

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

## 1. NAZIV LIJEKA

Mysimba 8 mg/90 mg tablete s produljenim oslobađanjem

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 8 mg naltreksonklorida, što odgovara 7,2 mg naltreksona i 90 mg bupropionklorida, što odgovara 78 mg bupropiona.

### Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 73,2 mg laktoze (vidjeti dio 4.4).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta s produljenim oslobađanjem

Plava, bikonveksna, okrugla tableta promjera 12,0-12,2 mm s utisnutim "NB-890" na jednoj strani.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Lijek Mysimba je indiciran kao dodatak uz dijetu sa smanjenim unosom kalorija i povećanu tjelesnu aktivnost, za kontrolu tjelesne težine u odraslih bolesnika ( $\geq 18$  godina) s početnim indeksom tjelesne mase (engl. Body Mass Index, BMI) od

- $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> (pretili), ili
- $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> do  $< 30$  kg/m<sup>2</sup> (prekomjerna tjelesna težina) u prisustvu jedne ili više bolesti povezane s težinom (npr. dijabetes tipa 2, dislipidemija, ili kontrolirana hipertenzija)

Liječenje lijekom Mysimba treba prekinuti nakon 16 tjedana ako bolesnik nije izgubio najmanje 5 % svoje početne tjelesne težine (vidjeti dio 5.1).

### 4.2 Doziranje i način primjene

#### Doziranje

##### *Odrasli*

Nakon započinjanja liječenja, dozu treba povisivati tijekom razdoblja od 4 tjedna kako slijedi:

- 1. tjedan: jedna tableta ujutro
- 2. tjedan: jedna tableta ujutro i jedna tableta navečer
- 3. tjedan: dvije tablete ujutro i jedna tableta navečer
- 4. tjedan i nadalje: dvije tablete ujutro i dvije tablete navečer

Maksimalna preporučena dnevna doza lijeka Mysimba je dvije tablete uzete dva puta na dan za ukupnu dozu od 32 mg naltreksonklorida i 360 mg bupropionklorida.

Potreba za nastavkom liječenja će biti procijenjena nakon 16 tjedana (vidjeti dio 4.1) a zatim ponovno procjenjivana godišnje.

Ako se propusti doza, bolesnici ne smiju uzeti dodatnu dozu, nego uzeti propisanu sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.

#### Posebne populacije

##### *Stariji bolesnici (preko 65 godina)*

Naltrekson / bupropion treba davati s oprezom bolesnicima preko 65 godina starosti, a ne preporučuje se davati taj lijek bolesnicima preko 75 godina starosti (vidjeti dijelove 4.4, 4.8 i 5.2).

##### *Bolesnici s oštećenjem bubrega*

Naltrekson / bupropion je kontraindiciran u bolesnika sa završnim stadijem zatajenja bubrega (vidjeti dio 4.3). U bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem bubrega, maksimalna preporučena dnevna doza naltreksona / bupropiona iznosi dvije tablete (jedna tableta ujutro i jedna tableta uvečer) (vidjeti dijelove 4.4, 4.8 i 5.2). Smanjenje doze nije potrebno za bolesnike s blagim oštećenjem bubrega. Za osobe u kojih je rizik od oštećenja bubrega povećan, naročito u bolesnika s dijabetesom ili starijih osoba, procijenjena brzina glomerularne filtracije se mora utvrditi prije početka liječenja s naltrekson / bupropionom.

##### *Bolesnici s oštećenjem jetre*

Naltrekson / bupropion je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.2). Naltrekson / bupropion ne preporučuje se u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetre.

##### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost naltrekson / bupropiona u djece i adolescenata ispod 18 godina starosti nisu još ustanovljene. Prema tome, naltrekson / bupropion se ne smije koristiti u djece i adolescenata ispod 18 godina starosti.

#### Način primjene

Peroralna primjena. Tablete treba progutati cijele s malo vode. Tablete treba po mogućnosti uzeti sa hranom (vidjeti dio 5.2). Tablete se ne smiju rezati, žvakati ili drobiti.

### **4.3 Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na djelatnu(e) tvar(i) ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Bolesnici s nekontroliranom hipertenzijom (vidjeti dio 4.4)
- Bolesnici s trenutnim poremećajem napadaja ili napadajima u anamnezi (vidjeti dio 4.4)
- Bolesnici s poznatim tumorom središnjeg živčanog sustava
- Bolesnici koji se podvrgavaju akutnom uzdržanju od alkohola ili benzodiazepina
- Bolesnici s bipolarnim poremećajem u anamnezi
- Bolesnici koji dobivaju istodobno liječenje s bupropionom ili naltreksonom
- Bolesnici s trenutnom ili prethodnom dijagnozom bulimije ili anoreksije nervoze
- Bolesnici trenutno ovisni o kroničnoj primjeni opioida (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5) ili agonistima opijata (npr. metadon) ili bolesnici u akutnom uzdržanju od opijata
- Bolesnici koji primaju istodobno inhibitore monoaminoooksidaze (MAOI). Mora proći najmanje 14 dana između prekida MAOI-a i započinjanja liječenja s naltrekson / bupropionom (vidjeti dio 4.5)
- Bolesnici s teškim oštećenjem jetre (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).
- Bolesnici sa završnim stadijem zatajenja bubrega (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

#### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sigurnost i podnošljivost naltrekson/bupropiona treba procijeniti u redovnim intervalima.

Liječenje treba prekinuti ako postoje zabrinutosti oko sigurnosti i podnošljivosti liječenja u tijeku, uključujući i zabrinutosti oko povećanog krvnog tlaka (vidjeti dio 4.8).

##### Samoubojstvo i suicidalno ponašanje

Naltrekson / bupropion sadrži bupropion. U nekim zemljama bupropion je indiciran za liječenje depresije. Meta analiza placebom kontroliranih kliničkih ispitivanja antidepresiva u odraslih ispitanika s psihijatrijskim poremećajima su pokazala povećan rizik od suicidalnog ponašanja s antidepresivima u usporedbi s placebom u ispitanika mlađih od 25 godina.

Iako u placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima s naltreksonom / bupropionom za liječenje pretilosti u odraslih ispitanika, nisu zabilježena samoubojstva ili pokušaji samoubojstva u ispitivanjima do 56 tjedana s naltreksonom / bupropionom, suicidalni događaji (uključujući suicidalne ideje) su prijavljeni u ispitanika svih dobnih skupina liječenih naltreksonom / bupropionom nakon stavljanja lijeka u promet.

Pažljivi nadzor bolesnika, posebno onih s visokim rizikom, je potreban uz liječenje naltrekson / bupropionom, osobito u ranom liječenju i nakon promjena doze. Bolesnici (i njegovatelji bolesnika) trebaju biti upozoreni o potrebi nadziranja bilo kojeg kliničkog pogoršanja, suicidalnog ponašanja ili misli i neobičnih promjena u ponašanju i odmah potražiti savjet liječnika ako primijete ove simptome.

##### Napadaji

Bupropion je povezan o dozi ovisnim rizikom od napadaja, sa procijenjenom incidencijom napadaja od 0,1 % za bupropion odgođenog oslobađanja (engl. *sustained release*, SR) od 300 mg. Koncentracije bupropiona i metabolita bupropiona u plazmi nakon primjene jedne doze od 180 mg bupropiona kao tablete naltrekson / bupropiona su usporedive s koncentracijama opaženim nakon primjene jedne doze bupropiona SR 150 mg; međutim, niti jedno ispitivanje nije provedeno koje bi odredilo koncentracije bupropiona i metabolita bupropiona nakon ponovljenog doziranja tableta naltrekson / bupropiona u odnosu na bupropion SR tablete. Kako nije poznato da li se rizik od napadaja s bupropionom odnosi na bupropion ili njegov metabolit, i nema podataka koji bi pokazali usporedivost koncentracija u plazmi nakon ponovljenog doziranja, neizvjesno je da li je primjena ponavljane doze naltrekson / bupropiona povezana sa sličnom stopom napadaja kao i bupropion SR 300 mg. Incidencija napadaja kod ispitanika koji su primali naltrekson / bupropion u kliničkim ispitivanjima bila je oko 0,06 % (2/3239 ispitanika) naspram 0,0 % (0/1515 ispitanika) na placebo. Ova incidencija napadaja, uz incidenciju napadaja u ispitanika koji su primali naltrekson / bupropion u velikom ispitivanju kardiovaskularnih ishoda (CVOT), nije bila veća od stope napadaja s bupropionom kao jedinim lijekom u odobrenoj dozi.

Rizik od napadaja je također povezan sa čimbenicima bolesnika, kliničkoj situaciji i istodobnoj primjeni drugih lijekova, što se mora uzeti u obzir kod izbora bolesnika koji će biti liječeni naltrekson / bupropionom. Naltrekson / bupropion se mora prekinuti i ne smije se ponovno započeti u bolesnika koji dožive napadaj dok se liječe lijekom. Treba biti oprezan kod propisivanja naltrekson / bupropiona bolesnicima sa predisponirajućim čimbenicima koji mogu povećati rizik od napadaja, uključujući:

- trauma glave u anamnezi,
- prekomjerna uporaba alkohola ili ovisnost o kokainu ili stimulansima
- kako liječenje s naltrekson / bupropionom može dovesti do sniženja glukoze u bolesnika s dijabetesom, dozu inzulina i / ili oralnih antidijabetika treba ocijeniti kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije, koja može predisponirati bolesnike na napadaj
- istodobna primjena lijekova koji mogu sniziti prag napadaja, uključujući antipsihotike, antidepresive, lijekove protiv malarije, tramadol, teofilin, sistemske steroide, kinolone i sedativne antihistaminike

Naltrekson / bupropion je kontraindiciran u bolesnika s tumorom središnjeg živčanog sustava, teškim oštećenjem jetre, trenutnom ili prethodnom dijagnozom bulimije ili anoreksije nervoze, ili ustezanjem od sedativa (vidjeti dio 4.3).

Potrošnju alkohola tijekom liječenja naltrekson / bupropionom treba svesti na minimum ili izbjeći.

#### Bolesnici koji primaju opioidne analgetike

Naltrekson / bupropion se ne smije davati bolesnicima koji primaju kroničnu terapiju opijatima (vidjeti dio 4.3). Ako je potrebna kronična terapija opijatima, liječenje s naltrekson / bupropionom se mora prekinuti. U bolesnika kojima je potrebno povremeno liječenje opijatima, liječenje naltrekson / bupropionom treba privremeno prekinuti, a dozu opijata se ne smije povisiti iznad standardne doze. Tijekom kliničkih ispitivanja s naltrekson / bupropionom, istodobna uporaba opioida ili lijekova nalik opioidima, uključujući analgetike ili antitusike je bila isključena. Ipak, oko 12 % ispitanika je uzelo istodobno opioide ili lijekove nalik opioidima dok su sudjelovali u kliničkim ispitivanjima s naltrekson / bupropionom, od kojih je većina nastavila liječenje u ispitivanju bez prekida doze naltrekson / bupropiona i bez nepovoljnih posljedica.

#### Pokušaj prevladavanja blokade

Pokušaj prevladavanja bilo koje blokade opioida naltreksonom primjenom velikih količina egzogenih opioida je vrlo opasna i može dovesti do fatalnog predoziranja ili po život opasne intoksikacije opioidima (npr. respiratorni arest, cirkulatorni kolaps). Bolesnici moraju biti svjesni da mogu biti osjetljiviji na niže doze opioida nakon prekida liječenja s naltrekson / bupropionom.

#### Alergijske reakcije

U kliničkim ispitivanjima s bupropionom su prijavljene anafilaktoidne / anafilaktičke reakcije okarakterizirane simptomima kao što su pruritus, urtikarija, angioedem, i dispneja koji su zahtijevali liječenje. Osim toga, nakon stavljanja lijeka u promet bilo je i rijetkih spontanijih prijava multiformnog eritema, Stevens-Johnsonovog sindroma, i anafilaktičkog šoka povezanih s bupropionom. Bolesnik treba prestati uzimati naltrekson / bupropion i obratiti se liječniku ako tijekom liječenja razvije alergijske ili anafilaktoidne / anafilaktičke reakcije (npr. kožni osip, pruritus, koprivnjača, bol u prsištu, edem, i nedostatak zraka).

