (N), epämukava tunne korvassa (N)
Sydän	yleinen	sydämentykytys (NB,N,B) <sup>a</sup> , EKG-muutokset (N)
	melko harvinainen	takykardia (NB,N,B) <sup>a</sup>
Verisuonisto	yleinen	kuumat aallot (NB)
	melko harvinainen	verenpaineen vaihtelu (N), verenpaineen kohoaminen (joskus vaikea) (B), punastuminen (N,B)
	harvinainen	vasodilaatio (B), posturaalinen hypotonia (B)
	tuntematon	hypertensio (NB)
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	yleinen	rintakipu (N)
	melko harvinainen	nenän tukkoisuus (N), epämukava tunne nenässä (N), nuha (N), aivastelu (N), orofaryngeaalinen kipu (N), lisääntynyt limaneritys (N), sinusten häiriöt (N), hengenahdistus (N), dysfonia (N), yskä (N), haukottelu (N)
Ruoansulatuselimistö	hyvin yleinen	mahakipu (N), pahoinvointi (NB,N) <sup>a</sup> , ummetus (NB,N,B) <sup>a</sup> , oksentelu (NB,N) <sup>a</sup>
	yleinen	kuiva suu (NB,N,B) <sup>a</sup> , hammassärky (NB) <sup>b</sup> , kipu ylävatsalla (NB), ripuli (N), maha-suolikanavan häiriöt, mukaan lukien pahoinvointi ja oksentelu (B), mahakipu (B)
	melko harvinainen	kipu alavatsalla (NB), röyhtäily (NB) huulten turpoaminen (NB), hampaiden reikiintyminen (NB) <sup>b</sup> , veriulosteet (NB), tyrä (NB), ilmavaivat (N), peräpumakat (N), mahahaava (N)
	tuntematon	vatsavaivat (NB), dyspepsia (NB)
Maksa ja sappi	melko harvinainen	kolekystiitti (NB), maksan häiriöt (N), veren bilirubiiniarvojen nousu (N), hepatiitti (N), maksaentsyymiarvojen nousu (NB)
	harvinainen	keltaisuus (B), hepatiitti (B)
Iho ja ihonalainen kudos	yleinen	liikahikoilu (NB), kutina (NB,N,B) <sup>a</sup> , alopecia (NB,N) <sup>a</sup> , ihottuma (N,B), hikoilu (B)
	melko harvinainen	akne (N), seborrea (N)
	harvinainen	erythema multiforme ja Stevens Johnsonin oireyhtymä (B), psoriasiksen paheneminen (B)
	tuntematon	ihottuma (NB)
Luusto, lihakset ja sidekudos	hyvin yleinen	nivelkivut (N), lihaskivut (N)
	melko harvinainen	välilevyn pullistuma (NB), leukakipu (NB), nivuskipu (N)
	harvinainen	lihasten nykiminen (B)
	hyvin harvinainen	rabdomyolyyysi (N)
Munuaiset ja virtsatiet	melko harvinainen	virtsaamispakko (NB), pollakisuria (N), dysuria (N)
	harvinainen	virtsaamistiheyden väheneminen ja/tai virtsaretentio (B)
Sukupuolielimet ja rinnat	yleinen	viivästynyt ejakulaatio (N)
	melko harvinainen	epäsäännölliset kuukautiset (NB), verenvuoto vaginasta (NB), erektiohäiriöt (NB,N) <sup>a</sup> , vulvovaginaalinen kuivuus (NB)

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Yleisyys</b>	<b>Haittavaikutus (lääkeaine*)</b>
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat	yleinen	hermostunut olo (NB), lisääntynyt energia (N), vilunväreet (N), kuume (B), liikkahikoilu (N)
	melko harvinainen	epänormaali olo (NB), astenia (NB,N,B) <sup>a</sup> , jano (NB,N) <sup>a</sup> , kuuman tunne (NB,N) <sup>a</sup> , lisääntynyt ruokahalu (N), painon nousu (N), kuume (N), raajojen kylmyys (N), kipu (N), rintakipu (B)
	tunteeton	uupumus (NB)
Tutkimukset	melko harvinainen	veren kreatiniiniarvojen nousu (NB), hematokriitin lasku (NB)

\* N = Naltreksoni; B = Bupropioni; NB = Naltreksoni/Bupropioni

\*\* Yliherkkyys voi ilmetä ihoreaktioina. Ks. "Immuunijärjestelmä" ja "Iho ja ihonalainen kudos".

\*\*\* Epileptisten kohtausten ilmaantuvuus on noin 0,1 % (1/1 000). Yleisin kohtaustyyppi on yleistynyt toonisklooninen kohtaus, johon voi joissakin tapauksissa liittyä kohtauksen jälkeistä sekavuutta tai muistihäiriöitä (ks. kohta 4.4).

\*\*\*\* Tapauksia, joissa on ollut itsemurha-ajatuksia ja itsemurhakäyttäytymistä, on ilmoitettu bupropionihoidon aikana (ks. kohta 4.4).

<sup>a</sup> Haittavaikutukset on esitetty NB:n haittavaikutusten yleisyyden mukaan, jos haittaa on ilmoitettu NB:lle, ja yhden tai molempien yksittäisten aineiden mukaan.

<sup>b</sup> Hammassärky ja karies, vaikka ne eivät täytä taulukon inklusiokriteereitä, on kirjattu kuivasta suusta kärsivien potilaiden alaryhmässä. NB:lla hoidetuilla potilailla havaittiin yleisemmin hammassärkyä ja kariesta kuin plasebolla hoidetuilla.

#### *Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus*

*Epileptiset kohtaukset:* Kouristuskohtausten ilmaantuvuus kliinisissä tutkimuksissa naltreksoni/bupropionihoidon aikana oli 0,06 % (2/3239 potilasta). Molemmat naltreksoni/bupropioniyhdistelmällä hoidettujen epileptiakohtaustapaukset arvioitiin vakaviksi ja johtivat hoidon lopettamiseen (ks. kohta 4.4). Plaseboryhmässä ei ollut epileptisiä kohtauksia.

*Maha-suolikanavaan kohdistuvat haittavaikutukset:* Huomattava enemmistö niistä naltreksoni/bupropioniyhdistelmällä hoidetuista, joilla esiintyi pahoinvointia, ilmoitti haitasta 4 viikon kuluessa hoidon alusta. Haitta ei tavallisesti vaatinut hoitoa; suurin osa tapauksista parani 4 viikon kuluessa ja lähes kaikki viikkoon 24 mennessä. Samoin, suurin osa naltreksoni/bupropioniyhdistelmällä hoidettujen henkilöiden ilmoittamista ummetustapauksista ilmoitettiin annoksen suurentamisvaiheessa. Ummetuksen lievittymiseen kuluva aika oli sama naltreksoni/bupropioniyhdistelmällä ja plasebolla hoidetuilla henkilöillä. Noin puolet niistä naltreksoni/bupropioniyhdistelmällä hoidetuista, joilla esiintyi oksentelua, ilmoittivat siitä annoksen suurentamisvaiheessa. Oksentelun lievittymiseen kuluva aika oli tyypillisesti lyhyt (paraneminen viikon kuluessa) ja lähes kaikki tapaukset paranivat 4 viikon kuluessa. Näiden tavallisten maha-suolikanavan haittavaikutusten ilmaantuvuus naltreksoni/bupropionilla tai plasebolla hoidetuilla oli seuraava: pahoinvointi 31,8 % vs. 6,7 %, ummetus 18,1 % vs. 7,2 % ja oksentelu 9,9 % vs. 2,9 %. Vaikean pahoinvoinnin, vaikean ummetuksen ja vaikean oksentelun ilmaantuvuus oli matala, mutta se oli suurempi naltreksoni/bupropioniyhdistelmällä hoidetuilla kuin plasebolla hoidetuilla henkilöillä (vaikea pahoinvointi: naltreksoni/bupropioni 1,9 %, plasebo <0,1 %; vaikea ummetus: naltreksoni/bupropioni 0,6 %, plasebo 0,1 %; vaikea oksentelu: naltreksoni/bupropioni 0,7 %, plasebo 0,3 %;). Yhdessäkään tapauksessa pahoinvointia, ummetusta tai oksentelua ei arvioitu vakavaksi.

*Muut yleiset haittavaikutukset:* Suurin osa niistä naltreksoni/bupropioniyhdistelmällä hoidetuista, joilla esiintyi huimausta, päänsärkyä, unettomuutta tai suun kuivumista, ilmoitti näistä annoksen suurentamisvaiheessa. Suun kuivumiseen voi liittyä hammassärkyä ja kariesta; suun kuivumista ilmoittaneiden potilaiden alaryhmässä hammassärkyä ja kariesta esiintyi enemmän naltreksoni/bupropioniyhdistelmällä kuin plasebolla hoidetuilla henkilöillä. Vaikean päänsäryn, vaikean huimauksen ja vaikean unettomuuden ilmaantuvuus oli pieni, mutta suurempi naltreksoni/bupropioniyhdistelmällä kuin plasebolla hoidetuilla (vaikea päänsärky: naltreksoni/bupropioni 1,1 %, plasebo 0,3 %; vaikea huimaus: naltreksoni/bupropioni 0,6 %, plasebo

0,2 %; vaikea unettomuus: naltreksoni/bupropioni 0,4 %, plasebo <0,1 %). Yhdessä tapauksessa huimausta, suun kuivumista tai unettomuutta ei arvioitu vakavaksi.

#### *Läkkäät potilaat*

Läkkäät potilaat voivat olla herkempiä joillekin naltreksoni/bupropioniyhdistelmän keskushermostoon kohdistuville haittavaikutuksille (etenkin huimaus ja vapina). Maha-suolikanavan häiriöt olivat yleisempiä iäkkäämmissä ikäryhmissä. Pahoinvointi, oksentelu, huimaus ja ummetus olivat yleisiä iäkkäiden hoidon keskeyttämiseen johtaneita syitä.

#### *Tyypin 2 diabetes*

Tyypin 2 diabetesta sairastavilla, naltreksoni/bupropioniyhdistelmällä hoidetuilla potilailla oli useammin maha-suolikanavan haittavaikutuksia, lähinnä pahoinvointia, oksentelua ja ripulia, kuin potilailla, joilla ei ollut diabetesta. Tyypin 2 diabetespotilaat saattavat olla tavallista alttiimpia näille haitoille samanaikaisesti käytettyjen lääkkeiden (esim. metformiini) takia, tai heillä voi olla todennäköisemmin muita maha-suolikanavan oireille altistavia häiriöitä (esim. gastropareesi).

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Potilailla, joilla oli keskivaikea munuaisten vajaatoiminta, oli yleisemmin maha-suolikanavaan ja keskushermostoon kohdistuvia haittavaikutuksia. He yleensä sietävät naltreksoni/bupropionihoitoa tavallista huonommin päivittäisellä kokonaisannoksella 32 mg naltreksonia / 360 mg bupropionia. Tämän ajatellaan johtuvan suuremmista aktiivisten metaboliittien pitoisuuksista plasmassa. Siedettävyyteen liittyvät tapahtumat olivat samanlaisia kuin mitä havaittiin niillä potilailla, joilla on normaali munuaisten toiminta (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.2).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

#### Kokemus yliannostuksesta ihmisellä

Bupropionin ja naltreksonin yhdistelmäkäytön yliannoksista ei ole kliinistä kokemusta. Kliinisissä tutkimuksissa suurin päivittäinen bupropionin ja naltreksonin annos yhdistelmäkäytössä oli 50 mg naltreksonihydrokloridia ja 400 mg bupropionihydrokloridia. Yhdessä käytettyjen bupropionin ja naltreksonin yliannoksen vakavimmat kliiniset seuraamukset liittyvät todennäköisesti bupropioniin.

#### *Bupropioni*

On raportoitu tapauksia, joissa on otettu yli 10 kertaa suurempia annoksia kuin suurin suositeltu bupropionin hoitoannos (vastaa suunnilleen yli 8-kertaista päivittäistä suositeltua naltreksoni/bupropioniannosta). Epileptisiä kohtauksia ilmoitettiin noin kolmasosassa näitä yliannostustapauksia. Muita pelkän bupropionin yliannostuksen yhteydessä ilmoitettuja vakavia reaktioita ovat hallusinaatiot, tajunnan menetys, sinustakykardia ja EKG-muutokset, kuten johtumishäiriöt (mukaan lukien QRS-pidentymä) tai rytmihäiriöt. Kuumetta, lihasjäykkyyttä, rabdomyolyyssia, hypotensiota, tokkuraisuutta, koomaa ja hengitysvajausta on ilmoitettu lähinnä silloin, kun bupropionia ja muita lääkkeitä on otettu yliannoksin.

Vaikka useimmat henkilöt toipuivat ilman seuraamuksia, pelkän bupropionin yliannostukseen liittyviä kuolemantapauksia on ilmoitettu henkilöillä, jotka ovat nielleet suuria lääkeannoksia.

#### *Naltreksoni*

Yksinään käytetyn naltreksonin yliannoksista ihmisellä on vain vähän kokemusta. Yhdessä tutkimuksessa henkilöille annettiin päivittäin 800 mg naltreksonihydrokloridia (25 kertaa naltreksoni/bupropionihoidon suositeltu vuorokausiannos) enimmillään viikon ajan ilman merkkejä toksisuudesta.

### Yliannostuksen hoito

Vapaat ilmatiet, hapetus ja ventilaatio täytyy varmistaa. Sydämen rytmiä ja vitaalitoimintoja on seurattava. Myös EEG-seurantaa suositellaan ensimmäisten 48 tunnin aikana lääkkeiden ottamisen jälkeen. Yleisiä tukitoimintoja ja oireiden mukaista hoitoa suositellaan. Oksettamista ei suositella.

Lääkehiiltä pitää antaa. Tehostetun diureesin, dialyysin, hemoperfuusion tai verenvaihdon käytöstä naltreksoni/bupropioniyhdistelmän yliannoksen hoidossa ei ole kokemusta. Spesifistä antidoottia naltreksoni/bupropioniyhdistelmälle ei tunneta.

Koska bupropioniin liittyy annokseen suhteessa oleva epileptisen kouristuksen riski, epäillyn yliannoksen jälkeen sairaalahoitoa on harkittava. Eläintutkimusten perusteella kohtauksen hoitoon suositellaan laskimonsisäistä bentsodiatsepiinia ja muita asianmukaisia tukitoimia.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: A08AA Keskushermostoon vaikuttavat laihdutuslääkkeet  
ATC-koodi: A08AA62 bupropioni ja naltreksoni

#### Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

Tarkkaa naltreksoni/bupropioniyhdistelmän neurokemiallista ruokahalua vähentävää mekanismia ei täysin tunneta. Lääkevalmisteessa on kaksi komponenttia: naltreksoni, myy-opioidiantagonisti, ja bupropioni, heikko neuronaalisen dopamiinin ja noradrenaliin takaisinoton estäjä. Nämä komponentit vaikuttavat kahdella tärkeällä aivoalueella, erityisesti nucleus arcuatuksen alueella hypotalamuksessa ja mesolimbisellä dopaminergisen palkitsemisjärjestelmän alueella.

Hypotalamuksen nucleus arcuatuksessa bupropioni stimuloi pro-opiomelanokorttiini(POMC)-neuroneja, jotka vapauttavat alfa-melanosyyttejä stimuloivaa hormonia ( $\alpha$ -MSH), mikä puolestaan sitoutuu melanokorttiini 4-reseptoreihin (MC4-R) ja stimuloi niitä. Kun  $\alpha$ -MSH:a vapautuu, POMC-neuronit samalla vapauttavat  $\beta$ -endorfiinia, myy-opioidireseptorin endogeenista agonistia.  $\beta$ -endorfiinin sitoutuminen POMC-neuronien myy-opioidireseptoreihin saa aikaan negatiivisen takaisinkytkentämekanismien kautta  $\alpha$ -MSH:n vapautumisen vähenemisen. Salpaamalla tämän estävän takaisinkytkentäjärjestelmän naltreksonin uskotaan saavan aikaan POMC-neuronien potentimman ja pitempikestoisen aktivaation, ja näin vahvistavan bupropionin vaikutusta energiatasapainoon. Prekliinisten tutkimusten perusteella naltreksonilla ja bupropionilla voi tällä aivoalueella olla suurempi kuin additiivinen ruoan nauttimista vähentävä vaikutus, kun niitä annetaan samanaikaisesti.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Naltreksoni/bupropioniyhdistelmän vaikutuksia painon alenemiseen, painon hallintaan, vyötärön ympärykseen, kehon koostumukseen, liikalihavuuteen liittyviin kardiovaskulaarisiin ja metabolisiin muuttujiin ja potilaiden ilmoittamiin arviointeihin tutkittiin kaksoissokkoutetussa, plasebokontrolloidussa faasin 2 ja faasin 3 lihavuustutkimuksissa, joissa potilaat (BMI 27 – 45 kg/m<sup>2</sup>) oli satunnaistettu 16 – 56 viikon ajaksi saamaan joko naltreksonihydrokloridia (16 – 50 mg/vrk) ja/tai bupropionihydrokloridia (300 – 400 mg/vrk) tai plaseboa.

#### *Vaikutus painon alenemiseen ja painonhallintaan*

Neljä kaksoissokkoutettua, plasebokontrolloitua faasin 3 monikeskustutkimusta (NB-301, NB-302, NB-303 ja NB-304) tehtiin naltreksoni/bupropioniyhdistelmän tehon arvioimiseksi liikalihavuuden hoidossa yhdessä elämäntapamuutosten kanssa 4 536 henkilöllä, jotka satunnaistettiin saamaan naltreksoni/bupropionia tai plaseboa. Hoito aloitettiin annoksen suurentamisvaiheella. Kolmessa näistä tutkimuksista (NB-301, NB-302 and NB-304) ensisijainen päätetapahtuma määrättiin viikolle 56, ja yhdessä tutkimuksessa (NB-303) viikolle 28, mutta tutkimusta jatkettiin 56 viikkoa. Tutkimuksissa NB-301, NB-303 ja NB-304 annettiin tutkimuspaikalla ajoittain ohjeita kalorien saannin vähentämiseen ja liikunnan lisäämiseen, kun taas tutkimuksessa NB-302 oli intensiivinen käyttäytymismuutoksiin tähtäävä ohjelma, johon kuului 28 ryhmätapaamista ja neuvontaa 56 viikon

aikana sekä määräykset tiukkaan ruokavalioon ja liikuntaohjelmaan. Tutkimuksessa NB-304 arvioitiin tyyppin 2 diabetespotilaita, joilla ei saavutettu glykeemistä tavoitetta HbA1c <7 % (53 mmol/mol) oraalilla diabeteslääkkeillä tai pelkällä ruokavaliolla ja liikunnalla. Tutkimuksessa NB-303 tehtiin sokkoutetusti uudelleen satunnaistaminen ja lisättiin suurempi naltreksoniannos (naltreksonihydrokloridia 48 mg/bupropionihydrokloridia 360 mg) viikolla 28 puolelle kohortin aktiivihoitoryhmän henkilöistä, joilla ei ollut saavutettu riittävää vastetta hoitoon. Ensisijainen päätetapahtuma, painon muutoksen vertailu 32 mg naltreksonihydrokloridia/360 mg bupropionihydrokloridia tai plaseboa saaneilla tehtiin viikolla 28.

Kaikista 4 536 henkilöstä naltreksoni/bupropioniyhdistelmän faasin 3 tutkimuksissa, 25 %:lla oli verenpainetauti, 33 %:lla oli paastosokeri  $\geq 100$  mg/dl (5,6 mmol/l) lähtötasolla, 54 %:lla oli dyslipidemia tutkimukseen tullessa, ja 11 %:lla oli tyyppin 2 diabetes.

Yhdistetyissä faasin 3 tutkimuksissa keski-ikä oli 46 vuotta, 83 % oli naisia, ja 77 % olivat valkoihaisia, 18 % olivat mustaihaisia ja 5 % olivat muunrotuisia. Lähtötasolla BMI:n keskiarvo oli 36 kg/m<sup>2</sup> ja vyötärön ympäryksen keskiarvo oli 110 cm. Kaksi ensisijaista päätetapahtumaa olivat prosentuaalinen painon aleneminen ja niiden henkilöiden osuus, joilla saavutettiin  $\geq 5$  % painon aleneminen. Aineistosta yhteenlaskettu painon alenemisen keskiarvo perustuu Intent-to-Treat (ITT) -populaatioon, käyttäen viimeisimpään havaintoon pohjautuvaa analyysia (last observation carried forward, LOCF) sekä tutkimuksen loppuun suorittaneiden analyysiin. ITT-populaatio määriteltiin seuraavasti: satunnaistetut henkilöt, joilla paino oli mitattu lähtötilanteessa, ja joilla oli vähintään yksi myöhempi painon mittaus määritellyn hoitovaiheen aikana. Analyysissä, jossa laskettiin yhteen niiden henkilöiden osuus, joilla saavutettiin  $\geq 5$  % tai  $\geq 10$  % painon lasku, käytettiin kaikkien satunnaistettujen henkilöiden lähtötason mittausta (baseline observation carried forward, BOCF). Tutkimuksessa pysyminen oli samansuuruista kaikissa tutkimuksissa ja samanlaista eri tutkimusryhmissä. Hoidossa pysyneiden määrät yhdistetyissä faasin 3 tutkimuksissa olivat: 67 % NB vs. 74 % plasebo 16 viikon kohdalla, 63 % NB vs. 65 % plasebo 26 viikon kohdalla, 55 % NB vs. 55 % plasebo 52 viikon kohdalla.