Artralgiya, mijalgija, i vrućica s osipom i drugim simptomima koji upućuju na odgođenu preosjetljivost zabilježene su u vezi s bupropionom. Ovi simptomi mogu sličiti serumskoj bolesti. Bolesnike treba savjetovati da obavijeste svoje nadležne liječnike ako dožive ove simptome. Ako se sumnja na serumsku bolest, treba prekinuti liječenje s naltrekson / bupropionom.

#### Povišenje krvnog tlaka

U kliničkim ispitivanjima faze 3 s naltrekson / bupropionom opaženo je rano, prolazno povišenje srednje vrijednosti sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka u odnosu na početne vrijednosti do 1 mmHg. U ispitivanju kardiovaskularnih ishoda (CVOT) kod bolesnika s povećanim rizikom od kardiovaskularnog događaja, također je opaženo povišenje srednje vrijednosti sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka u odnosu na početne vrijednosti od oko 1 mmHg u usporedbi s placebom. U kliničkoj praksi s drugim lijekovima koji sadržavaju bupropion, prijavljena je hipertenzija, u nekim slučajevima i ozbiljna koja je zahtijevala akutno liječenje.

Krvni tlak i puls treba mjeriti prije započinjanja terapije s naltrekson / bupropionom i mora ih se procjenjivati u redovnim intervalima u skladu s uobičajenom kliničkom praksom. Ako bolesnici doživljavaju klinički relevantno i produljeno povišenje krvnog tlaka ili brzine pulsa kao rezultat liječenja naltrekson / bupropionom, treba ga prekinuti.

Naltrekson / bupropion treba davati s oprezom bolesnicima s kontroliranom hipertenzijom i ne smije se davati bolesnicima s nekontroliranom hipertenzijom (vidjeti dio 4.3).

#### Bolesti srca i krvnih žila

Nema kliničkog iskustva koje bi ustanovilo sigurnost naltrekson / bupropiona u bolesnika s nedavnim infarktom miokarda u anamnezi, nestabilne bolesti srca ili kongestivnog zatajenja srca NYHA stupnja

III ili IV. Naltrekson / bupropion treba koristiti s oprezom u bolesnika s aktivnom bolešću koronarnih arterija (npr. trenutna angina ili nedavni infarkt miokarda u anamnezi) ili s cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi.

#### Hepatotoksičnost

U završenim kliničkim ispitivanjima s naltreksonom / bupropionom gdje su dnevne doze naltreksonklorida bile u rasponu od 16 mg do 48 mg, prijavljeno je oštećenje jetre uzrokovano lijekovima (engl. *drug-induced liver injury*, DILI). Nakon stavljanja lijeka u promet, također su prijavljeni slučajevi povećanja razine jetrenih enzima. Bolesnik kod kojeg se sumnja na oštećenje jetre uzrokovano lijekovima mora prekinuti uzimati naltrekson / bupropion.

#### Stariji bolesnici

Klinička ispitivanja naltrekson / bupropiona nisu uključila dovoljan broj ispitanika u dobi od 65 godina i više kako bi se utvrdilo da li oni imaju drugačiji odgovor na lijek u odnosu na mlađe ispitanike. Stariji bolesnici mogu biti osjetljiviji na nuspojave na naltrekson / bupropion u središnjem živčanom sustavu. Poznato je da se naltrekson i bupropion značajno izlučuju preko bubrega, pa rizik od nuspojava na naltrekson / bupropion može biti veći u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega, stanje koje je učestalije u starijih osoba. Zbog tih razloga, naltrekson / bupropion treba koristiti s oprezom u bolesnika starijih od 65 godina, a ne preporučuje se u bolesnika starijih od 75 godina.

#### Oštećenje bubrega

Naltrekson / bupropion nije opsežno ocijenjen u ispitanika s insuficijencijom bubrega. Naltrekson / bupropion je kontraindiciran u bolesnika sa završnim stadijem zatajenja bubrega. U bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem bubrega, maksimalnu preporučenu dnevnu dozu naltreksona / bupropiona potrebno je smanjiti jer ti bolesnici mogu imati povećane koncentracije lijeka što može dovesti do porasta nuspojava (vidjeti dijelove 4.2, 4.8 i 5.2). Za pojedince koji imaju povišen rizik od oštećenja bubrega, osobito osobe s dijabetesom ili starije osobe, treba se odrediti procijenjena glomerularna filtracija (EGFR) prije započinjanja liječenja s naltrekson / bupropionom.

#### Oštećenje jetre

Naltrekson / bupropion nije ocijenjen u ispitanika s oštećenjem jetre. Naltrekson / bupropion je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem jetre, i ne preporučuje se u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetre (vidjeti dijelove 4.2, 4.8, i 5.2).

#### Neuropsihijatrijski simptomi i aktivacija manije

Aktiviranje manije i hipomanije je prijavljeno u bolesnika s poremećajima raspoloženja, koji su liječeni s drugim sličnim lijekovima za veliki depresivni poremećaj. Nije bilo prijave aktiviranja manije ili hipomanije u kliničkim ispitivanjima u kojima se ocjenjivao učinak naltrekson / bupropiona u pretilih ispitanika, u koje nisu bili uključeni ispitanici koji su primali antidepressive. Naltrekson / bupropion treba koristiti oprezno u bolesnika s manijom u anamnezi.

Podaci u životinja ukazuju na potencijal zlouporabe bupropiona. Međutim, ispitivanja o odgovornosti zlouporabe u ljudi i opsežno kliničko iskustvo pokazuju da bupropion ima niski potencijal zlouporabe.

#### Laktoza

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom Lapp laktaze ili malapsorpcije glukoze-galaktoze ne smiju uzimati ovaj lijek.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

#### Inhibitori monoaminooksidaze (MAOI)

Budući da inhibitori monoaminooksidaze A i B također olakšavaju katekolaminergične puteve mehanizmom koji je različit od bupropionovog, naltrekson / bupropion se ne smije uzimati s MAOI (vidjeti dio 4.3).

### Opioidni analgetici

Naltrekson / bupropion je kontraindiciran u bolesnika trenutno ovisnih o kroničnoj terapiji opioidima ili agonistima opijata (npr. metadon), ili u bolesnika u akutnom ustezanju od opijata (vidjeti dio 4.3). Zbog antagonističkog učinka naltreksona na opioidni receptor, bolesnici koji uzimaju naltrekson / bupropion možda neće imati potpunu korist od liječenja s lijekovima koji sadrže opioide kao što su lijekovi protiv kašlja i prehlade, pripravci protiv proljeva i opioidni analgetici. U bolesnika kojima je potrebno povremeno liječenje opijatima, terapiju naltrekson / bupropionom treba privremeno prekinuti a doza opijata se ne smije povisiti iznad standardne doze (vidjeti dio 4.4). Ako je potrebna kronična terapija opijatima, liječenje s naltrekson / bupropionom se mora prekinuti. Naltrekson / bupropion se može koristiti s oprezom nakon što je kronična uporaba opioida prekinuta na 7 do 10 dana kako bi se spriječila precipitacija ustezanja.

### Lijekovi koji se metaboliziraju putem enzima citokroma P450 (CYP)

Bupropion se metabolizira u svoj glavni aktivni metabolit hidroksibupropion prvenstveno putem citokroma P450 CYP2B6; stoga, postoji potencijal za interakcije prilikom primjene s lijekovima koji induciraju ili inhibiraju CYP2B6. Iako se ne metabolizira putem CYP2D6 izoenzima, bupropion i njegov glavni metabolit, hidroksibupropion, inhibiraju CYP2D6 put te postoji potencijal da se utječe na lijekove koji se metaboliziraju putem CYP2D6.

### CYP2D6 supstrati

U kliničkom ispitivanju, naltrekson / bupropion (32 mg naltreksonklorida / 360 mg bupropionklorida dnevno) se istodobno primjenjivao s dozom od 50 mg metoprolola (supstrata CYP2D6). Naltrekson / bupropion je povećao AUC i  $C_{max}$  metoprolola za oko 4 odnosno 2 puta, u odnosu na sam metoprolol. Slične kliničke interakcije lijekova s posljedičnom povišenom farmakokinetičkom izloženošću supstrata CYP2D6, također su uočena s bupropionom kao jedinim lijekom uz desipramin i venlafaksin.

Istodobnoj primjeni bupropiona s lijekovima koji se metaboliziraju putem CYP2D6 izoenzima uključujući određene antidepresive (selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina i mnoge tricikličke antidepresive, npr. dezipramin, imipramin, paroksetin), antipsihotike (npr. haloperidol, risperidon i tioridazin), beta blokatore (npr. metoprolol) i antiaritmike tipa 1C (npr. propafenon i flekainid), treba pristupiti s oprezom i treba ih započeti u nižim dozama raspona doze lijeka koji se daje istodobno. Iako se citalopram primarno ne metabolizira preko CYP2D6, u jednom ispitivanju, bupropion je povećao  $C_{max}$  i AUC citaloprama za 30 % odnosno 40 %. Lijekovi koji zahtijevaju metaboličku aktivaciju putem CYP2D6 kako bi bili učinkoviti, (npr. tamoksifen), mogu imati smanjenu djelotvornost kada se daju istodobno s inhibitorima CYP2D6, kao što je bupropion. Ako se naltrekson / bupropion dodaje režimu liječenja bolesnika koji već prima lijek metaboliziran putem CYP2D6, mora se razmotriti smanjenje doze prvotnog lijeka i to naročito za istodobno uzimane lijekove s uskim terapijskim indeksom. Kada je to moguće, treba razmotriti mogućnost terapijskog praćenja lijeka za lijekove s uskim terapijskim indeksom, kao što su triciklički antidepresivi.

### CYP2B6 induktori, inhibitori i supstrati

Bupropion se metabolizira u svoj glavni aktivni metabolit hidroksibupropion prvenstveno preko CYP2B6 izoenzima. Postoji potencijal interakcije između naltrekson / bupropiona i lijekova koji induciraju ili su supstrati za CYP2B6 izoenzim.

Budući da se bupropion opsežno metabolizira, potreban je oprez kada se naltrekson / bupropion primjenjuju istodobno s lijekovima za koje se zna da induciraju CYP2B6 (npr. karbamazepin, fenitoin, ritonavir, efavirenz) jer mogu utjecati na kliničku djelotvornost naltrekson / bupropiona. U nizu ispitivanja u zdravih dobrovoljaca, ritonavir (100 mg dva puta dnevno ili 600 mg dva puta dnevno) ili ritonavir 100 mg plus lopinavir 400 mg dva puta dnevno smanjili su izloženost bupropionu i njegovom glavnom metabolitu u ovisnosti o dozi od 20 do 80 %. Isto tako, efavirenz 600 mg jednom dnevno tijekom dva tjedna smanjio je izloženost bupropionu za oko 55 % u zdravih dobrovoljaca.

Istodobna primjena lijekova koji mogu inhibirati metabolizam bupropiona putem CYP2B6 izoenzima (npr. CYP2B6 supstrati: ciklofosfamid, ifosfamid i CYP2B6 inhibitori: orfenadrin, tiklopidin, klopidogrel), mogu dovesti do povećanih razina bupropiona u plazmi i smanjenih razina aktivnog

metabolita hidroksibupropiona. Kliničke posljedice inhibicije metabolizma bupropiona putem enzima CYP2B6 i posljedične promjene u omjeru bupropion-hidroksibupropion trenutno nisu poznate, ali mogu potencijalno dovesti do smanjenja djelotvornosti naltrekson / bupropiona.