Kuten taulukossa 2 näkyy, tutkimuksessa NB-301 tutkittavien painon prosentuaalisen alenemisen keskiarvo oli -5,4 % naltreksoni/bupropioniryhmässä ja -1,3 % plasebohoidetuilla henkilöillä. Vähintään 5 % painon alenemista lähtötasosta havaittiin useammin naltreksoni/bupropioniyhdistelmällä hoidetuilla (31 %) kuin plaseboryhmässä (12 %) (taulukko 3). Huomattava painon aleneminen oli suurempi siinä ryhmässä, joka oli tutkimuksessa mukana 56 viikkoa naltreksoni/bupropioniryhmässä (-8,1 %) verrattuna plaseboon (-1,8 %). Vertailukelpoisia tuloksia nähtiin tutkimuksessa NB-303, jonka tutkimusasetelma oli samanlainen: viikon 28 ensisijaisessa päätetapahtumassa naltreksoni/bupropioniyhdistelmällä hoidetuilla plaseboon verrattuna merkitsevä painon aleneminen, mikä pysyi 56 viikon ajan lähtötasosta (taulukko 3).

Naltreksoni/bupropioniyhdistelmää arvioitiin myös käytettynä yhdessä intensiivisen käyttäytymisen muutokseen tähtäävän neuvonnan kanssa tutkimuksessa NB-302. Vastaavasti painon aleneminen lähtötasolta oli naltreksoni/bupropionihoidolla suurempi (-8,1 %) verrattuna tutkimukseen NB-301 (-5,4 %) viikolla 56, ja plasebolla suurempi (-4,9 %) verrattuna tutkimukseen NB-301 (-1,3 %).

Obeeseilla ja liikapainoisilla tyyppin 2 diabetes mellitus –potilailla (tutkimus NB-304) hoidon teho oli jonkin verran pienempi kuin muissa faasin 3 tutkimuksissa havaittu teho. Naltreksoni/bupropioni (-3,7 %) oli merkitsevästi ( $p < 0,001$ ) tehokkaampi kuin plasebo (-1,7 %) tässä potilasaineistossa.

Taulukko 2.

Painon laskun keskiarvo (% muutos) lähtötasolta viikolle 56 naltreksoni/bupropioniyhdistelmän (NB) faasin 3 tutkimuksissa NB-301, NB-302, ja NB-304 ja lähtötasolta viikolle 28 faasin 3 tutkimuksessa NB-303

	Viikon 56-aineisto						Viikon 28-aineisto	
	NB-301		NB-302		NB-304		NB-303	
	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO
<b>Intent-to-treat analyysi</b>								
N	538	536	565	196	321	166	943	474
Lähtötaso (kg)	99,8	99,5	100,3	101,8	104,2	105,3	100,4	99,4
LS keskiarvo % Muutos lähtötasolta	-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>Tutkimuksen loppuun suorittaneiden analyysi<sup>++</sup></b>								
N	296	290	301	106	175	100	619	319
Lähtötaso (kg)	99,8	99,2	101,2	100,4	107,0	105,1	101,2	99,0
LS keskiarvo (95 % CI) % Muutos lähtötasolta	-8,1 (-9,0, -7,2)	-1,8 (-2,7, -0,9)	-11,5 (-12,6, -10,4)	-7,3 (-9,0, -5,6)	-5,9 (-6,8, -5,0)	-2,2 (-3,4, -1,0)	-7,8 (-8,3, -7,3)	-2,4 (-3,0, -1,8)

CI, luottamusväli; LS, pienimmät neliösummat.

95 % luottamusvälit laskettu LS keskiarvo  $\pm 1,96 \times$  keskiarvo-ero

<sup>+</sup> Satunnaistetut henkilöt, joilta oli mitattu lähtöpaino ja paino vähintään kerran myöhemmin määritetyn hoitovaiheen aikana. Tulokset perustuvat viimeisimpään havaintoon (last observation carried forward, LOCF).

<sup>++</sup> Henkilöt, joiden paino on mitattu lähtötasolla ja sen jälkeen, ja joita hoidettiin tutkimuksessa 56 viikkoa (tutkimukset NB-301, NB-302 ja NB-304) tai 28 viikkoa (NB-303).

\* Ero plaseboon,  $p < 0,001$

Tutkimuksiin NB-301, NB-302 ja NB-303 osallistuneet henkilöt olivat obeeseja, tai liikapainoisia tai obeeseja ja sen lisäksi heillä oli liitännäissairauksia. Tutkimuksessa NB-302 oli intensiivisempi käyttäytymisen muutokseen tähtäävä ohjelma, kun taas tutkimuksessa NB-303 ensisijainen päätetapahtuma oli viikolla 28, jolloin voitiin uudelleen satunnaistaa henkilöt saamaan eri annoksia tutkimuksen loppuosan ajaksi. Tutkimukseen NB-304 osallistuneet henkilöt olivat liikapainoisia tai obeeseja ja heillä oli tyypin 2 diabetes mellitus.

Kaikissa neljässä faasin 3 lihavuustutkimuksessa niiden henkilöiden prosentuaalinen osuus, joiden paino aleni  $\geq 5\%$  tai  $\geq 10\%$  lähtötasosta, oli naltreksoni/bupropioniryhmässä suurempi kuin plasebolla hoidetuilla (taulukko 3).



Taulukko 3.

Niiden prosentuaalinen osuus (%), joiden lähtöpaino aleni  $\geq 5\%$  ja  $\geq 10\%$  viikkoon 56 mennessä faasin 3 tutkimuksissa NB-301, NB-302, ja NB-304 ja lähtötasolta viikkoon 28 faasin 3 tutkimuksessa NB-303.

	Viikon 56 aineisto						Viikon 28 aineisto	
	NB-301		NB-302		NB-304		NB-303	
	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO
<b>Satunnaistettu populaatio<sup>+</sup></b>								
N	583	581	591	202	335	170	1001	495
$\geq 5\%$ painon lasku	31*	12	46**	34	28*	14	42*	14
$\geq 10\%$ painon lasku	17*	5	30*	17	13**	5	22*	6
<b>Tutkimuksessa loppuun saakka olleet<sup>++</sup></b>								
N	296	290	301	106	175	100	619	319
$\geq 5\%$ painon lasku	62	23	80	60	53	24	69	22
$\geq 10\%$ painon lasku	34	11	55	30	26	8	36	9

<sup>+</sup> Perustuu lähtötason mittaukseen (baseline observation carried forward, BOCF)

<sup>++</sup> Henkilöt, joiden paino on mitattu lähtötasolla ja sen jälkeen, ja joita hoidettiin tutkimuksessa 56 viikkoa (tutkimukset NB-301, NB-302 ja NB-304) tai 28 viikkoa (NB-303).

\* Ero plaseboon,  $p < 0,001$

\*\* Ero plaseboon,  $p < 0,01$

Tutkimuksiin NB-301, NB-302 ja NB-303 osallistuneet henkilöt olivat obeeseja, tai liikapainoisia tai obeeseja ja sen lisäksi heillä oli liitännäissairauksia. Tutkimuksessa NB-302 oli intensiivisempi käyttäytymisen muutokseen tähtäävä ohjelma, kun taas tutkimuksessa NB-303 ensisijainen päätetapahtuma oli viikolla 28, jolloin voitiin uudelleen satunnaistaa henkilöt saamaan eri annoksia tutkimuksen loppuosan ajaksi. Tutkimukseen NB-304 osallistuneet henkilöt olivat liikapainoisia tai obeeseja ja heillä oli tyypin 2 diabetes mellitus.

Henkilöistä, joista oli tutkimusaineistoa viikolta 16 neljässä faasin 3 kliinisessä tutkimuksessa, naltreksoni/bupropionihoidon satunnaistetuista paino oli alentunut 50,8 %:lla  $\geq 5\%$  lähtötason painosta, verrattuna 19,3 %:iin plasebolla hoidetuista henkilöistä (viikon 16 responderit). Yhden vuoden kohdalla näiden naltreksoni/bupropioniyhdistelmää saaneiden viikon 16 responderien keskimääräinen painon aleneminen (käyttäen LOCF metodologiaa) oli 11,3 %, ja heistä 55 %:lla paino oli alentunut  $\geq 10\%$ . Lisäksi naltreksoni/bupropioniyhdistelmää saaneet viikon 16 responderit pysyivät hyvin tutkimuksessa, 87 % oli mukana 1 vuoden hoidon loppuun saakka. Viikon 16 painon alenemisella  $\geq 5\%$  oli 86,4 % positiivinen ennustearvo ja 84,8 % negatiivinen ennustearvo sille, saavuttaisiko naltreksoni/bupropioniyhdistelmällä hoidettu henkilö vähintään 5 % painon alenemisen viikolla 56. Potilailla, joilla ei saavutettu varhaisen vasteen kriteereitä, ei havaittu enempää siedettävyyteen tai turvallisuuteen liittyviä kysymyksiä kuin potilailla, joilla oli hyvä varhainen vaste.

#### *Vaikutus kardiovaskulaarisiin ja metabolisiin muuttujiin*

Paranemista havaittiin plaseboon verrattuna vyötärön ympäryksessä (myös tyypin 2 diabetesta sairastavilla) triglyseridi- ja HDL-C- arvoissa ja LDL-C/HDL-C-suhteessa naltreksoni/bupropioniyhdistelmällä hoidetuilla kaikissa faasin 3 tutkimuksissa (taulukko 4). Triglyseridiarvojen, HDL-C:n ja LDL-C/HDL-C-suhteen paranemista nähtiin naltreksoni/bupropionihoidetuilla, joilla oli lähtötalanteessa dyslipidemia, riippumatta dyslipidemian hoidosta. Muutoksia verenpaineen keskiarvossa kuvataan kohdassa 4.4. Lisäksi naltreksoni/bupropioniyhdistelmällä hoidetuilla henkilöillä, joilla ei ollut tyypin 2 diabetesta, havaittiin paastoinsuliinin ja HOMA-IR:n (insuliiniresistenssin mittari) alenemista.