#### OCT2 supstrati

Bupropion i njegovi metaboliti kompetitivno inhibiraju OCT2 u bazolateralnoj membrani bubrežnih tubula odgovornih za lučenje kreatinina, na način sličan OCT2 supstratu cimetidinu. Dakle, blaga povećanja kreatinina uočena nakon dugotrajnog liječenja s naltrekson / bupropionom su vjerojatno posljedica inhibicije OCT2 i ne ukazuju na promjene u klirensu kreatinina. Uporaba naltrekson / bupropiona s drugim OCT2 supstratima (npr. metformin) u kliničkim ispitivanjima nisu ukazala na potrebu za prilagodbom doze ili drugim mjerama opreza.

#### Druge interakcije

Iako klinički podaci ne identificiraju farmakokinetičku interakciju između bupropiona i alkohola, bilo je rijetkih prijava štetnih neuropsihijatrijskih događaja ili smanjene tolerancije alkohola u bolesnika koji su pili alkohol tijekom liječenja bupropionom. Nema poznatih farmakokinetičkih interakcija između naltreksona i alkohola. Potrošnju alkohola tijekom liječenja naltrekson / bupropionom treba svesti na minimum ili izbjeći.

Potreban je oprez kod propisivanja naltrekson / bupropiona bolesnicima sa predisponirajućim čimbenicima koji mogu povećati rizik od napadaja, uključujući:

- kako liječenje s naltrekson / bupropionom može dovesti do sniženja glukoze u bolesnika s dijabetesom, dozu inzulina i / ili oralnih antidijabetika treba ocijeniti kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije, koja može predisponirati bolesnike na napadaj
- istodobna primjena lijekova koji mogu sniziti prag napadaja, uključujući antipsihotike, antidepresive, lijekove protiv malarije, tramadol, teofilin, sistemske steroide, kinolone i sedativne antihistaminike

Naltrekson / bupropion je kontraindiciran u bolesnika koji primaju istodobno liječenje s inhibitorima monoaminooksidaze, bupropionom ili naltreksonom, bolesnika koji trenutno prolaze kroz ustezanje od alkohola ili benzodiazepina, bolesnika trenutno ovisnih o kroničnoj primjeni opioida ili agonista opijata (vidjeti dio 4.3).

Primjenu naltrekson / bupropiona u bolesnika koji istodobno primaju ili levodopu ili amantadin treba provoditi s oprezom. Ograničeni klinički podaci ukazuju na veću incidenciju nuspojava (npr. mučnina, povraćanje, i neuropsihijatrijske nuspojave - vidjeti dio 4.8) u bolesnika koji primaju bupropion istodobno s bilo levodopom ili amantadinom.

Primjenu naltrekson / bupropiona s inhibitorima ili induktorima UGT 1A2 i 2B7 treba provoditi s oprezom, jer ti lijekovi mogu promijeniti izloženost naltreksonu.

Naltrekson / bupropion nije ispitivan zajedno s alfa-adrenergičkim blokatorima ili klonidinom.

Budući da se bupropion opsežno metabolizira, potreban je oprez kada se naltrekson / bupropion primjenjuje istodobno s lijekovima za koje se zna da inhibiraju metabolizam (npr. valproat) jer mogu utjecati na kliničku djelotvornost i sigurnost.

Naltrekson / bupropion je bolje uzimati s hranom, jer je poznato da se koncentracije u plazmi i naltreksona i bupropiona povećavaju s hranom i jer se podaci o sigurnosti i djelotvornosti iz kliničkih ispitivanja temelje na doziranju s hranom.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni naltrekson / bupropiona u trudnica ograničeni. Kombinacija nije ispitana u ispitivanjima reproduktivne toksičnosti. Ispitivanja na životinjama s naltreksonom



pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3); ispitivanja na životinjama s bupropionom ne daju jasan dokaz štetnog učinka na reprodukciju. Potencijalni rizik za ljude nije poznat.

Naltrekson / bupropion se ne smije koristiti tijekom trudnoće, ili u žena koje trenutno pokušavaju ostati trudne.

#### Dojenje

Naltrekson i bupropion i njihovi metaboliti se izlučuju u majčino mlijeko.

Budući da su informacije o sistemskoj izloženosti naltreksonu i bupropionu u dojenčadi / novorođenčadi koja se doji ograničene, rizik za novorođenčad / dojenčad se ne može isključiti. Naltrekson / bupropion se ne smije koristiti tijekom dojenja.

#### Plodnost

Nema podataka o plodnosti s kombiniranom primjenom naltreksona i bupropiona. Nisu opaženi učinci bupropiona na plodnost u ispitivanjima reproduktivne toksičnosti. Naltrekson primijenjen peroralno u štakora izazvao je značajno povećanje pseudotrudnoće i smanjenje stopa trudnoće pri otprilike 30 puta većoj dozi od doze naltreksona koja se nalazi u naltrekson / bupropionu. Relevantnost tih opažanja za ljudsku plodnost nije poznata (vidjeti dio 5.3).

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Naltrekson / bupropion malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Kad se upravlja vozilima ili se radi sa strojevima mora se uzeti u obzir da se tijekom liječenja može pojaviti omaglica (vidjeti dio 4.8).

### **4.8 Nuspojave**

#### Sažetak sigurnosnog profila

Naltrekson / bupropion je ispitan na sigurnost u pet dvostruko slijepih placebom kontroliranim ispitivanjima u 4754 ispitanika s prekomjernom težinom ili pretilih ispitanika (3239 ispitanika liječenih naltrekson / bupropionom i 1515 ispitanika koji su primali placebo) za razdoblje liječenja do 56 tjedana.

U kliničkim ispitivanjima, 23,8 % ispitanika koji su primali naltrekson / bupropion i 11,9 % ispitanika koji su primali placebo, prekinulo je liječenje zbog nuspojava. Najčešće nuspojave za naltrekson / bupropion su mučnina, zatvor, povraćanje, omaglica, i suha usta. Najčešće nuspojave koje su dovele do prekida liječenja s naltrekson / bupropionom su mučnina, glavobolja, omaglica i povraćanje.

#### Tablični popis nuspojava

##### *Nuspojave prijavljene s fiksnom kombinacijom doze*

Sigurnosni profil naltrekson / bupropiona (NB) prikazan u nastavku temelji se na kliničkim ispitivanjima provedenim s fiksnom kombinacijom doze (nuspojave s incidencijom od najmanje 0,1 % te dvostruko višom od one s placebom). Popis u nastavku također pruža informacije o nuspojavama pojedinih sastavnica naltreksona (N) i bupropiona (B) identificiranih u odgovarajućim odobrenim Sažecima opisa svojstava lijeka.

Učestalosti nuspojava izražene su kako slijedi: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ); rijetko ( $> 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

#### Tablica 1.

Nuspojave prijavljene u ispitanika koji su primali naltrekson/bupropion, naltrekson i bupropion

MedDRA – klasifikacije organskih sustava	Učestalost	Nuspojava (lijek*)
Infekcije i infestacije	manje često	oralni herpes (N), tinea pedis (N)

<b>MedDRA – klasifikacije organskih sustava</b>	<b>Učestalost</b>	<b>Nuspojava (lijek*)</b>
Poremećaji krvi i limfnog sustava	često	smanjen broj limfocita (NB)
	manje često	limfadenopatija (N)
	rijetko	idiopatska trombocitopenična purpura (N)
Poremećaji imunološkog sustava**	često	reakcije preosjetljivosti poput urtikarije (B)
	manje često	urtikarija (NB)
	vrlo rijetko	angioedem (NB), teže reakcije preosjetljivosti uključujući angioedem, dispneju / bronhospazam i anafilaktički šok. Artralgija, mialgija i vrućica također su prijavljene uz osip i druge simptome koji upućuju na odgođenu preosjetljivost. Ovi simptomi mogu sličiti serumskoj bolesti (B)
Poremećaji metabolizma i prehrane	često	smanjen apetit (N)
	manje često	dehidracija (NB), anoreksija (B)
	rijetko	poremećaji glukoze u krvi (B)
Psihijatrijski poremećaji	vrlo često	anksioznost (N), nesanica (N, B)
	često	razdražljivost (N), afektivni poremećaji (N), depresija (B), anksioznost (B)
	manje često	abnormalni snovi (NB,N) <sup>a</sup> , nervoza (NB,N) <sup>a</sup> , disocijacija (osjećaj odvojenosti) (NB), napetost (NB), agitacija (NB,N,B) <sup>a</sup> , promjene raspoloženja (NB), konfuzno stanje (N), depresija (N), halucinacije (N), paranoja (N), dezorijentacija (N), noćna mora (N), poremećaj libida (N), konfuzija (B)
	rijetko	razdražljivost (B), suicidalne ideje (N), pokušaj samoubojstva (N), neprijateljsko raspoloženje (B), halucinacije (B), depersonalizacija (B), abnormalni snovi uključujući noćne more (B)
	vrlo rijetko	zablude (B), paranoidne ideje (B), nemir (B), agresija (B)
	nepoznato	suicidalne ideje i suicidalno ponašanje (B)****, psihoza (B), anksioznost (NB), halucinacije (NB), nesanica (NB), razdražljivost (NB)
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često	glavobolja (N), nemir (N)
	često	omaglica (NB,N,B) <sup>a</sup> , tremor (NB,N,B) <sup>a</sup> , disgeuzija (NB), smetnje pažnje (NB), letargija (NB), poremećaj koncentracije (B), glavobolja (B), poremećaji okusa (B)
	manje često	intencijski tremor (NB), poremećaj ravnoteže (NB), amnezija (NB), mentalno oštećenje (NB), presinkopa (NB), somnolencija (N)
	rijetko	distonija (B), ataksija (B), parkinsonizam (B), nekoordiniranost (B), poremećaj pamćenja (B), parestezija (B), sinkopa (B), napadaji (B) ***
	nepoznato	glavobolja (NB)
Poremećaji oka	često	pojačano suzenje (N)
	manje često	zamagljen vid (N), iritacija oka (N), oticanje oka (N), bol u oku ili astenopija (N), fotofobija (N), poremećaj vida (B)
Poremećaj uha i labirinta	često	tinitus (NB,N,B) <sup>a</sup> , vertigo (NB,N) <sup>a</sup>
	manje često	bolest kretanja (NB), bol u uhu (N), nelagoda u uhu (N)
Srčani poremećaji	često	palpitacije (NB,N,B) <sup>a</sup> , promjene u elektrokardiogramu (N)
	manje često	tahikardija (NB,N,B) <sup>a</sup>
Krvožilni poremećaji	često	navala vrućine (NB)
	manje često	fluktuacija krvnog tlaka (N), povišeni krvni tlak (ponekad i teški) (B), navala crvenila (N, B)
	rijetko	vazodilatacija (B), posturalna hipotenzija (B)
	nepoznato	hipertenzija (NB)
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i	često	bol u prsištu (N)

MedDRA – klasifikacije organskih sustava	Učestalost	Nuspojava (lijek*)
sredoprsja	manje često	nazalna kongestija (N), nazalna nelagoda (N), rinoreja (N), kihanje (N), orofaringealna bol (N), pojačan sputum (N), poremećaj sinusa (N), dispneja (N), disfonija (N), kašalj (N), zijevanje (N)
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	bol u abdomenu (N), mučnina (NB,N) <sup>a</sup> , zatvor (NB,N,B) <sup>a</sup> , povraćanje (NB,N) <sup>a</sup>
	često	suha usta (NB,N,B) <sup>a</sup> , zubobolja (NB) <sup>b</sup> , bol u gornjem dijelu abdomena (NB), proljev (N), gastrointestinalni poremećaji uključujući mučninu i povraćanje (B), bol u abdomenu (B)
	manje često	bol u donjem dijelu abdomena (NB), podrigivanje (NB) oticanje usne (NB), zubni karijes (NB) <sup>b</sup> , hematohezija (NB), hernija (NB), flatulencija (N), hemeroidi (N), ulkus (N)
	nepoznato	nelagoda u abdomenu (NB), dispepsija (NB)
Poremećaji jetre i žuči	manje često	kolecistitis (NB), poremećaj jetre (N), povišen bilirubin u krvi (N), hepatitis (N), povišeni jetreni enzimi (NB)
	rijetko	žutica (B), hepatitis (B)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često	hiperhidroza (NB), pruritus (NB,N,B) <sup>a</sup> , alopecija (NB,N) <sup>a</sup> , osip (N, B), znojenje (B)
	manje često	akne (N), seboreja (N)
	rijetko	multiformni eritem i Stevens-Johnsonov sindrom (B) pogoršanje psorijaze (B)
	nepoznato	osip (NB)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	vrlo često	artralgija (N), mialgija (N)
	manje često	protuzija intervertebralnog diska (NB), bol čeljusti (NB), bol prepona (N)
	rijetko	trzanje mišića (B)
	vrlo rijetko	rabdomioliza (N)
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	manje često	hitnost mokrenja (NB), polakisurija (N), dizurija (N)
	rijetko	učestalo mokrenje i / ili zadržavanje mokraće (B)
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	često	odgođena ejakulacija (N)
	manje često	neredovita mjesečnica (NB), vaginalno krvarenje (NB), erektilna disfunkcija (NB,N) <sup>a</sup> , vulvovaginalna suhoća (NB)
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	često	osjećaj nervoze (NB), povećana energija (N), zimica (N), vrućica (B), hiperhidroza (N)
	manje često	abnormalni osjećaj (NB), astenija (NB,N,B) <sup>a</sup> , žeđ (NB,N) <sup>a</sup> , osjećaj vrućine (NB,N) <sup>a</sup> , povećan apetit (N), dobivanje na težini (N), pireksija (N), periferna hladnoća (N), bol (N), bol u prsištu (B)
	nepoznato	umor (NB)
Pretrage	manje često	povišen kreatinin u krvi (NB), smanjen hematokrit (NB)

\* N = Naltrekson; B = Bupropion; NB = Naltrekson/Bupropion

\*\* Preosjetljivost se može manifestirati kao reakcije na koži. Vidjeti “Poremećaji imunološkog sustava” i “Poremećaji kože i potkožnog tkiva”.

\*\*\* Incidencija napadaja je otprilike 0,1 % (1/1000). Najčešći tip napadaja je generalizirani kloničko-tonički napadaji, vrsta napadaja koja može rezultirati u nekim slučajevima u postiktalnom konfuzijom ili poremećajem pamćenja (vidjeti dio 4.4).

\*\*\*\* Slučajevi suicidalne ideje i suicidalnog ponašanja su prijavljeni tijekom terapije bupropionom (vidjeti dio 4.4).

<sup>a</sup> Nuspojave su navedene u NB kategoriji učestalosti ako su opažene u NB i u jednoj ili obje pojedinačne sastavnice.

<sup>b</sup> Zubobolja i zubni karijes, iako ne ispunjavaju kriterije za uključivanje u ovu tablicu, navedeni su na temelju podskupine bolesnika sa suhim ustima, u kojoj se uočila veća učestalost zubobolje i zubnog karijesa u ispitanika liječenih sa NB naspram placeba.

### *Opis odabranih nuspojava*

*Napadaji:* Incidencija napadaja kod naltrekson / bupropiona tijekom jednog kliničkog programa je bila 0,06 % (2/3239 ispitanika). U skupini ispitanika liječenih naltrekson / bupropionom, oba slučaja napadaja su se smatrali ozbiljnima i doveli do prekida liječenja (vidjeti dio 4.4). Nije bilo slučajeva napadaja u placebo skupini.

*Gastrointestinalne nuspojave:* Velika većina ispitanika liječenih naltrekson / bupropionom koji su iskusili mučninu prijavili su događaj unutar 4 tjedna od početka liječenja. Događaji su uglavnom bili samoograničavajući; većina događaja se riješila u roku od 4 tjedna i gotovo svi su bili riješeni do 24. tjedna. Isto tako, većina događaja zatvora u ispitanika liječenih naltrekson / bupropionom su bili prijavljeni u fazi eskalacije doze. Vrijeme do rješavanja zatvora je bilo slično između ispitanika liječenih naltrekson / bupropionom i ispitanika koji su primali placebo. Otprilike polovica ispitanika liječenih naltrekson / bupropionom koji su iskusili povraćanje najprije su prijavili taj događaj tijekom faze eskalacije doze. Vrijeme do rješavanja povraćanja je bilo obično brzo (unutar tjedan dana), a gotovo svi događaji su bili riješeni u roku od 4 tjedna.

Incidencije ovih čestih gastrointestinalnih nuspojava s naltrekson / bupropionom naspram placeba bile su kako slijedi: mučnina (31,8% naspram 6,7%), zatvor (18,1% naspram 7,2%), i povraćanje (9,9% naspram 2,9%). Incidencija teške mučnine, teškog zatvora, i teškog povraćanja je bila niska, ali je bila viša u ispitanika liječenih naltrekson / bupropionom u odnosu na ispitanike koji su primali placebo (teška mučnina: naltrekson / bupropion 1,9 %, placebo < 0,1 %; težak zatvor: naltrekson / bupropion 0,6 %, placebo 0,1 %, teško povraćanje: naltrekson / bupropion 0,7 %, placebo 0,3 %). Niti jedan događaj mučnine, zatvora ili povraćanja nije smatran ozbiljnim.

*Ostale učestale nuspojave:* Većina ispitanika liječenih naltrekson / bupropionom koji su prijavili omaglicu, glavobolju, nesanicu, ili suha usta, najprije su ih prijavili tijekom faze eskalacije doze. Suha usta mogu biti povezana sa zuboboljom i zubnim karijesom; u podskupini bolesnika sa suhim ustima, veća incidencija zubobolje i zubnog karijesa opažena je u ispitanika liječenih naltrekson / bupropionom u odnosu na ispitanike koji su primali placebo. Incidencija teške glavobolje, teške omaglice, i teške nesаницe je bila niska, ali je bila viša u ispitanika liječenih naltrekson / bupropionom u odnosu na ispitanike koji su primali placebo (teška glavobolja: naltrekson / bupropion 1,1 %, placebo 0,3 %; teška omaglica: naltrekson / bupropion 0,6 %, placebo 0,2 %; teška nesаницa: naltrekson / bupropion 0,4 %, placebo < 0,1 %). Niti jedan događaj omaglice, suhih usta, glavobolje ili nesаницe u ispitanika liječenih s naltrekson/bupropionom nije smatran ozbiljnim.

### *Stariji bolesnici*

Stariji bolesnici mogu biti osjetljiviji na neke nuspojave naltrekson / bupropiona u središnjem živčanom sustavu (prvenstveno omaglica i tremor). Postoji i povećana incidencija gastrointestinalnih poremećaja u kategorijama starije dobi. Česti događaji koji su doveli do povlačenja kod starijih bili su mučnina, povraćanje, omaglica i zatvor.

### *Dijabetes tipa 2*

Bolesnici s dijabetesom tipa 2 liječenih naltrekson / bupropionom pokazali su veću incidenciju gastrointestinalnih nuspojava, prije svega mučninu, povraćanje i proljev, nego ispitanici bez dijabetesa. Bolesnici s dijabetesom tipa 2 mogu biti skloniji tim događajima, zbog istodobne uporabe lijekova (npr. metformin) ili je vjerojatnije da imaju podležće gastrointestinalne poremećaje (npr. gastropareza) koji ih čine podložnim za gastrointestinalne simptome.

### *Oštećenje funkcije bubrega*

Bolesnici s umjerenim oštećenjem bubrega imali su veću incidenciju gastrointestinalnih nuspojava i nuspojava središnjeg živčanog sustava, tako da su ovi bolesnici općenito imali manju podnošljivost naltrekson / bupropiona u ukupnoj dnevnoj dozi od 32 mg naltreksona / 360 mg bupropiona, što se smatra posljedicom većih koncentracija aktivnih metabolita u plazmi. Vrste događaja podnošljivosti su bile slične događajima uočenih kod bolesnika s normalnom funkcijom bubrega (vidjeti dijelove 4.2, 4.4, i 5.2).

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: [navedenog u Dodatku V](#).

### **4.9 Predoziranje**

#### Iskustvo predoziranja u ljudi

Nema kliničkih iskustava o predoziranju s kombiniranom uporabom bupropiona i naltreksona. Maksimalna dnevna doza kombinirane uporabe bupropiona i naltreksona primijenjena u kliničkim ispitivanjima je sadržavala 50 mg naltreksonklorida i 400 mg bupropionklorida. Najozbiljnije kliničke implikacije kombinirane uporabe prekomjerne doze bupropiona i naltreksona vjerojatno su povezane s bupropionom.

#### *Bupropion*

Prijavljeno je akutno uzimanje doza 10 puta većih u odnosu na maksimalnu terapijsku dozu bupropiona (što odgovara otprilike 8 puta većoj od dnevne preporučene doze naltrekson / bupropiona). Napadaji su prijavljeni u oko jedne trećine ovih prijavljenih slučajeva predoziranja. Ostale ozbiljne reakcije zabilježene s predoziranjem samim bupropionom uključile su halucinacije, gubitak svijesti, sinusnu tahikardiju i EKG promjene, kao što su poremećaji provođenja (uključujući QRS produljenje) ili aritmije. Vrućica, ukočenost mišića, rabdomioliza, hipotenzija, stupor, koma, i respiratorno zatajenje su prijavljeni uglavnom kad je bupropion bio dio predoziranja s više lijekova.

Iako se većina ispitanika oporavila bez posljedica, smrti povezane s predoziranjem samo bupropionom su prijavljene u ispitanika koji su uzeli velike doze lijeka.

#### *Naltrekson*

Postoji ograničeno iskustvo s predoziranjem monoterapijom naltreksona kod ljudi. U jednom ispitivanju ispitanici su dobili 800 mg naltreksonklorida dnevno (što odgovara 25 puta većoj dozi od preporučene dnevne doze naltrekson / bupropiona) do jednog tjedna i nisu pokazali znakove toksičnosti.

#### Liječenje predoziranja

Treba osigurati odgovarajuću prohodnost, oksigenaciju i ventilaciju dišnih putova. Treba nadzirati srčani ritam i vitalne znakove. Preporučuje se također nadziranje EKG prvih 48 sati poslije ingestije. Također su preporučene opće potporne i simptomatske mjere. Indukcija povraćanja se ne preporučuje.

Treba se primijeniti aktivni ugljen. Nema iskustva s primjenom prisilne diureze, dijalize, hemoperfuzije ili zamjenske transfuzije u liječenju predoziranja kombinirane uporabe bupropiona i naltreksona. Nisu poznati specifični antidoti kombinirane uporabe bupropiona i naltreksona.

Zbog rizika od napadaja ovisnog o dozi s bupropionom, mora se razmotriti hospitalizacija nakon sumnje na predoziranje s naltrekson / bupropionom. Na temelju ispitivanja na životinjama, preporučuje se da se napadaji liječe s intravenskom primjenom benzodiazepina i po potrebi s drugim potpornim mjerama.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: A08AA Lijekovi protiv pretilosti koji djeluju centralno, ATK oznaka: A08AA62 bupropion i naltrekson.

#### Mehanizam djelovanja i farmakodinamički učinci

Točni neurokemijski učinci naltrekson / bupropiona na suzbijanje apetita nisu u potpunosti razjašnjeni. Lijek ima dvije sastavnice: naltrekson, mu-opioidni antagonist i bupropion, slabi inhibitor ponovne pohrane dopamina i norepinefrina u neuronima. Ove sastavnice utječu na dva glavna područja u mozgu, a posebno na arkuatnu jezgru hipotalamusa i mezolimbčki dopaminergički sustav nagrade.