#### *Vaikutukset sokeritasapainoon obeeseilla henkilöillä, joilla on tyypin 2 diabetes*

56 viikon hoidon jälkeen tyypin 2 diabetesta sairastavilla henkilöillä (NB-304), naltreksoni/bupropioni paransi sokeritasapainoa kuvaavia muuttujia plaseboon verrattuna (taulukko 4). Suurempi HbA1c:n paraneminen plaseboon verrattuna havaittiin ensimmäisessä lähtötason jälkeisessä mittauksessa

(viikko 16,  $p < 0,001$ ). Viikolla 56 naltreksoni/bupropioniyhdistelmällä hoidettujen henkilöiden HbA1c:n muutoksen keskiarvo lähtötasosta oli -0,63 % verrattuna plasebolla hoidettujen henkilöiden muutokseen -0,14 % ( $p < 0,001$ ). Henkilöillä, joilla lähtötasolla oli HbA1c  $> 8$  % (64 mmol/mol), HbA1c:n muutokset päätepisteessä olivat naltreksoni/bupropionihoidetuilla -1,1 % ja plasebohoidetuilla -0,5 %. Naltreksoni/bupropioniyhdistelmällä hoidetuilla todettiin paranemista plaseboon verrattuna paastoglukoosin, paastoinsuliinin ja HOMA-IR:n arvoissa sekä niiden henkilöiden prosentuaalisessa määrässä, jotka tarvitsivat lisälääkettä diabeteksen hoitoon.

#### Taulukko 4.

Kardiovaskulaaristen ja metabolisten muuttujien muutos lähtötasosta viikolle 56 faasin 3 tutkimuksissa NB 301, NB 302 ja NB-304 ja lähtötasosta viikolle 28 faasin 3 tutkimuksessa NB 303

	Viikon 56 aineisto						Viikon 28 aineisto	
	NB-301		NB-302		NB-304		NB-303	
	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO
<b>Kokonaisanalyysi<sup>+</sup></b>								
N	471	511	482	193	265	159	825	456
Vyötärön ympäryys, cm	-6,2*	-2,5	-10,0*	-6,8	-5,0*	-2,9	-6,2*	-2,7
Triglyseridit, % muutos	-12,7*	-3,1	-16,6*	-8,5	-11,2*	-0,8	-7,3*	-1,4
HDL-C, mg/dl	3,4*	-0,1	4,1*	0,9	3,0*	-0,3	1,2*	-1,4
LDL-C/HDL-C - suhde	-0,21*	-0,05	-0,05*	0,12	-0,15*	0,04	-0,15*	0,07
HbA1c, %	Ei käytettävissä				-0,6*	-0,1	Ei käytettävissä	
Paastoglukoosi, mg/dl	-3,2*	-1,3	-2,4	-1,1	-11,9	-4,0	-2,1	-1,7
Paastoinsuliini, % muutos	-17,1*	-4,6	-28,0*	-15,5	-13,5	-10,4	-14,1*	-0,5
HOMA-IR, % muutos	-20,2*	-5,9	-29,9*	-16,6	-20,6	-14,7	-16,4*	-4,2

+ Perustuu viimeisimpään havaintoon (last observation carried forward, LOCF).

\* P-arvo  $< 0,05$  (nominaaliset arvot) plaseboryhmään verrattuna.

Tutkimuksiin NB-301, NB-302 ja NB-303 osallistuneet henkilöt olivat obeeseja, tai liikapainoisia tai obeeseja ja sen lisäksi heillä oli liitännäissairauksia. Tutkimuksessa NB-302 oli intensiivisempi käyttäytymisen muutokseen tähtäävä ohjelma, kun taas tutkimuksessa NB-303 ensisijainen päätetapahtuma oli viikolla 28, jolloin voitiin uudelleen satunnaistaa henkilöt saamaan eri annoksia tutkimuksen loppuosan ajaksi. Tutkimukseen NB-304 osallistuneet henkilöt olivat liikapainoisia tai obeeseja ja heillä oli tyypin 2 diabetes mellitus.

#### *Vaikutus kehon koostumukseen*

Osalla henkilöistä mitattiin kehon koostumus käyttäen matalaenergistä röntgentutkimusta (dual energy X-ray absorptiometry, DEXA) (naltreksoni/bupropioni = 79 henkilöä ja plasebo = 45 henkilöä) ja tietokonetomografiaa (CT) (naltreksoni/bupropioni = 34 henkilöä ja plasebo = 24 henkilöä). DEXA-mittaus osoitti, että naltreksoni/bupropionihoidoon liittyi suurempi kehon rasvan ja viskeraalisen rasvakudoksen väheneminen lähtötasosta kuin plasebohoitoon. Odotetusti koko kehon rasvaton massa lisääntyi lähtötasosta naltreksoni/bupropioniyhdistelmällä hoidetuilla henkilöillä enemmän kuin plasebolla hoidetuilla. Nämä tulokset viittaavat siihen, että suurin osa painon alenemisesta johtui rasvakudoksen, myös viskeraalisen rasvan vähenemisestä.

#### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Mysimban käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien obesiteetin hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa). Naltreksoni/bupropioniyhdistelmää ei pidä käyttää lapsille ja nuorille.

## 5.2 Farmakokinetiikka

Terveillä vapaaehtoisilla kerta-annoksella tehty suhteellisen hyötyosuuden tutkimus osoitti, että annosvakioituna naltreksoni/bupropionitabletit ovat bioekvivalentteja  $AUC_{0-\infty}$ -keskiarvojen suhteeseen ja 90 % luottamusväleihin perustuen yksinään annettujen naltreksonin tavallisten tablettien (immediate release, IR) tai bupropionin depottablettien (prolonged release, PR) kanssa.

### *Imeytyminen:*

Terveille henkilöille annetun naltreksoni/bupropionitablettien oraalisen kerta-annoksen jälkeen naltreksonin huippupitoisuudet saavutettiin noin 2 tunnin ja bupropionin noin 3 tunnin kuluttua naltreksoni/bupropioniyhdistelmän antamisesta. Naltreksonin tai bupropionin hyötyosuuksissa,  $AUC$ -arvona mitattuna, ei ollut eroa yhdistelmävalmisteena tai erikseen annettuna. Kuitenkin, johtuen naltreksoni/bupropioniyhdistelmästä hitaasti vapautuvasta lääkeaineesta, naltreksonin  $C_{max}$  oli huomattavasti pienempi verrattuna yksinään annettun välittömästi vapautuvan (IR) 50 mg naltreksonihydrokloridin tuottamaan pitoisuuteen (noin kaksinkertainen ero, kun annos oli huomioitu). Naltreksoni/bupropioniyhdistelmän (180 mg bupropionihydrokloridia) tuottama bupropionin  $C_{max}$  oli ekvivalentti hitaasti vapautuvan (PR) bupropionin (150 mg bupropionihydrokloridia)  $C_{max}$ -arvon kanssa, mikä osoittaa, että naltreksoni/bupropioniyhdistelmän (360 mg bupropionihydrokloridia/vrk) tuottama bupropionin  $C_{max}$  on vertailukelpoinen kaupallisesti saatavilla olevan, yksinään annetun hitaasti vapautuvan bupropionin (300 mg bupropionihydrokloridia/vrk) kanssa.

Naltreksoni ja bupropioni imeytyvät hyvin maha-suolikanavasta (>90 % imeytyy), mutta naltreksonilla on huomattava ensikierron metabolia, mikä rajoittaa systeemistä hyötyosuutta, ja vain 5 – 6 % pääsee muuttumattomana systeemiverenkiertoon.

### *Ruoan vaikutus:*

Kun naltreksoni/bupropioni annettiin runsasrasvaisen ruoan kanssa, naltreksonin  $AUC$ -arvo suureni 2,1-kertaiseksi ja  $C_{max}$  suureni 3,7-kertaiseksi, ja bupropionin  $AUC$  suureni 1,4-kertaiseksi ja  $C_{max}$  1,8-kertaiseksi. Vakaassa tilassa ruoan vaikutus suurensi naltreksonin  $AUC$ - ja  $C_{max}$  -arvoja 1,7- ja 1,9-kertaiseksi, ja bupropionin 1,1- ja 1,3 -kertaiseksi. Kliinistä kokemusta on erilaisista ruokailuun liittyvistä tiloista ja kokemuksen mukaan on suositeltavaa ottaa naltreksoni/bupropionitabletit ruoan kanssa.

### *Jakautuminen:*

Kun naltreksoni ja bupropioni annetaan suun kautta naltreksoni/bupropioniyhdistelmänä, naltreksonin vakaan tilan jakaantumistilavuus  $V_{ss}/F$  on 5 697 litraa ja bupropionin 880 litraa. Naltreksoni ei sitoudu suuresti plasman proteiineihin (21 %), ei myöskään bupropioni (84 %), mikä viittaa siihen että proteiinisisidoksesta syrjäytymisestä johtuvat lääkkeiden yhteisvaikutukset eivät ole todennäköisiä.

### *Biotransformaatio ja eliminaatio:*

Terveille henkilöille annetun naltreksoni/bupropionitablettien oraalisen kerta-annoksen jälkeen eliminaation puoliintumisajan  $T_{1/2}$  keskiarvo oli naltreksonilla noin 5 tuntia ja bupropionilla 12 tuntia.

### Naltreksoni

Naltreksonin päämetaboliitti on 6-beeta-naltreksoli. Vaikkakin vähemmän potentti kuin naltreksoni, 6-beeta-naltreksoli eliminoituu hitaammin ja sen vuoksi saavuttaa paljon suuremmat pitoisuudet verenkierrossa kuin naltreksoni. Naltreksoni ja 6-beeta-naltreksoli eivät metaboloidu sytokromi P450-entsyymien kautta, ja *in vitro* -tutkimusten perusteella tärkeiden isoentsyymien estoa tai induktiota ei ole odotettavissa. Naltreksoni metaboloituu 6-beeta-naltreksoliksi pääasiassa dihydrodioli-dehydrogenaasien (DD1, DD2 ja DD4) välityksellä. Muita tärkeitä metaboliareittejä ovat 2-hydroksi-3-O-metyylinaltreksonin ja 2-hydroksi-3-O-metyyli-6-beeta-naltreksolimetaoliittien muodostuminen, minkä ajatellaan tapahtuvan katekoli-O-metyylitransferaasien (COMT) välityksellä ja glukuronidoitumalla, minkä ajatellaan tapahtuvan UGT1A1:n ja UGT2B7:n välityksellä.