U arkuatnoj jezgri hipotalamusa, bupropion stimulira neurone pro-opiomelanokortina (engl. pro opiomelanocortin, POMC) koji otpuštaju alfa-hormon koji stimulira melanocyte (engl. alpha melanocyte stimulating hormone,  $\alpha$ -MSH), koji se zatim veže na i potiče melanokortin 4 receptore (engl. melanocortin 4 receptors, MC4-R). Kad se  $\alpha$ -MSH otpušta, POMC neuroni istodobno otpuštaju  $\beta$ -endorfin, koji je endogeni agonist mu-opioidnih receptora. Vežanje  $\beta$ -endorfina na mu-opioidne receptore na POMC neuronima posreduje negativnom povratnom spregom na POMC neurone i dovodi do smanjenja otpuštanja  $\alpha$ -MSH. Smatra se da blokiranje ove inhibitorne povratne sprege s naltreksonom omogućava potentniju i dugotrajniju aktivaciju POMC neurona, čime se pojačava učinak bupropiona na energetske bilancu. Pretklinički podaci ukazuju da naltrekson i bupropion imaju više nego aditivni učinak na ovom području na smanjenje unosa hrane kada se daju zajedno.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

Učinci naltrekson / bupropiona na gubitak težine, održavanje težine, opseg struka, sastav tijela, markere povezane s pretilosti za kardiovaskularne i metaboličke parametre i procjene koje izvještavaju bolesnici su ispitani u dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju pretilosti faze 2 i faze 3 (BMI raspon 27-45 kg / m<sup>2</sup>) s trajanjem ispitivanja od 16 do 56 tjedna, randomizirano na naltreksonklorid (16 do 50 mg / dan) i / ili bupropionklorid (300 do 400 mg / dan) ili placebo.

#### *Učinak na gubitak težine i održavanje težine*

Četiri multicentrična, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja pretilosti faze 3 (NB-301, NB-302, NB-303 i NB-304) su provedena kako bi se procijenio učinak naltrekson / bupropiona uz promjene stila života u 4536 ispitanika randomiziranih na naltrekson / bupropion ili placebo. Liječenje je započeto s razdobljem eskalacije doze. Tri od tih ispitivanja (NB-301, NB-302 i NB-304) odredila su primarni ishod u 56. tjednu, a 1 ispitivanje (NB-303) odredilo je primarni ishod u 28. tjednu, ali je nastavilo tijekom 56 tjedana. Ispitivanja NB-301, NB-303, i NB-304 periodički su uključivala naputak iz ispitnog centra o smanjenju unosa kalorija i povećanju fizičke aktivnosti, a NB-302 je uključivao program intenzivne promjene ponašanja koji se sastojao od 28 sesija grupnog savjetovanja tijekom 56 tjedana, kao i propisane rigorozne dijete i režima vježbanja. NB-304 je procijenio ispitanike s dijabetesom tipa 2 koji nisu postigli glikemijski cilj od HbA1c < 7 % (53 mmol/mol) s oralnim antidijabeticima ili samo dijetom ili vježbama. NB-303 je uključio ponovnu randomizaciju na slijepi način i dodatak više doze naltreksona (naltreksonklorida 48 mg / bupropionklorida 360 mg) u 28. tjednu polovici kohorte ispitanika u skupini koja se aktivno liječila a koji nisu odgovarali na liječenje na odgovarajući način, te je primarni ishod koji uspoređuje promjenu težine s 32 mg naltreksonklorida / 360 mg bupropionklorida naspram placeba procijenjen u 28. tjednu.

Od ukupne populacije od 4536 ispitanika u ispitivanju faze 3 s naltrekson / bupropionom, 25 % je imalo hipertenziju, 33 % je imalo razinu glukoze na tašte  $\geq$  100 mg / dL (5,6 mmol / L) na početku, 54 % je imalo dislipidemiju pri uključivanju u ispitivanje, i 11 % je imalo dijabetes tipa 2.

U kombiniranim ispitivanjima faze 3, prosječna dob je bila 46 godina, 83 % su bile žene, a 77 % su bili bijelci, 18 % su bili crnci i 5 % su bili drugih rasa. Srednja vrijednost početnog BMI je bila 36 kg/m<sup>2</sup>, a srednja vrijednost opsega struka je bila 110 cm. Dva koprimaryna ishoda su bili postotak promjene od početne tjelesne težine i udio ispitanika koji su postigli ukupno smanjenu tjelesnu težinu od  $\geq$  5 %. Sažeci podataka za srednje vrijednosti promjene tjelesne težine odražavaju populaciju s namjerom liječenja (engl. Intent-to-Treat, ITT), definiranu kao ispitanici koji su bili randomizirani i imali su mjerenje tjelesne težine na početku te barem jedno mjerenje tjelesne težine nakon početnog tijekom definirane faze liječenja, pomoću analize zadnjeg zapažanja prenesenog dalje (engl. last observation carried forward, LOCF) kao i analizu ispitanika koji su završili ispitivanje. Sažeci udjela ispitanika koji su postigli  $\geq$  5 % ili  $\geq$  10 % smanjenje tjelesne težine koriste analizu početnog zapažanja prenesenog dalje (engl. baseline observation carried forward, BOCF) svih randomiziranih ispitanika. Sveukupno pridržavanje je bilo slično između ispitivanja i slično između liječenih skupina.

Stope pridržavanja liječenja za integrirana ispitivanja faze 3 su bile: 67 % NB naspram 74 % placebo 16. tjedan, 63 % NB naspram 65 % placebo 26. tjedan, 55 % NB naspram 55 % placebo 52. tjedan.

Kao što se vidi u Tablici 2, ispitanici ispitivanja NB-301 imali su srednju vrijednost gubitka tjelesne težine -5,4 %, dok su primali naltrekson / bupropion u odnosu na -1,3 % u ispitanika koji su primali placebo. Gubitak težine od najmanje 5 % od početne tjelesne težine opažen je učestalije u ispitanika liječenih s naltrekson / bupropionom (31 %) u usporedbi s placebom (12 %) (Tablica 3). Izraženiji gubitak težine opažen je u kohorti ispitanika koji su završili 56 tjedna liječenja s naltrekson / bupropionom (-8,1 %) u odnosu na placebo (-1,8 %). Usporedivi rezultati su viđeni u ispitivanju NB-303, koji je bio sličnog dizajna, sa značajnim gubitkom težine opaženim u ispitanika liječenih naltrekson / bupropionom u usporedbi s placebom za primarni ishod 28. tjedna, a održao se tijekom 56 tjedana od početka ispitivanja (Tablica 3).

Naltrekson / bupropion također je procijenjen u kombinaciji s intenzivnim savjetovanjem promjene ponašanja u ispitivanju NB-302. Sukladno tome, došlo je do veće srednje vrijednosti gubitka težine od početne vrijednosti za liječenje s naltrekson / bupropionom (-8.1 %) u usporedbi s ispitivanjem NB-301 (-5,4 %) 56. tjedan, a za placebo (-4,9 %) u usporedbi s ispitivanjem NB-301 (-1.3 %).

Učinci liječenja uočeni u pretilih ispitanika i ispitanika s prekomjernom težinom i s dijabetes melitusom tipa 2 (ispitivanje NB-304) bili su nešto manje izraženi od onih uočenih u drugim ispitivanjima faze 3. Naltrekson / bupropion (-3,7 %) je bio značajno ( $p < 0,001$ ) djelotvorniji u te populacije nego placebo (-1,7 %).

Tablica 2.

Srednja vrijednost gubitka težine (% promjene) od početka do 56. tjedna u ispitivanjima faze 3 s naltrekson / bupropionom (NB) NB-301, NB-302, i NB-304 i od početka do 28. tjedna u ispitivanju faze 3 NB-303

	Podaci 56. tjedana						Podaci 28. tjedana	
	NB-301		NB-302		NB-304		NB-303	
	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO
<b>Komplet analize namjere liječenja<sup>+</sup></b>								
N	538	536	565	196	321	166	943	474
Početna vrijednost (kg)	99,8	99,5	100,3	101,8	104,2	105,3	100,4	99,4
LS srednja vrijednost (95% CI) % promjene od početne	-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>Komplet analize onih koji su završili ispitivanje<sup>++</sup></b>								
N	296	290	301	106	175	100	619	319
Početna vrijednost (kg)	99,8	99,2	101,2	100,4	107,0	105,1	101,2	99,0
LS srednja vrijednost (95% CI) % promjene od početne	-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, Interval pouzdanosti; LS (engl. Least Squares), najmanji kvadrati.

95% intervali pouzdanosti izračunati kao srednja vrijednost LS  $\pm$  1,96 x standardna greška.

<sup>+</sup> Ispitanici koji su randomizirani, imali su mjerenje tjelesne težine na početku, i najmanje jedno mjerenje tjelesne težine nakon početnog tijekom definirane faze liječenja. Rezultati se temelje na zadnjem zapažanju prenesenom dalje (LOCF).

<sup>++</sup> Ispitanici kojima je mjerena početna i tjelesna težina nakon početne i koji su završili liječenje od 56 tjedana (ispitivanja NB-301, NB-302, i NB-304) ili 28 tjedana (NB-303).

\* Razlika od placeba,  $p < 0,001$

Ispitivanja NB-301, NB-302, i NB-303 su provedena s ispitanicima koji su bili pretili, prekomjerne težine ili pretili s popratnim bolestima. Ispitivanje NB-302 je imalo intenzivniji program promjene ponašanja, dok je primarni ishod ispitivanja NB-303 bio 28. tjedan kako bi se omogućila ponovna randomizacija na druge doze u kasnijem dijelu ispitivanja. Ispitivanje NB-304 je bilo provedeno s ispitanicima koji su bili prekomjerne težine ili pretili s dijabetes melitusom tipa 2.

Postotak ispitanika s  $\geq 5\%$  ili  $\geq 10\%$  gubitkom tjelesne težine od početne vrijednosti su bile veće s naltrekson / bupropionom u usporedbi s placebom u sva četiri ispitivanja pretilosti faze (Tablica 3).



Tablica 3.

Postotak (%) ispitanika s gubitkom  $\geq 5\%$  i  $\geq 10\%$  tjelesne težine od početka do 56. tjedna u ispitivanjima faze 3 NB-301, NB-302, i NB-304, i od početka do 28. tjedna u ispitivanju faze 3 NB-303.

	Podaci 56. tjedana						Podaci 28. tjedana	
	NB-301		NB-302		NB-304		NB-303	
	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO
<b>Randomizirana populacija<sup>+</sup></b>								
N	583	581	591	202	335	170	1001	495
$\geq 5\%$ gubitak težine	31*	12	46**	34	28*	14	42*	14
$\geq 10\%$ gubitak težine	17*	5	30*	17	13**	5	22*	6
<b>Ispitanici koji završili ispitivanje<sup>++</sup></b>								
N	296	290	301	106	175	100	619	319
$\geq 5\%$ gubitak težine	62	23	80	60	53	24	69	22
$\geq 10\%$ gubitak težine	34	11	55	30	26	8	36	9

<sup>+</sup> S početnim zapažanjem prenesenim dalje (BOCF)

<sup>++</sup> Ispitanici kojima je mjerena početna i tjelesna težina nakon početne i završili su liječenje od 56 tjedana (ispitivanja NB-301, NB-302, i NB-304) ili 28 tjedana (NB-303).

\* Razlika od placeba,  $p < 0,001$

\*\* Razlika od placeba,  $p < 0,01$

Ispitivanja NB-301, NB-302, i NB-303 su provedena s ispitanicima koji su bili pretili, prekomjerne težine ili pretili s popratnim bolestima. Ispitivanje NB-302 je imalo intenzivniji program promjene ponašanja, dok je primarni ishod ispitivanja NB-303 bio 28. tjedan kako bi se omogućila ponovna randomizacija na druge doze u kasnijem dijelu ispitivanja. Ispitivanje NB-304 je bilo provedeno s ispitanicima koji su bili prekomjerne težine ili pretili s dijabetes melitusom tipa 2.

Od ispitanika s opaženim podacima 16. tjedna u četiri klinička ispitivanja faze 3, 50,8 % randomiziranih za primanje naltrekson / bupropiona izgubilo je  $\geq 5\%$  svoje početne tjelesne težine, u usporedbi s 19,3 % u ispitanika koji su primali placebo (koji su odgovorili na liječenje u 16. tjednu). Prve godine, prosječni gubitak težine (koristeći LOCF metodologiju) među onima koji su odgovorili na liječenje u 16. tjednu i koji su primali naltrekson / bupropion bilo je 11,3 %, od kojih je 55 % izgubilo  $\geq 10\%$  tjelesne težine. Osim toga, ispitanici koji su odgovorili na liječenje u 16. tjednu i koji su primili naltrekson / bupropion su imali visoku stopu zadržavanja s 87 % onih koji su završili 1 godinu liječenja. Prag gubitka težine od  $\geq 5\%$  16. tjedna je imao pozitivnu prediktivnu vrijednost od 86,4% i negativnu prediktivnu vrijednost od 84,8 % za određivanje da li bi ispitanik liječen s naltrekson / bupropionom postigao barem 5 % gubitak tjelesne težine u 56. tjednu. U bolesnika koji nisu zadovoljili kriterij ranog odgovora, utvrđeno je da nemaju povećane probleme s podnošljivošću ili sa sigurnosti u odnosu na bolesnike koji su imali povoljan rani odgovor.

#### *Učinak na kardiovaskularne i metaboličke parametre*

Opažena su poboljšanja obujma struka (uključujući ispitanike s dijabetesom tipa 2), triglicerida, HDL-K i LDL-K/HDL-K omjera za ispitanike liječene naltrekson / bupropionom naspram placeba u svim ispitivanjima faze 3 (Tablica 4). Poboljšanja u trigliceridima, HDL-K i LDL-K/HDL-K omjeru su opaženi u ispitanika liječenih s naltrekson / bupropionom koji su dijagnosticirani s osnovnom dislipidemijom bez obzira na liječenje dislipidemije. Promjene u srednjoj vrijednosti krvnog tlaka su opisane u dijelu 4.4. Osim toga, u ispitanika koji nisu imali dijabetes tipa 2, a liječeni su naltrekson / bupropionom bilo je smanjenja inzulina natašte i HOMA-IR, mjere rezistencije na inzulin.

#### *Utjecaj na kontrolu glikemije u pretilih ispitanika s dijabetesom tipa 2*

Nakon 56 tjedana liječenja u bolesnika s dijabetesom tipa 2 (NB-304), naltrekson / bupropion je pokazao poboljšanja parametara glikemijske kontrole u usporedbi s placebo (Tablica 4). Veće poboljšanje HbA1c u odnosu na placebo uočeno je u prvom mjerenju nakon početnog (16. tjedan,  $p < 0,001$ ). Srednja vrijednost promjene HbA1c od početne razine 56. tjedan je bila -0,63 % u ispitanika liječenih naltrekson / bupropionom u odnosu na ispitanike na placebo -0,14 % ( $p < 0,001$ ). U ispitanika s početnim HbA1c  $> 8\%$  (64 mmol / mol), promjene HbA1c pri ishodu bile su -1,1 %

odnosno 0,5 % za naltrekson / bupropion u odnosu na placebo. Poboljšanja su opažena za glukozu natašte, inzulin natašte, HOMA-IR i postotak ispitanika kojima je trebalo hitno liječenje dijabetesa lijekovima a koji su liječeni naltrekson / bupropionom naspram placeba.

Tablica 4.

Promjene kardiovaskularnih i metaboličkih parametara od početka do 56. tjedna u ispitivanjima faze 3 NB-301, NB-302, i NB-304, i od početka do 28. tjedna u ispitivanju faze 3 NB-303.

	Podaci 56. tjedana						Podaci 28. tjedana	
	NB-301		NB-302		NB-304		NB-303	
	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO
<b>Komplet potpune analize<sup>+</sup></b>								
N	471	511	482	193	265	159	825	456
Obujam struka, cm	-6,2*	-2,5	-10,0*	-6,8	-5,0*	-2,9	-6,2*	-2,7
Trigliceridi, % promjene	-12,7*	-3,1	-16,6*	-8,5	-11,2*	-0,8	-7,3*	-1,4
HDL-K, mg/dL	3,4*	-0,1	4,1*	0,9	3,0*	-0,3	1,2*	-1,4
LDL-K/HDL-K omjer	-0,21*	-0,05	-0,05*	0,12	-0,15*	0,04	-0,15*	0,07
HbA1c, %	Nije primjenjivo				-0,6*	-0,1	Nije primjenjivo	
Glukoza natašte, mg/dL	-3,2*	-1,3	-2,4	-1,1	-11,9	-4,0	-2,1	-1,7
Inzulin natašte, % promjene	-17,1*	-4,6	-28,0*	-15,5	-13,5	-10,4	-14,1*	-0,5
HOMA-IR, % promjene	-20,2*	-5,9	-29,9*	-16,6	-20,6	-14,7	-16,4*	-4,2

+ Na temelju LOCF sa zadnjim zapažanjem na lijeku prenesenim dalje.

\* P-vrijednost < 0,05 (nominalna vrijednost) uspoređena sa skupinom na placebo.

Ispitivanja NB-301, NB-302, i NB-303 su provedena s ispitanicima koji su bili pretili, prekomjerne težine ili pretili s popratnim bolestima. Ispitivanje NB-302 je imalo intenzivniji program promjene ponašanja, dok je primarni ishod ispitivanja NB-303 bio u 28. tjednu kako bi se omogućila ponovna randomizacija na druge doze u kasnijem dijelu ispitivanja. Ispitivanje NB-304 je bilo provedeno s ispitanicima koji su bili prekomjerne težine ili pretili s dijabetes melitusom tipa 2.

#### *Učinak na sastav tijela*

U podskupini ispitanika, sastav tijela je mjereno koristeći dvoenergetsku rendgensku apsorpciometriju (engl. dual energy X ray absorptiometry, DEXA) (naltrekson / bupropion = 79 ispitanika i placebo = 45 ispitanika) i oslikavanjem višeslojnom kompjuteriziranom tomografijom (engl. computed tomography, CT), (naltrekson / bupropion = 34 ispitanika i placebo = 24 ispitanika). DEXA procjena je pokazala da je liječenje s naltrekson / bupropionom povezano s većim smanjenjima od početnih vrijednosti ukupne tjelesne masti i visceralnog masnog tkiva u odnosu na placebo. Kao što se očekivalo, ispitanici liječeni naltrekson / bupropionom su imali veću srednju vrijednost povećanja od početnih vrijednosti ukupne tjelesne bezmasne mase u usporedbi s ispitanicima koji su primali placebo. Ovi rezultati upućuju na to da se većina ukupnog gubitka težine može pripisati smanjenju masnog tkiva uključujući visceralno masno tkivo.

#### Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je odgodila obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Mysimba u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije s pretilosti (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni). Naltrekson / bupropion se ne smije koristiti u djece i adolescenata.

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

Rezultati ispitivanja relativne biorasploživosti jedne doze u zdravih ispitanika pokazali su da su tablete naltrekson / bupropiona, kada su doze prilagođene, bioekvivalentne na temelju srednje vrijednosti omjera  $AUC_{0-\infty}$  i 90 % intervala pouzdanosti, s naltreksonom s trenutnim oslobađanjem (engl. immediate release, IR) ili bupropionom s produljenim oslobađanjem (engl. prolonged release, PR) primijenjenih samostalno.

### *Apsorpcija:*

Nakon jedne peroralne primjene tableta naltrekson / bupropiona u zdravih ispitanika, vršne koncentracije naltreksona i bupropiona su postignute oko 2 odnosno 3 sata nakon primjene naltreksona / bupropiona. Nije bilo razlike u biorasploživosti, mjerene kao AUC, naltreksona ili bupropiona kada su primijenjeni u kombinaciji u usporedbi kada su primijenjeni pojedinačno. Međutim, s obzirom na prirodu produljenog oslobađanja lijeka za naltrekson / bupropion,  $C_{max}$  za naltrekson je bio značajno smanjen u odnosu na 50 mg naltreksonklorida IR primijenjenog samostalno (nakon prilagodbe doze razlika je bila dvostruka).  $C_{max}$  bupropiona iz naltrekson / bupropion (180 mg bupropionklorida) je odgovarao  $C_{max}$  bupropiona PR (150 mg bupropionklorida), pokazujući da je  $C_{max}$  bupropiona postignut s naltrekson / bupropionom (360 mg bupropionklorida/dan) usporediv s postignutom s komercijalno dostupnim bupropionom PR (300 mg bupropionklorida /dan) primijenjenim samostalno.

Naltrekson i bupropion se dobro apsorbiraju iz gastrointestinalnog sustava (> 90 % apsorbirani), međutim, naltrekson ima značajan učinak prvog prolaska čime se ograničava sistemska biorasploživost, sa samo 5-6 % u sistemske cirkulaciji u nepromijenjenom obliku.

### *Učinak hrane:*

Kada je naltrekson / bupropion dan uz obrok s visokim udjelom masti, AUC i  $C_{max}$  za naltrekson su se povisili 2,1 puta odnosno 3,7 puta a AUC i  $C_{max}$  za bupropion su se povisili 1,4 puta odnosno 1,8 puta. U stanju dinamičke ravnoteže je učinak hrane rezultirao u povišenjima AUC i  $C_{max}$  od 1,7 odnosno 1,9 puta za naltrekson, i od 1,1 odnosno 1,3 puta za bupropion. Kliničko iskustvo uključuje različite uvjete obroka i podupiru uporabu tableta naltrekson / bupropiona s hranom.

### *Distribucija:*

Srednja vrijednost volumena distribucije u stanju dinamičke ravnoteže oralnog naltreksona i bupropiona danih kao naltrekson / bupropion,  $V_{ss}/F$ , bila je 5697 litara odnosno 880 litara. Vežanje na proteine plazme nije opsežno za naltrekson (21 %) ili bupropion (84 %) što ukazuje na niski potencijal za interakcije lijeka zamjenom.

### *Biotransformacija i eliminacija:*

Nakon jednokratne peroralne primjene tableta naltrekson / bupropiona zdravim ispitanicima, srednja vrijednost poluvijeka eliminacije  $T_{1/2}$  je bila oko 5 sati za naltrekson i 21 sat za bupropion.

### Naltrekson

Glavni metabolit naltreksona je 6-beta-naltreksol. Iako slabije djelotvoran od naltreksona, 6-beta-naltreksol se eliminira sporije i stoga cirkulira pri puno višim koncentracijama od naltreksona. Naltrekson i 6-beta-naltreksol se ne metaboliziraju putem enzima citokroma P450 i *in vitro* ispitivanja pokazuju da ne postoji mogućnost za inhibiciju ili indukciju važnih izoenzima. Naltrekson se prvenstveno metabolizira u 6-beta-naltreksol pomoću dihidrodiol dehidrogenaza (DD1, DD2 i DD4). Drugi glavni metabolički putevi su stvaranje metabolita 2-hidroksi-3-O-metil naltreksona i 2-hidroksi-3-O-metil-6-beta-naltreksola, vjerojatno posredstvom katekol-O-metil transferaze (COMT), i glukuronidacijom vjerojatno posredstvom UGT1A1 i UGT2B7.

Naltrekson i njegovi metaboliti izlučuju se prvenstveno putem bubrega (37 do 60 % doze). Izvedena vrijednost za izlučivanje naltreksona preko bubrega nakon peroralne primjene, uz korekciju vežanja na proteine plazme iznosi 89 mL/min. Enzim koji je odgovoran za glavni put eliminacije nije poznat. Fekalno izlučivanje je manji eliminacijski put.