Naltreksoni ja sen metaboliitit erittyvät pääosin munuaisten kautta (37 – 60 % annoksesta). Suun kautta otetun naltreksonin arvioitu munuaiseritys, ottaen huomioon plasman proteiineihin sitoutumisen, on 89 ml/min. Pääasialliseen eliminaatioreittiin osallistuvia entsyymejä ei tunneta. Ulosteeeseen erittyminen on vähäisempi eliminaatioreitti.

#### Bupropioni

Bupropioni metaboloituu lähes kokonaan kolmeksi aktiiviseksi metaboliitiksi: hydroksibupropioni, treohydrobupropioni ja erythrohydrobupropioni. Metaboliiteilla on pidempi eliminaation puoliintumisaika kuin bupropionilla ja ne kumuloituvat enemmän. *In vitro* –tutkimusten perusteella CYP2B6 on tärkein hydroksibupropionia muodostava isoentsyymi, kun taas CYP1A2, 2A6, 2C9, 3A4 ja 2E1-isoentsyymeillä on pienempi merkitys. Treohydrobupropionin on sen sijaan kirjallisuudessa raportoitu muodostuvan 11-beta-hydroksisteroididehydrogenaasi 1:n välityksellä. Erythrohydrobupropionia tuottavaa metaboliareittiä ei tunneta.

Bupropioni ja sen metaboliitit estävät CYP2D6-isoentsyymiä. Hydroksibupropioni sitoutuu plasman proteiineihin samoin kuin bupropioni (84 %), kun taas kahden muun metaboliitin sitoutumisaste on noin puolet siitä.

Suun kautta otetun 200 mg <sup>14</sup>C-bupropionihydrokloridiannoksen jälkeen ihmisellä noin 87 % radioaktiivisesta annoksesta erittyi virtsaan ja noin 10 % ulosteeseen. Bupropionin oraalista annoksesta erittyi muuttumattomana 0,5 %, mikä sopii tietoon bupropionin huomattavasta metaboloitumisesta.

#### Kumulaatio:

Annettaessa naltreksoni/bupropioniyhdistelmää kaksi kertaa päivässä, naltreksoni ei kumuloidu, mutta 6-beeta-naltreksoli kumuloituu ajan myötä: puoliintumisaajan perusteella 6-beeta-naltreksolin arvioidaan saavuttavan vakaan tilan pitoisuuden noin 3 päivässä. Bupropionin metaboliitit (ja vähemmässä määrin muuttumaton bupropioni) kumuloituvat ja ne saavuttavat vakaan tilan pitoisuudet noin viikossa. Naltreksoni/bupropioni depottablettien ja yksittäisinä aineina annettujen bupropioni PR- tai naltreksoni IR-tablettien AUC- tai C<sub>max</sub>-arvoja ei ole verrattu toistuvassa annossa (eli vakaassa tilassa).

#### Erityisryhmät

*Sukupuoli ja rotu:* Yhdistetty naltreksoni/bupropionitutkimusten aineisto ei paljastanut merkityksellisiä sukupuoleen tai rotuun liittyviä eroja bupropionin tai naltreksonin farmakokineettisissä muuttujissa. Kuitenkin vain valkoihoisia ja mustaihoisia henkilöjä on tutkittu merkittävässä määrin. Annoksen sovittaminen ei ole tarpeen sukupuolen tai rodun takia.

*Iäkkäät henkilöt:* Naltreksoni/bupropioniyhdistelmän farmakokinetiikkaa ei ole arvioitu iäkkäillä. Koska naltreksonin ja bupropionin metaboliitit erittyvät virtsaan ja iäkkäillä on suurempi todennäköisyys munuaisten vajaatoimintaan, annoksen valinnassa on oltava huolellinen, ja voi olla aiheellista seurata munuaisten toimintaa. Naltreksoni/bupropioniyhdistelmää ei suositella yli 75-vuotiaille potilaille.

*Tupakoijat:* Yhdistetty naltreksoni/bupropionitutkimusten aineisto ei paljastanut merkityksellisiä eroja plasman bupropionin tai naltreksonin pitoisuuksissa tupakoitsijoiden ja ei-tupakoitsijoiden välillä. Tupakoinnin vaikutusta bupropionin farmakokinetiikkaan tutkittiin 34 terveellä mies- ja naispuolisella vapaaehtoisella; 17 olivat jatkuvasti tupakoivia ja 17 ei-tupakoivia. Suun kautta otetun 150 mg bupropionihydrokloridiannoksen jälkeen tupakoivien ja ei-tupakoivien välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa bupropionin tai sen aktiivisten metaboliittien C<sub>max</sub>-, puoliintumisaika-, T<sub>max</sub>- tai AUC-arvoissa tai puhdistumassa.

*Maksan vajaatoiminta:* Naltreksoni/bupropioniyhdistelmän farmakokinetiikasta maksan vajaatoimintapotilaille ei ole saatavana tietoja. Yksittäisistä aineista saatavilla olevan julkaistun tiedon ja niiden tuotetietojen perusteella systeemialtistus bupropionille ja sen metaboliiteille on merkitsevästi suurentunut (kaksin-kolminkertainen), samoin naltreksonille ja sen metaboliiteille (enimmillään

kymmenkertainen) kirroosipotilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta. Naltreksoni/bupropionin käyttö on vasta-aiheista vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville, eikä sen käyttöä suositella lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville.

*Munuaisten vajaatoiminta:* Naltreksoni/bupropioniyhdistelmän kerta-annoksen farmakokinetiikkaa munuaisten vajaatoimintapotilailla selvittävä tutkimus on tehty tutkittavilla, joilla oli lievä, keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta. Verrokkeina oli tutkittavia, joilla munuaisten toiminta oli normaalia. Kyseisen tutkimuksen tulokset osoittivat, että naltreksonin ja sen metaboliittien sekä bupropionin ja sen metaboliittien plasman aika-pitoisuuskäyrän alle jäävä pinta-ala lisääntyi alle kaksinkertaisesti potilailla, joilla oli keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta. Vähäisempää lisääntymistä havaittiin potilailla, joilla oli lievä munuaisten vajaatoiminta. Näiden tulosten perusteella annosten muutosta ei suositella potilaille, joilla on lievä munuaisten vajaatoiminta. Potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta, naltreksoni/bupropionin päivittäistä enimmäisannosta on pienennettävä (ks. kohta 4.2). Naltreksoni/bupropionin käyttö on vasta-aiheista loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminnassa (ks. kohta 4.3).

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Bupropionin ja naltreksonin yhdistelmän vaikutuksia ei ole tutkittu eläimillä.

Yksittäisten vaikuttavien aineiden prekliiniset aineistot eivät viittaa erityiseen riskiin ihmiselle tavallisten turvallisuutta, farmakologiaa, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta selvittävien tutkimusten perusteella. Haittoja on prekliinisissä tutkimuksissa todettu vain silloin, kun on käytetty altistusta, joka ylittää suurimman ihmisille käytettävän annostuksen niin huomattavasti, että asialla on kliinisen käytön kannalta vain vähäinen merkitys.. Suureneviin annoksiin liittyvästä maksatoksisuudesta on kuitenkin jotakin näyttöä, sillä maksaentsyymien palautuvaa kohoamista on todettu ihmisillä terapeuttisilla ja sitä suuremmilla annoksilla (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Maksamuutoksia on nähty bupropionilla tehdyissä eläintutkimuksissa, mutta ne liittyvät sen maksaentsyymejä indusoivaan vaikutukseen. Ihmiselle suositelluilla annoksilla bupropioni ei indusoi omaa metaboliaansa. Tämä viittaa siihen, että laboratorioeläimillä havaituilla maksamuutoksilla on vain rajallinen merkitys arvioitaessa bupropionia ja sen käyttöön liittyvää riskiä.

#### Lisääntymistoksisuus:

Naltreksoni (100 mg/kg/vrk, noin 30 kertaa naltreksoni/bupropioniyhdistelmästä saatava naltreksonin annos laskettuna  $\text{mg}/\text{m}^2$ ) aiheutti huomattavan valeraskauksien lisääntymisen rotalla. Myös paritelleiden naarasrottien raskauksien määrä väheni. Tällä annostasolla ei ollut vaikutusta urosrottien hedelmällisyyteen. Näiden löydösten merkitystä ihmisen hedelmällisyydelle ei tunneta.

Naltreksonilla on osoitettu aiheuttavan sikiökuolemia rotilla annoksella 100 mg/kg/vrk (30 kertaa naltreksoni/bupropioniyhdistelmän annos) annettuna ennen tiineyttä ja sen aikana, ja kaniineilla, jotka saivat naltreksonia 60 mg/kg/vrk (36 kertaa naltreksoni/bupropioniyhdistelmän annos) organogeneesin aikana.

Hedelmällisyystutkimuksessa, jossa rotille annettiin bupropionia enintään 300 mg/kg/vrk, tai 8 kertaa naltreksoni/bupropioniyhdistelmästä saatava bupropioniannos, ei todettu hedelmällisyyden heikkenemistä.

#### Genotoksisuus:

Naltreksoni oli negatiivinen seuraavissa in vitro -genotoksisuustutkimuksissa: bakteerien takaisinmutaatiotesti (Amesin testi), periytyvä translokaatiotesti, CHO solujen sisarkromatidien vaihtotesti, ja hiiren lymfoomageenin mutaatiotesti. Naltreksoni oli myös negatiivinen in vivo hiiren mikronukleustestissä. Sen sijaan naltreksoni oli positiivinen seuraavissa testeissä: Drosophilan resessiivinen letaaliotesti, epäspesifinen DNA-vaurio E. coli- ja WI-38 solujen korjaustesteissä, ja metyloitujen histidiinijäämien virtsa-analyysi. Näiden epäselvien löydösten kliininen merkitys on tuntematon.