### Bupropion

Bupropion se opsežno metabolizira u tri aktivna metabolita: hidroksibupropion, treohidrobupropion i eritrohidrobupropion. Metaboliti imaju duži poluvijek eliminacije od bupropiona i akumuliraju se u većoj mjeri. *In vitro* rezultati sugeriraju da je CYP2B6 glavni izoenzim koji sudjeluje u stvaranju hidroksibupropiona, a CYP1A2, 2A6, 2C9, 3A4 i 2E1 su manje uključeni. Nasuprot tome, stvaranje treohidrobupropiona je prikazano u literaturi kao posredovano 11-beta-hidroksisteroid dehidrogenazom 1. Metabolički put odgovoran za stvaranje eritrohidrobupropiona je nepoznat.

Bupropion i njegovi metaboliti inhibiraju CYP2D6. Vežanje hidroksibupropiona na plazma proteine je slično vežanju bupropiona (84 %) dok druga dva metabolita imaju otprilike polovicu vežanja.

Nakon peroralne primjene 200 mg <sup>14</sup>C-bupropionklorida u ljudi, 87 % i 10 % radioaktivne doze su pronađene u urinu odnosno fecesu. Frakcija oralne doze bupropiona od 0,5 % izlučuje se nepromijenjeno, što je u skladu s opsežnim metabolizmom bupropiona.

### Akumulacija:

Nakon primjene naltrekson / bupropiona dva puta dnevno, naltrekson se ne nakuplja dok se 6-beta-naltreksol nakuplja tijekom vremena. Na temelju svog poluvijeka, procjenjuje se da 6-beta-naltreksol dostiže svoju koncentraciju stanja dinamičke ravnoteže za oko 3 dana. Metaboliti bupropiona (i u manjoj mjeri nemetaboliziran bupropion) se akumuliraju i dostižu koncentraciju stanja dinamičke ravnoteže za oko tjedan dana. Nije provedeno ispitivanje koje uspoređuje AUC ili C<sub>max</sub> tableta naltrekson / bupropiona s produljenim oslobađanjem i bupropiona PR ili naltreksona IR primijenjenih samostalno, u okviru višestruke doze (tj., pod uvjetima stanja dinamičke ravnoteže).

### Specijalne populacije

*Spol i rasa:* Skupne analize podataka naltrekson / bupropiona su pokazale da nema značajnih razlika vezanih za spol ili rasu u farmakokinetičkim parametrima bupropiona ili naltreksona. Međutim, samo su bijeli i crni ispitanici ispitani u značajnoj mjeri. Nije potrebna prilagodba doze na temelju spola ili rase.

*Starije osobe:* Farmakokinetika naltrekson / bupropiona nije procijenjena u starijoj populaciji. Budući da se metabolički produkti naltreksona i bupropiona izlučuju u urinu a stariji ljudi su skloniji smanjenju funkcije bubrega, treba pažljivo odabrati dozu, a može biti korisno motriti bubrežnu funkciju. Ne preporučuje se davati naltrekson/bupropion bolesnicima preko 75 godina starosti.

*Pušači:* Skupne analize podataka naltrekson / bupropiona nisu otkrile značajne razlike u koncentracijama u plazmi bupropiona ili naltreksona u pušača u usporedbi s nepušačima. Učinci pušenja cigareta na farmakokinetiku bupropiona su ispitivani u 34 zdravih ženskih i muških dobrovoljaca; 17 su bili kronični pušači cigareta a nepušača je bilo 17. Nakon peroralne primjene jedne doze od 150 mg bupropionklorida, nije bilo statistički značajne razlike u C<sub>max</sub>, poluvijeku, T<sub>max</sub>, AUC ili klirensu bupropiona ili njegovih aktivnih metabolitima između pušača i nepušača.

*Oštećenje jetre:* Nisu dostupni farmakokinetički podaci naltrekson / bupropiona u bolesnika s oštećenjem jetre. Na temelju dostupnih podataka iz objavljene literature i postojećih oznaka lijekova za pojedine sastavnice, sistemska izloženost je znatno viša za bupropion i metabolite (dva do tri puta), i naltrekson i metabolite (do 10 puta viša) u ispitanika s cirozom koji pokazuju umjereno do teško oštećenje jetre. Naltrekson / bupropion je kontraindiciran u bolesnika sa ozbiljnim oštećenjem jetre, i ne preporučuje se u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetre.

*Oštećenje bubrega:* Farmakokinetičko ispitivanje jedne doze provedeno je za naltrekson / bupropion u ispitanika s blagim, umjerenim i teškim oštećenjem bubrega, u usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom bubrega. Rezultati ovog ispitivanja pokazali su da je površina ispod krivulje za naltrekson i metabolite u plazmi te za bupropion i metabolite u plazmi bila povećana za manje od dva puta u bolesnika s umjerenim i teškim oštećenjem bubrega, a manja povećanja opažena su u bolesnika s blagim oštećenjem bubrega. Na temelju ovih rezultata, ne preporučuje se prilagodba doze za bolesnike s blagim oštećenjem bubrega. Za bolesnike s umjerenim ili teškim oštećenjem bubrega, maksimalnu

preporučenu dnevnu dozu naltreksona / bupropiona potrebno je smanjiti (vidjeti dio 4.2). Naltrekson / bupropion je kontraindiciran u bolesnika sa završnim stadijem zatajenja bubrega (vidjeti dio 4.3).

### 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Učinci kombinirane uporabe bupropiona i naltreksona nisu ispitivane u životinja.

Neklinički podaci o pojedinim sastavnicama ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosti, farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenosti. Bilo koji učinci u nekliničkim ispitivanjima uočeni su samo pri izloženostima lijeka za koje se smatra da su dovoljno veći od maksimalne izloženosti u ljudi, ukazujući na malu važnost za kliničku uporabu. Međutim, postoje neki dokazi o hepatotoksičnosti s povećanjem doze, budući da su nađeni reverzibilni porasti jetrenih enzima kod ljudi s terapijskim i višim dozama (vidjeti dio 4.4 i 4.8). Promjene jetre su opažene u životinjskim ispitivanjima s bupropionom, ali one odražavaju djelovanje induktora jetrenih enzima. U preporučenim dozama kod ljudi, bupropion ne inducira vlastiti metabolizam. To ukazuje na to da jetreni nalazi u laboratorijskih životinja imaju samo ograničenu važnost u procjeni i ocjeni rizika bupropiona.

#### Reproduktivna toksičnost:

Naltrekson (100 mg / kg / dan, otprilike 30 puta veća doza od doze naltreksona u naltrekson / bupropionu na temelju mg/m<sup>2</sup>) uzrokuje značajno povećanje pseudotrudnoće u ženki štakora. Smanjenje stope trudnoće parenih ženki štakora se također dogodilo. Nije bilo učinka na mušku plodnost kod te razine doza. Važnost tih opažanja za ljudsku plodnost nije poznata.

Pokazano je da naltrekson ima embriocidalni učinak u štakora doziranih sa 100 mg / kg / dan naltreksona (30 puta veća doza od doze naltrekson / bupropiona) prije i tijekom trudnoće, i u kunića liječenih sa 60 mg / kg / dan naltreksona (36 puta veća doza od doze naltrekson / bupropion) tijekom razdoblja organogeneze.

Ispitivanje plodnosti bupropiona u štakora pri dozama do 300 mg / kg / dan, ili 8 puta veće doze od doze bupropiona iz naltrekson / bupropiona nije utvrdila dokaz smanjenja plodnosti.

#### Genotoksičnost:

Naltrekson je bio negativan u sljedećim ispitivanjima genotoksičnosti in vitro: test bakterijskih povratnih mutacija (Amesov test), test nasljedne translokacije, test izmjene sestrinskih kromatida u stanicama jajnika kineskog hrčka, test mutacije gena mišjeg limfoma. Naltrekson je bio negativan u *in vivo* testu mišjeg mikronukleusa. Nasuprot tome, naltrekson je bio pozitivan u sljedećim testovima: test učestalosti recesivne smrtnosti u vinske mušice, nespecifična DNK oštećenja u testovima popravka s E. coli i WI-38 stanica, i analiza urina na ostatke metiliranog histidina. Klinički značaj ovih dvosmislenih nalaza je nepoznat.

Podaci genotoksičnosti ukazuju na to da je bupropion slab bakterijski mutagen, ali nije mutagen sisavaca, te stoga nema zabrinutosti da je genotoksičan za ljude. Ispitivanja u miševa i štakora potvrđuju odsutnost kancerogenosti u ovih vrsta.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1 Popis pomoćnih tvari

#### Jezgra tablete:

cisteinklorid  
celuloza, mikrokristalična  
hidroksipropilceluloza  
magnezijev stearat  
laktoza, bezvodna  
laktoza hidrat

krosprovidon vrste A  
indigo carmine aluminium lake (E132)  
hipromeloza  
dinatrijev edetat  
silicijev dioksid, koloidni

Filmska ovojnica:

poli(vinilni alkohol)  
titanijev dioksid (E171)  
makrogol 3350  
talk  
indigo carmine aluminium lake (E132)

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

## **6.3 Rok valjanosti**

30 mjeseci

## **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C

## **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

PVC/PCTFE/PVC/aluminij blisteri.  
Veličina pakiranja: 28, 112 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/14/988/001-002

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 26. ožujka 2015.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(ODGOVORNI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**



## **A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(ODGOVORNI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(odgovornih) za puštanje serije lijeka u promet

Central Pharma Contract Packaging Ltd.  
Caxton Road, Bedford, Bedfordshire, MK41 0XZ  
Ujedinjeno Kraljevstvo

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na recept.

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

- **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvo periodičko izvješće o neškodljivosti za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja. Slijedom navedenog, nositelj odobrenja će ta izvješća podnositi u skladu s referentnim popisom datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107(c) stavkom 7 Direktive 2001/83/EZ i objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- Na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- Prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

Ako se rokovi podnošenja periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudaraju s nadopunama Plana (RMP), dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora osigurati da u svakoj državi članici u kojoj je lijek Mysimba stavljen na tržište, svi zdravstveni djelatnici za koje se očekuje da će propisivati lijek Mysimba dobiju odgovarajući vodič za propisivanje. Prije lansiranja lijeka Mysimba u svakoj državi članici nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora dogovoriti sadržaj i format vodiča za propisivanje s nacionalnim nadležnim tijelom.

Vodič za propisivanje će sadržavati sljedeće ključne elemente:

- podsjetnik na indikaciju i potrebu za prekidom liječenja, ako postoji zabrinutost za sigurnost i podnošljivost liječenja koje je u tijeku, ili ako su nakon 16 tjedana bolesnici izgubili manje od 5% svoje početne tjelesne težine;

- podsjetnik na kontraindikacije, upozorenja i mjere opreza kao i karakteristike bolesnika koje stavljaju bolesnika u viši rizik od nuspojava na lijek Mysimba, kako bi se pomglo osigurati odgovarajući odabir bolesnika.
- **Obaveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja**

Nositelj odobrenja će, unutar navedenog vremenskog okvira, provesti niže navedene mjere:

<b>Opis</b>	<b>Do datuma</b>
<p><i>Ispitivanje sigurnosti primjene lijeka nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:</i></p> <p>Nositelj odobrenja treba provesti i dostaviti rezultate multicentričnog, randomiziranog, dvostruko slijepog, placebo kontroliranog, ispitivanja faze 4 radi procjene učinka naltreksona produženog oslobađanja (ER) / bupropiona ER na pojavu velikih štetnih kardiovaskularnih događaja (engl. major adverse cardiovascular events, MACE) u prekomjerno teških i pretilih ispitanika. Ispitivanje će biti nadzirano od strane Povjerenstva za nadzor podataka (engl. Data Monitoring Committee, DMC). Protokol ispitivanja, uključujući glavne aspekte ugovora Povjerenstva za nadzor podataka, moraju biti dogovoreni prije početka ispitivanja.</p>	<p>Dostaviti konačno izvješće ispitivanja do 31. ožujka 2022.</p> <p>Dostaviti protokol ispitivanja do 31. ožujka 2015.</p>

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**VANJSKA KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Mysimba 8 mg / 90 mg tablete s produljenim oslobađanjem  
naltreksonklorid / bupropionklorid

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tableta sadrži 8 mg naltreksonklorida, što odgovara 7,2 mg naltreksona i 90 mg bupropionklorida, što odgovara 78 mg bupropiona.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

28 tableta s produljenim oslobađanjem  
112 tableta s produljenim oslobađanjem

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za primjenu kroz usta.  
Ne smijete rezati, žvakati, ili drobiti.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

mysimba  
8 mg / 90 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTERI**

**1. NAZIV LIJEKA**

Mysimba 8 mg / 90 mg tablete s produljenim oslobađanjem  
naltreksonklorid / bupropionklorid

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Orexigen

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

## **B. UPUTA O LIJEKU**



## Uputa o lijeku: Informacija za bolesnika

### Mysimba 8 mg / 90 mg tablete s produljenim oslobađanjem naltreksonklorid / bupropionklorid

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

#### **Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovo pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### **Što se nalazi u ovoj uputi:**

1. Što je Mysimba i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Mysimba
3. Kako uzimati lijek Mysimba
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Mysimba
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### **1. Što je Mysimba i za što se koristi**

Lijek Mysimba sadrži 2 djelatne tvari: naltreksonklorid i bupropionklorid i koristi se u odraslih osoba koje su pretile ili prekomjerne težine za kontrolu njihove težine zajedno uz dijetu sa smanjenim unosom kalorija i fizičko vježbanje. Ovaj lijek djeluje na područje mozga uključeno u kontrolu unosa hrane i potrošnju energije.