Genotoksisuustutkimukset viittaavat siihen, että bupropioni on heikosti mutageeninen bakteerisoluiissa, mutta ei nisäkässoluissa, ja siksi se ei ole ihmiselle genotoksinen aine. Hiirillä ja rotilla tehdyt tutkimukset vahvistavat sen, että näillä lajeilla ei ole todettu karsinogeenista vaikutusta.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tabletin ydin:

kysteiinihydrokloridi  
mikrokiteinen selluloosa  
hydroksiipropyyliselluloosa  
magnesiumstearaatti  
vedetön laktoosi  
laktoosimonohydraatti  
krospondoni tyyppi A  
indigokarmiini alumiinilakka (E132)  
hypromelloosi  
dinatriumedetaatti  
kolloidinen piidioksidi

#### Kalvopäällyste:

polyvinylialkoholi  
titaanidioksidi (E171)  
makrogoli 3350  
talkki  
indigokarmiini alumiinilakka (E132)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

30 kuukautta

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30°C.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

Läpipainopakkaus (PVC/PCTFE/PVC/Alumiini)  
Pakkauskoko: 28, 112 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Orexigen Therapeutics Ireland Limited  
2nd Floor

Palmerston House, Fenian Street  
Dublin 2  
Irlanti

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/14/988/001-002

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 26 Maaliskuuta 2015

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT  
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT  
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA  
KÄYTTÖÄ**



## A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

### Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Central Pharma Contract Packaging Ltd.  
Caxton Road, Bedford, Bedfordshire, MK41 0XZ  
Yhdistynyt Kuningaskunta

## B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

## C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

### **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Myyntiluvan haltijan on toimitettava ensimmäinen tätä valmistetta koskeva määräaikainen turvallisuuskatsaus 6 kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä. Sen jälkeen myyntiluvan haltijan on toimitettava tätä valmistetta koskevat määräaikaiset turvallisuuskatsaukset niiden vaatimusten mukaisesti, jotka on esitetty unionin viitepäivien luettelossa (EURD-luettelo), josta säädetään direktiivin 2001/83/EY 107c artiklan 7 kohdassa ja joka julkaistaan Euroopan lääkealan verkkoportalissa.

## D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

### • Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskinhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

### **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että kaikissa jäsenvaltioissa, joissa Mysimba on kaupan, kaikille terveydenhuollon ammattilaisille, joiden voidaan olettaa määräävään Mysimbaa, toimitetaan asianmukaiset ohjeet lääkkeen määrääjälle. Ennen kuin Mysimba tulee kauppaan kussakin jäsenmaassa, myyntiluvan haltijan pitää sopia kyseisten ohjeiden sisällöstä ja muodosta paikallisen viranomaisen kanssa.

Lääkkeen määrääjälle tarkoitettun oppaan pitää sisältää seuraavat kohdat:

- muistutus käyttöaiheesta ja siitä, että hoito on lopetettava, jos hoidon jatkamiseen liittyy huolta hoidon turvallisuudesta tai siedettävyydestä, tai jos potilaan paino on 16 viikon kuluttua alentunut vähemmän kuin 5% lähtöpainosta;

- muistutus vasta-aiheista, varoituksista ja varotoimista, sekä niistä potilaan ominaisuuksista, jotka altistavat potilaan suurentuneelle Mysimban haittavaikutusten riskille, jotta varmistetaan mahdollisimman oikea potilaiden valinta.
- **Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä**

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

<b>Kuvaus</b>	<b>Määräpäivä</b>
<p><i>Myyntiluvan jälkeen suoritettava turvallisuustutkimus:</i></p> <p>Myyntiluvan haltijan tulee tehdä ja toimittaa tulokset satunnaistetusta, kaksoissokkoutetusta, plasebokontrolloidusta vaiheen 4 monikeskustutkimuksesta, jossa arvioidaan naltreksoni/bupropioni-depotvalmisteen vaikutusta merkittäviin sydän- ja verisuonitapahtumien esiintymiseen liikapainoisilla ja obeeseilla henkilöillä. Tutkimuksen seurantaryhmän (Data Monitoring Committee, DMC) on seurattava tutkimusta säännöllisesti. Tutkimussuunnitelma, johon pitää sisällyttää seurannan tärkeimmät kohdat, on hyväksyttävä ennen tutkimuksen aloittamista.</p>	<p>Lopullinen tutkimusraportti on toimitettava 31. maaliskuuta 2022 mennessä.</p> <p>Tutkimussuunnitelma on toimitettava 31. maaliskuuta 2015 mennessä.</p>

**LIITE III**

**MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Mysimba 8 mg/90 mg depottabletti  
naltreksonihydrokloridi / bupropionihydrokloridi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi tabletti sisältää 8 mg naltreksonihydrokloridia, vastaten 7,2 mg of naltreksonia, ja 90 mg bupropionihydrokloridia, vastaten 78 mg bupropionia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosia. Katso pakkausselosteesta lisätietoa.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

112 depottablettia  
28 depottablettia

**5. ANTOTAPA JA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.  
Ei saa halkaista, pureskella tai murskata.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 30°C.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Orexigen Therapeutics Ireland Limited  
2nd Floor  
Palmerston House, Fenian Street  
Dublin 2  
Irlanti

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

mysimba  
8 mg / 90 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunniste.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Mysimba 8 mg/90 mg depottabletti  
naltreksonihydrokloridi / bupropionihydrokloridi

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Orexigen

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**



## **Pakkausseloste: Tietoa potilaalle**

### **Mysimba 8 mg/90 mg depottabletti**

naltreksonihydrokloridi / bupropionihydrokloridi

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

#### **Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

#### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan**

1. Mitä Mysimba on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Mysimbaa
3. Miten Mysimbaa otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Mysimban säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Mysimba on ja mihin sitä käytetään**

Mysimba sisältää kahta vaikuttavaa ainetta: naltreksonihydrokloridia ja bupropionihydrokloridia. Sitä käytetään liikalihaville tai liikapainoisille aikuisille painonhallintaan yhdessä vähäkalorisen dieetin ja liikunnan kanssa. Tämä lääke vaikuttaa aivoalueilla, jotka osallistuvat ruokailun ja energiankulutuksen säätelyyn.

Aikuisilla (>18-vuotiaat) liikalihavuudeksi määritellään painoindeksi, joka on vähintään 30, ja liikapainoksi aikuisilla määritellään painoindeksi, joka on 27 – 30. Painoindeksi lasketaan niin, että mitattu paino (kg) jaetaan mitatun pituuden neliöllä (m<sup>2</sup>).

Mysimba on hyväksytty käytettäväksi potilailla, joiden painoindeksi ennen hoitoa on 30 tai sen yli; sitä voidaan antaa myös niille, joiden painoindeksi on 27 ja 30 välillä, jos heillä on muita liikapainoon liittyviä tiloja, kuten hoitotasapainossa oleva kohonnut verenpaine (hypertensio), tyypin 2 diabetes tai korkeat veren rasva-arvot.

Lääkäri voi kehottaa lopettamaan Mysimban käytön 16 viikon kuluttua, jos painosi ei ole laskenut vähintään 5 prosenttia lähtöpainosta. Lääkäri voi suositella hoidon lopettamista myös, jos verenpaineen kohoaminen aiheuttaa huolta, tai jos tämä lääke aiheuttaa muita turvallisuuteen tai siedettävyyteen liittyviä huolia.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Mysimbaa**

##### **Älä ota Mysimbaa:**

- jos olet allerginen naltreksonille, bupropionille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)

- jos sinulla on epänormaalin korkea verenpaine (hypertensio), jota ei saada riittävästi hoidettua lääkityksellä
- jos sinulla on epileptisiä kohtauksia (kouristuksia) aiheuttava tila tai jos sinulla on aiemmin ollut epileptisiä kohtauksia
- jos sinulla on aivokasvain
- jos olet tavallisesti juonut runsaasti alkoholia ja olet juuri lopettanut tai aiot lopettaa alkoholin juomisen Mysimban käytön aikana
- jos olet äskettäin lopettanut rauhoittavien lääkkeiden (erityisesti bentsodiatsepiinien) käytön, tai jos aiot lopettaa niiden käytön Mysimban käytön aikana
- jos sinulla on kaksisuuntainen mielialahäiriö (voimakkaita mielialan vaihteluita)
- jos käytät muita lääkkeitä, jotka sisältävät bupropionia tai naltreksonia
- jos sinulla on, tai on ollut, syömishäiriö (esimerkiksi bulimia tai anoreksia nervosa)
- jos olet parhaillaan riippuvainen opioideista (esimerkiksi metadoni), tai jos olet juuri käymässä läpi opioidivieroitusta (sinulla on vieroitusoireita)
- jos otat Parkinsonin taudin tai masennuksen hoitoon tarkoitettuja, monoamiinioksidaasin estäjiä (MAO:n estäjät) kutsuttuja lääkkeitä, tai olet ottanut niitä viimeisten 14 päivän aikana
- jos sinulla on vaikea maksasairaus
- jos sinulla on loppuvaiheen munuaissairaus.

### **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Mysimbaa.

Tämä on tärkeää, koska on joitakin tiloja, jotka lisäävät haittavaikutusten mahdollisuutta (ks. myös kohta 4).

Jos olet **masentunut, harkitset itsemurhaa, olet joskus yrittänyt itsemurhaa, tai sinulla on muita psyykkisiä ongelmia**, sinun pitää kertoa siitä lääkärille ennen kuin otat tätä lääkettä.

### **Epileptiset kohtaukset (kouristelu)**

Mysimban on osoitettu aiheuttavan epileptisiä kohtauksia enimmillään 1 potilaalle tuhannesta (ks. myös kohta 4). Sinun pitää kertoa lääkärille ennen tämän lääkkeen ottamista:

- jos sinulla on ollut vakava pään vamma
- jos juot säännöllisesti alkoholia (ks. “Mysimba ja alkoholi”)
- jos käytät säännöllisesti unilääkkeitä
- jos olet parhaillaan riippuvainen kokaiinista tai muista stimulanteista
- jos sinulla on diabetes, johon käytät insuliinia tai suun kautta otettavia lääkkeitä, jotka voivat aiheuttaa liiallista verensokerin alenemista (hypoglykemiaa), tai
- jos otat lääkkeitä, jotka voivat lisätä epileptisen kohtauksen riskiä (ks. “Muut lääkkeet ja Mysimba”).

Jos sinulla on epileptinen kohtaus (kouristuksia), sinun täytyy lopettaa Mysimban käyttö ja ottaa välittömästi yhteyttä lääkäriin.

Sinun on välittömästi lopetettava Mysimban ottaminen ja ottaa yhteyttä lääkäriin, jos sinulle tulee mitään **allergisen reaktion** oireita, kuten kurkun, kielen, huulten tai kasvojen turpoamista, nielemis- tai hengitysvaikeuksia, huimausta, kuumetta, ihottumaa, nivel- tai lihaskipuja, kutinaa tai nokkosrokkoa tämän lääkkeen ottamisen jälkeen (ks. myös kohta 4).

### **Keskustele lääkärin kanssa, erityisesti jos:**

- sinulla on **korkea verenpaine** ennen kuin otat Mysimbaa, koska se voi vaikeutua. Verenpaineesi ja syketiheytesi tarkistetaan ennen kuin alat ottaa Mysimbaa, ja myös sen käytön aikana. Jos verenpaineesi tai syketiheytesi kohoavat merkittävästi, voi olla että sinun täytyy lopettaa Mysimban ottaminen.
- sinulla on kontrolloimaton **koronaaritauti** (sydämen verisuonten huonosta verenkierrosta johtuva tauti), joka aiheuttaa oireinaan rintakipua, tai äskettäinen sydäninfarkti.
- sinulla on, tai on ollut, aivojen verenkiertoon vaikuttava tila (**aivoverisuonisairaus**).
- sinulla on minkäänlaisia **maksaongelmia** ennen Mysimban käytön aloittamista.
- sinulla on minkäänlaisia **munuaisongelmia** ennen Mysimban käytön aloittamista.

- sinulla on aiemmin ollut **mania** (liiallisen kohonnut mieliala, ylipirteys, joka aiheuttaa epätavallista käytöstä).

### **Iäkkäät henkilöt**

Ole varovainen käyttäessäsi Mysimbaa, jos olet 65-vuotias tai sitä vanhempi. Mysimbaa ei suositella yli 75-vuotiaille.

### **Lapset ja nuoret**

Lapsilla ja alle 18-vuotiailla nuorilla ei ole tehty tutkimuksia. Sen vuoksi Mysimbaa ei pidä käyttää lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille.

### **Muut lääkevalmisteet ja Mysimba**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

### **Älä ota Mysimbaa samanaikaisesti seuraavien lääkkeiden kanssa:**

- **Monoamiinioksidaasin estäjät** (masennuksen tai Parkinsonin taudin hoitoon käytettävät lääkkeet) kuten fenelstiini, selegiliini tai rasagiliini. Sinun täytyy lopettaa näiden lääkkeiden ottaminen ainakin 14 päivää ennen kuin aloitat Mysimban ottamisen (ks. “Älä ota Mysimbaa”).
- **Opioidit tai opioideja sisältävät lääkkeet** kuten esimerkiksi yskänlääkkeet ja vilustumislääkkeet (kuten dekstrometorfaania tai kodeiinia sisältävät lääkkeet), lääkkeet opioidiriippuvuuden (kuten metadoni), kivun (esimerkiksi morfiini ja kodeiini) ja ripulin (esimerkiksi oopiumia sisältävät lääkkeet) hoitoon. Sinun täytyy lopettaa mitään opioidia sisältävän lääkkeen käyttö vähintään 7-10 päivää ennen Mysimban käytön aloittamista. Lääkäri voi ottaa verinäytteen sen varmistamiseksi, että nämä lääkkeet ovat poistuneet elimistöstäsi ennen kuin hoito aloitetaan. Naltreksoni estää opioidien vaikutuksia; jos suurennat opioidin annosta voittaaksesi naltreksonin estävän vaikutuksen, saatat saada akuutin, mahdollisesti henkeä uhkaavan opioidimyrkytyksen. Kun lopetat Mysimban käytön, voit olla herkistynyt jo pienten opioidiannosten vaikutuksille (ks. “Älä ota Mysimbaa”).

### **Kerro lääkärille, jos otat mitään seuraavista lääkkeistä, sillä lääkäri voi tarkoin seurata sinua haittavaikutusten varalta:**

- Lääkkeet, jotka käytettyinä yksinään tai yhdessä naltreksoni/bupropioniyhdistelmän kanssa, voivat suurentaa **epileptisen kohtauksen riskiä**, kuten:
  - masennuksen tai muiden psyykkisten häiriöiden hoitoon tarkoitetut lääkkeet
  - steroidit (paitsi tipat tai voiteet silmien tai ihon hoitoon, tai hengitettävät steroidit hengityselinten sairauksien kuten astman hoitoon)
  - malarian estoon tarkoitetut lääkkeet
  - kinolonit (antibiootit, kuten infektion hoitoon tarkoitettu siprofloksasiini)
  - tramadoli (opioideihin kuuluva kipulääke)
  - teofylliini (astman hoitoon käytettävä lääke)
  - antihistamiinit (heinänuhan, kutinan ja muiden allergisten oireiden hoitoon käytettävät lääkkeet) jotka aiheuttavat väsymystä (kuten kloorifeniramiini); verensokeria alentavat lääkkeet (kuten insuliini, sulfonyyliureat kuten glyburidi tai glibenklamidi, ja meglitinidit kuten nateglinidi tai repaglinidi)
  - unilääkkeet (rauhoittavat lääkkeet kuten diatsepaami).
- **Masennuksen** hoitoon tarkoitetut lääkkeet (kuten desipramiini, venlafaksiini, imipramiini, paroksetiini, sitalopraami) tai muut psyyken lääkkeet (kuten risperidoni, haloperidoli, tioridatsiini);
- Jotkut **verenpainelääkkeet** (beetasalpaajat kuten metoprololi, ja klonidiini, keskushermostossa vaikuttava verenpainelääke);
- Jotkut **rytmihäiriölääkkeet** (kuten propafenoni, flekainidi);
- Jotkut **syöpälääkkeet** (kuten syklofosfamidi, ifosfamidi, tamoksifeeni);
- Jotkut **Parkinsonin taudin lääkkeet** (kuten levodopa, amantadiini tai orfenadriini);
- Tiklopidiini tai klopidogreeli, joita käytetään pääasiassa **sydänsairauden tai aivohalvauksen** hoitoon;

- **HIV infektion ja AIDSin** hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten efavirensi ja ritonaviiri;
- **Epilepsian** hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten valproaatti, karbamatsepiini, fenytoiini tai fenobarbitaali.

Lääkäri seuraa sinua tarkoin haittavaikutusten varalta ja saattaa muuttaa joko toisen lääkkeen tai Mysimban annosta.

### **Mysimba ja alkoholi**

Runsas alkoholin käyttö Mysimba-hoidon aikana voi suurentaa epileptisen kohtauksen ja psyykkisten häiriöiden riskiä sekä heikentää alkoholin sietoa. Lääkäri voi ehdottaa, että et ota alkoholia kun käytät Mysimbaa, tai yrität juoda mahdollisimman vähän. Jos juot nyt runsaasti, älä lopeta sitä äkillisesti, sillä se voi altistaa epileptiselle kohtaukselle.

### **Raskaus ja imetys**

Mysimbaa ei pidä käyttää raskauden eikä imetyksen aikana.

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Mysimba voi aiheuttaa huimausta, mikä voi häiritä keskittymis- ja reaktiokykyäsi.

**Jos tunnet huimausta, älä aja äläkä käytä koneita.**

### **Mysimba sisältää laktoosia (eräs sokeri)**

Jos sinulle on sanottu, että et siedä jotakin sokeria, kysy lääkäriltä ennen kuin otat tätä lääkettä.

## **3. Miten Mysimbaa otetaan**

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Aloitusannos on tavallisesti yksi tabletti (8 mg naltreksonihydrokloridia / 90 mg bupropionihydrokloridia) kerran päivässä aamulla. Annosta sovitetaan asteittain seuraavasti:

- **Viikko 1:** Yksi tabletti kerran päivässä aamulla
- **Viikko 2:** Yksi tabletti kaksi kertaa päivässä, yksi aamulla ja yksi illalla
- **Viikko 3:** Kolme tablettia päivässä, kaksi aamulla ja yksi illalla
- **Viikko 4 ja siitä eteenpäin:** Kaksi tablettia kaksi kertaa päivässä, kaksi aamulla ja kaksi illalla

Mysimban suurin suositeltu annos on kaksi tablettia kaksi kertaa päivässä otettuna.

Lääkäri arvioi 16 viikon kuluttua ja sen jälkeen vuosittain onko sinun aiheellista jatkaa Mysimban käyttöä.

Jos sinulla on **maksaan** tai **munuaisiin** liittyviä ongelmia, tai jos olet **yli 65-vuotias**, ongelmiesi vaikeudesta riippuen lääkäri harkitsee huolellisesti sopiiko tämä lääke sinulle, tai hän voi suositella eri annoksen käyttämistä, sekä seuraa sinua tavallista tarkemmin mahdollisten haittavaikutuksien esiintymisen varalta. Jos sinulla on korkea verensokeri (diabetes) tai jos olet yli 65-vuotias, lääkäri voi tarkistaa verikokeita ennen Mysimba-hoidon aloittamista, sen ratkaisemiseksi, soveltuuko tämä lääke sinun käyttöösi vai onko sinun käytettävä eri annosta.

Tämä lääke otetaan suun kautta. Nielaise tabletit kokonaisina. Älä leikkaa, pureskele tai murskaa niitä. Tabletit täytyy mieluiten ottaa ruoan kanssa.

### **Jos otat Mysimbaa enemmän kuin sinun pitäisi**

Jos otat liian monta tablettia, voit olla tavallista alttiimpi saamaan kouristuksia tai muita kohdassa 4 kuvattuja haittavaikutuksia. **Älä viivyttelä**, ota heti yhteyttä lääkäriin tai lähimmän sairaalan ensiapuun.

### **Jos unohtat ottaa Mysimban**

Jätä ottamatta unohtunut annos ja ota seuraava annos tavalliseen aikaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtuneen annoksen.

### **Jos lopetat Mysimban käytön**

Voi olla, että sinun täytyy ottaa Mysimbaa vähintään 16 viikkoa, jotta saat täyden hyödyn. **Älä lopeta Mysimban ottamista ilman, että keskustelet ensin lääkärin kanssa.**

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

### **Vakavat haittavaikutukset**

Kerro lääkärille heti, jos sinulla on joku seuraavista vakavista haittavaikutuksista:

- **Epileptinen kohtaus (kouristelua):**  
Harvinainen – voi esiintyä 1 henkilöllä 1 000:sta Mysimban käyttäjästä, jolla on epileptisen kohtauksen riski.  
Kohtauksen oireita ovat kouristukset ja tavallisesti tajunnan menetys. Kohtauksen saanut voi olla jälkeenpäin sekava eikä välttämättä muista, mitä on tapahtunut. Kohtaukset ovat todennäköisempiä, jos otat liikaa lääkettä tai jos käytät joitakin muita lääkkeitä, tai jos sinulla on tavallista suurempi kouristusriski (ks. kohta 2).

### **Muita haittavaikutuksia ovat:**

**Hyvin yleiset** haittavaikutukset (saattavat esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla 10:stä):

- pahoinvointi (kuvotus), oksentelu
- mahakipu
- ummetus
- päänsärky
- nukkumisvaikeudet (älä ota Mysimbaa lähellä nukkumaanmenoaikaa)
- ahdistuneisuus, kiihtymys
- nivel- ja lihaskipu

**Yleiset** haittavaikutukset (saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10:stä):

- tiettyjen veren valkosolujen (lymfosyyttien) määrän väheneminen
- huimaus, huimauksen tai kiertoheimauksen tunne (vertigo)
- vapina
- lisääntynyt energia, ärtyisyys
- masentuneisuus, mielialahäiriöt
- kylmänväreet, kuume
- ruokahalun väheneminen, ripuli
- makuaiistin muutokset (dysgeusia), suun kuivuminen, hammassärky
- keskittymisvaikeudet
- väsymys (uupumus), uneliaisuus tai energian puute (letargia)
- korvien soiminen (tinnitus)
- nopea tai epäsäännöllinen sydämen syke
- kuumat lehdähdykset
- silmien vetistäminen
- kipu ylävatsalla
- viivästynyt siemensyöksy
- rintakipu, EKG-muutokset (sydänfilmissä)
- liiallinen hikoilu
- nokkosrokko, ihottuma, kutina (pruritus)

- hiusten lähtö (alopecia)

**Melko harvinaiset** häirtävähäikutukset (saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla 100:sta):

- yskänrokko (huuliherpes)
- varpaiden välin kutina, rakkulointi, ihon halkeilu ja hilseily (jalkasilsa, tinea pedis)
- rauhasien suureneminen niskassa, kainalossa tai nivustaipeessa
- liiallinen nesteiden menetys (kuivuminen)
- ruokahalun menetys (anoreksia)
- lisääntynyt ruokahalu, painon nousu
- epänormaalit unet, painajaiset
- punastuminen
- hermostuneisuus, vierauden tunne, jännittyneisyys, kiihtymys, mielialan vaihtelut, hallusinaatiot, sekavuus, vaikea epäluuloisuus (paranoia), ajan ja paikan tajun hämärtäminen
- seksuaalisen halun katoaminen
- pään tai raajan vapina, joka lisääntyy tiettyä suoritusta yritettäessä (ryhdyntäväpina)
- tasapainohäiriö
- muistin menetys (amnesia), muistihäiriöt
- pyörtymisen tunne
- matkapahoinvointi
- korvakipu, epämukava tunne korvassa
- näköhäiriöt, näön sumentuminen, silmien ärsytys, kipu tai turpoaminen, lisääntynyt valoherkkyys (fotofobia)
- epämukava tunne nenässä, tukkoisuus, nuha, aivastelu, häiriöt sivuonteloissa
- kurkkukipu, yskittävän liman lisääntyminen, hengitysvaikeudet, äänen häiriöt, yskä, haukottelu
- verenpaineen vaihtelu tai verenpaineen kohoaminen (joskus vaikea)
- kipu alavatsalla
- röyhtäily
- huulten turpoaminen
- tuoreen veren esiintyminen ulosteessa
- tyrä (hernia)
- ilmavaivat, peräpukamat, mahahaava, hampaiden reikiintyminen
- sappirakon tulehdus (kolekystiitti)
- selkärangan välilevyn luiskahdus (diskusprolapsi)
- leukakipu, nivuskipu
- virtsaamispakko, epätavallisen tiheä virtsaamistarve, kipu virtsatessa
- epäsäännölliset kuukautiset, verenvuoto vaginasta, vulvan ja vaginan kuivuus
- erektiovaikeudet
- epänormaali olo, heikotus (astenia)
- jano, kuumen tunne
- käsien ja jalkojen kylmyys
- kohonnut veren kreatiniinipitoisuus (viittaa munuaisten toiminnan heikkenemiseen)
- kohonneet maksa- ja bilirubiiniarvot, maksan häiriöt, maksatulehdus
- matala hematokriitti (viittaa punasolujen tilavuuden pienenemiseen)
- akne, rasvainen iho

**Harvinaiset häirtävähäikutukset** (saattavat esiintyä enintään 1 potilaalla 1 000:sta):

- epätavallinen ihonalainen verenvuoto ja mustelmataipumus
- verensokeriarvojen muutokset
- ärtyisyys, vihamielisyys
- itsemurha-ajatukset, itsemurhayritykset, itsensä epätodelliseksi tai vieraaksi tunteminen tai ympäristön outouden tunne (depersonalisaatio)
- lihasjäykkyys, kontrolloimattomat liikkeet, kävelemis- tai koordinaatio-ongelmat
- muistin heikkeneminen
- pyörtäminen
- käsien tai jalkojen pistely tai puutuminen
- verisuonten laajeneminen, matala verenpaine noustessa istumasta tai makuulta (asentohypotonia)

- ihon tai silmänvalkuaisten kellertyminen
- monimuotoinen punaviihottuma (vaikea ihosairaus, jossa voi olla punaisia, usein kutiavia kohtia suussa ja muualla iholla, usein aluksi raajoissa), Stevens Johnsonin oireyhtymä (harvinainen ihosairaus, jossa on vaikeita rakkuloita ja verenvuotoa huulissa, silmissä, suussa, nenässä ja sukuelimissä)
- psoriasiksen paheneminen (punaisia, paksuuntuneita kohtia ihossa)
- lihasnykäykset
- virtsaumpi

**Hyvin harvinaiset** haittavaikutukset (saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10 000:sta):

- silmäluomien, kasvojen, kielen tai kurkun turpoaminen, joka voi aiheuttaa huomattavaa hengityksen vaikeutumista (angioödeema), nopea henkeä uhkaava allerginen reaktio (anafylaktinen sokki)
- harha-ajatukset (deluusiot), aggressio
- epänormaali lihaskudoksen hajoaminen, mikä voi johtaa munuaisongelmiin (rabdomyolyyysi)

**Tuntemattomat** haittavaikutukset (yleisyyttä ei voi arvioida saatavilla olevan tiedon perusteella):

- psykoosi
- vatsavaivat
- ruoansulatushäiriö

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Mysimban säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen (EXP.). Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 30°C.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä Mysimba sisältää**

- **Vaikuttavat aineet** ovat naltreksonihydrokloridi ja bupropionihydrokloridi. Yksi tabletti sisältää 8 milligrammaa naltreksonihydrokloridia, vastaten 7,2 milligrammaa naltreksonia, ja 90 milligrammaa bupropionihydrokloridia, vastaten 78 milligrammaa bupropionia.
- **Muut aineet (apuaineet) ovat:**  
**Tabletin sisus:** mikrokiteinen selluloosa, hydroksipropyyliselluloosa, vedetön laktoosi, laktoosimonohydraatti (ks. kohta 2 “Mysimba sisältää laktoosia”), kysteiinihydrokloridi, krospovidoni, magnesiumstearaatti, hypromelloosi, dinatriumedetaatti, kolloidinen piidioksidi ja indigokarmiini alumiinilakka (E132). **Kalvopäällyste:** polyvinylylialkoholi, titaanidioksidi (E171), makrogoli 3350, talkki ja indigokarmiini alumiinilakka (E132).

## **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko**

Mysimba depottabletit ovat sinisiä, kaksoiskuperia, pyöreitä tabletteja, johon on yhdelle puolelle painettu "NB-890". Mysimba on saatavana 28, 112 tabletin pakkauksissa. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **Myyntiluvan haltija**

Orexigen Therapeutics Ireland Limited  
2nd Floor  
Palmerston House, Fenian Street  
Dublin 2  
Irlanti

## **Valmistaja**

Central Pharma Contract Packaging Ltd.  
Caxton Road, Bedford, Bedfordshire, MK41 0XZ  
Yhdistynyt Kuningaskunta

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

### **Belgique/België/Belgien**

Orexigen Therapeutics Ireland Limited  
Tel. 0800-795-10

### **България**

PharmaSwiss EOOD  
Тел.: 00 800 21 00 173

### **Česká republika**

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

### **Danmark**

Navamedic AB  
Tel. 8025-3432

### **Deutschland**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH  
Tel. 0800-183-2002

### **Eesti**

PharmaSwiss Eesti OÜ  
Tel: 800 0100703

### **Ελλάδα**

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

### **España**

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

### **France**

Orexigen Therapeutics Ireland Limited  
Tel. 0800-917765

### **Hrvatska**

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

### **Ireland**

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

### **Ísland**

Navamedic AB

### **Lietuva**

UAB „PharmaSwiss“  
Tel. 880 033 407

### **Luxembourg/Luxemburg**

Orexigen Therapeutics Ireland Limited  
Tel. 800-2-3603

### **Magyarország**

Valeant Pharma Magyarország Kft.  
Tel: 06 8 010 9471

### **Malta**

Orexigen Therapeutics Ireland Limited  
Tel. +44 1223771222

### **Nederland**

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

### **Norge**

Navamedic AB  
Tel. 800-69-888

### **Österreich**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH  
Tel. 0800-298403

### **Polska**

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

### **Portugal**

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

### **România**

Valeant Pharma SRL  
Tel: 0 800 896 562

### **Slovenija**

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

### **Slovenská republika**

Valeant Slovakia s.r.o.



Tel. +45 89871665

**Italia**

Bruno Farmaceutici S.p.A.

Tel. 800-781-623

**Κύπρος**

M.S. Jacovides & Co Ltd

Tel: 800 90 819

**Latvija**

UAB „PharmaSwiss“

Tel: 800 05400

**Liechtenstein**

Orexigen Therapeutics Ireland Limited

Tel. +49 89121409178

Tel: 0800 606 097

**Suomi/Finland**

Navamedic AB

Puh. 0800-912-717

**Sverige**

Navamedic AB

Tel. 0200-336-733

**United Kingdom**

Orexigen Therapeutics Ireland Limited

Tel. 0800-051-6402

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK.VVVV}.**

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta

<http://www.ema.europa.eu/>.