Pretilost u odraslih iznad 18 godina je definirana kao indeks tjelesne mase od veće od ili jednako 30, a prekomjerna težina u odraslih iznad 18 godina je definirana kao indeks tjelesne mase veće ili jednako 27 i manje od 30. Indeks tjelesne mase izračunava se kao izmjerena tjelesna težina (kg) podijeljena sa izmjerenim kvadratom visine (m<sup>2</sup>).

Lijek Mysimba je odobren za uporabu u bolesnika s početnim indeksom tjelesne mase od 30 ili veće; također se može dati onima s indeksom tjelesne mase između 27 i 30, ako imaju dodatna stanja povezana s težinom, kao što su kontrolirani povišeni krvni tlak (hipertenzija), dijabetes tipa 2 ili visoke razine lipida (masnoće) u krvi.

Lijek Mysimba se može obustaviti od strane liječnika nakon 16 tjedana, ako niste izgubili barem 5 posto svoje početne tjelesne težine. Vaš liječnik može preporučiti prestanak liječenja, ako postoji zabrinutost oko povišenog krvnog tlaka, ili drugih zabrinutosti za sigurnost i podnošljivost ovog lijeka.

#### **2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Mysimba**

##### **Nemojte uzimati lijek Mysimba:**

- ako ste alergični na naltrekson, na bupropion ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.);
- ako imate abnormalno povišeni krvni tlak (hipertenziju) koji nije pod kontrolom pomoću lijeka;
- ako imate stanje koje uzrokuje napadaje ili ako imate povijest napadaja;
- ako imate tumor na mozgu;

- ako ste obično osoba koja konzumira puno alkohola, a upravo ste prestali piti alkohol, ili ćete prestati dok uzimate lijek Mysimba;
- ako ste nedavno prestali uzimati sedative ili lijekove za liječenje tjeskobe (naročito benzodiazepine), ili ako ćete ih prestati uzimati dok uzimate lijek Mysimba;
- ako imate bipolarni poremećaj (ekstremne promjene raspoloženja);
- ako koristite neke druge lijekove koji sadrže bupropion ili naltrekson;
- ako imate poremećaj prehrane ili ste imali jedan u prošlosti (primjerice, bulimija ili anoreksija nervoza);
- ako ste trenutno ovisni o kroničnoj primjeni opijata ili agonistima opijata (na primjer metadon), ili prolazite kroz akutno ustezanje;
- ako uzimate lijekove za depresiju ili Parkinsonovu bolest pod nazivom inhibitori monoaminooksidaze (MAOI), ili ste ih uzeli u posljednjih 14 dana;
- ako imate tešku bolest jetre;
- ako imate završni stadij bolesti bubrega.

### Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete lijek Mysimba.

To je važno jer neka stanja čine pojavu nuspojava vjerojatnijom (vidjeti također dio 4).

Ako se osjećate **depresivno, razmišljate o samoubojstvu, imate povijest pokušaja samoubojstva ili imate neki drugi problem mentalnog zdravlja**, morate obavijestiti svog liječnika prije nego uzmete ovaj lijek.

### Napadaji

Pokazalo se da lijek Mysimba uzrokuje napadaje u do 1 na 1000 bolesnika (vidjeti također dio 4).

Trebate obavijestiti svog liječnika prije uzimanja ovog lijeka:

- ako ste imali ozbiljnu ozljedu glave ili traumu glave;
- ako redovito pijete alkohol (vidjeti „Lijek Mysimba s alkoholom”);
- ako redovito koristite lijekove koji Vam pomažu spavati (sedative);
- ako ste trenutno ovisni ili ste ovisnik o kokainu ili drugim stimulativnim lijekovima;
- ako imate dijabetes za koji koristite inzulin ili oralne lijekove koji mogu uzrokovati niske razine šećera u krvi (hipoglikemija); ili
- ako uzimate lijekove koji mogu povećati rizik od napadaja (vidjeti „Drugi lijekovi i lijek Mysimba”).

Ako imate napadaje, morate prestati uzimati lijek Mysimba i odmah se obratiti liječniku.

Morate odmah prestati uzimati lijek Mysimba i savjetovati se sa svojim liječnikom ako nakon uzimanja ovog lijeka (vidjeti također dio 4) imate bilo kakve simptome **alergijske reakcije** kao što su oticanje grla, jezika, usana ili lica, poteškoća s gutanjem ili disanjem, omaglicu, vrućicu, osip, bol u zglobovima ili u mišićima, svrbež ili koprivnjaču.

### Morate razgovarati sa svojim liječnikom naročito ako:

- imate **povišeni krvni tlak** prije uzimanja lijeka Mysimba, jer se može pogoršati. Prije nego što počnete uzimati lijek Mysimba i dok ga uzimate mjerit će Vam se krvni tlak i puls. Ako se Vaš krvni tlak ili puls znatno povećaju, možda ćete morati prestati uzimati lijek Mysimba.
- ako imate nekontroliranu **bolest koronarnih arterija** (bolest srca uzrokovana lošim protokom krvi u krvnim žilama srca) sa simptomima kao što su angina (karakterizirana bolom u prsištu) ili nedavni srčani udar.
- već imate ili ste imali stanje koje utječe na cirkulaciju krvi u mozgu (**cerebrovaskularne bolesti**).
- imate bilo kakvih **problema s jetrom** prije nego što počnete uzimati lijek Mysimba.
- imate bilo kakvih **problema s bubrezima** prije nego što počnete uzimati lijek Mysimba.
- imate povijest **manije** (osjećaj euforije ili pretjerane uzbuđenosti što uzrokuje neuobičajeno ponašanje).

### Starije osobe

Budite oprezni prilikom uzimanja lijeka Mysimba, ako imate 65 godina ili više. Lijek Mysimba se ne preporučuje ako ste stariji od 75 godina.

### Djeca i adolescenti

Ispitivanja u djece i adolescenata ispod 18 godina starosti nisu provedena. Prema tome, lijek Mysimba se ne smije koristiti u djece i adolescenata ispod 18 godina starosti.

### Drugi lijekovi i lijek Mysimba

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

### Nemojte uzimati lijek Mysimba s:

- **Inhibitorima monoaminooksidaze** (lijekovi za liječenje depresije ili Parkinsonove bolesti) kao što su fenelzin, selegilin ili rasagilin. Morate prestati uzimati te lijekove najmanje 14 dana prije početka uzimanja lijeka Mysimba (vidjeti „Nemojte uzimati lijek Mysimba”).
- **Opijati i lijekovi koji sadrže opijate**, na primjer za liječenje kašlja i prehlade (kao što su smjese koje sadrže dekstrometorfan ili kodein), ovisnosti o opijatima (kao što je metadon), boli (na primjer, morfin i kodein), proljeva (na primjer, paregorik). Morate prestati uzimati bilo koje opijatne lijekove najmanje 7-10 dana prije početka uzimanja lijeka Mysimba. Vaš liječnik može obaviti krvne testove kako bi osigurao da se Vaše tijelo očistilo od tih lijekova prije nego počnete liječenje. Naltrekson blokira djelovanje opijata; ako uzmete veće doze opijata za prevladavanje tih učinaka naltreksona, možete doživjeti akutnu intoksikaciju opijatima koja može biti opasna za život. Nakon što prestanete liječenje lijekom Mysimba možete biti osjetljiviji na niske doze opijata (vidjeti „Nemojte uzimati lijek Mysimba”).

### Obavijestite svog liječnika ako uzimate neki od sljedećih lijekova, jer će Vas liječnik pažljivo pratiti na nuspojave:

- Lijekovi koji mogu, kada se koriste sami ili u kombinaciji s naltrekson/ bupropionom, povećati **rizik od napadaja**, kao što su:
  - lijekovi za depresiju i druge probleme mentalnog zdravlja;
  - steroidi (osim kapi, krema, ili losiona za oči i stanja kože ili inhalatori za poremećaje disanja poput astme);
  - lijekovi koji se koriste za sprječavanje malarije;
  - kinoloni (antibiotici poput ciprofloksacina za liječenje infekcija);
  - tramadol (lijek protiv boli koji pripada skupini opijata);
  - teofilin (koristi se u liječenju astme);
  - antihistaminici (lijekovi za liječenje peludne groznice, svrbeži i drugih alergijskih reakcija) koji uzrokuju pospanost (npr. klorfenamin); lijekovi za smanjenje razine šećera u krvi (kao što su inzulin, sulfonilureje, kao što su gliburid ili gilbenklamid i meglitinidi poput nateglinida ili repaglinida);
  - lijekovi koji Vam pomažu spavati (sedativi, kao što je diazepam).
- lijekovi za liječenje **depresije** (kao što desipramin, venlafaksin, imipramin, paroksetin, citalopram) ili drugih problema mentalnog zdravlja (kao što su risperidon, haloperidol, tioridazin);
- neki lijekovi za liječenje **povišenog krvnog tlaka** (beta-blokatori, kao što su metoprolol i klonidin, antihipertenziv koji djeluje centralno);
- neki lijekovi koji se koriste u liječenju **nepravilnog srčanog ritma** (kao što je propafenon, flekainid);
- neki lijekovi koji se koriste u liječenju **raka** (kao što su ciklofosamid, ifosamid, tamoksifen);
- neki lijekovi protiv **Parkinsonove bolesti** (kao što su levodopa, amantadin i orfenadrin);
- tiklopidin i klopidogrel, koji se uglavnom koriste u liječenju **srčanih bolesti ili moždanog udara**;
- lijekovi koji se koriste u liječenju **HIV infekcije i SIDA-e**, kao što su efavirenz i ritonavir;
- lijekovi koji se koriste u liječenju **epilepsije**, kao što su valproat, karbamazepin, fenitoin ili fenobarbital.

Vaš liječnik će Vas pozorno pratiti na nuspojave i/ili možda morati prilagoditi dozu drugog lijeka ili lijeka Mysimba.

#### **Lijek Mysimba s alkoholom**

Pretjerana uporaba alkohola, dok se liječite s lijekom Mysimba može povećati rizik od napadaja, događaja mentalnih poremećaja ili možda smanjiti toleranciju alkohola. Vaš liječnik može predložiti da ne pijete alkohol dok uzimate lijek Mysimba, ili da pokušate piti što je manje moguće. Ako sada pijete puno, nemojte naglo prestati, jer to može dovesti do rizika od napadaja.

#### **Trudnoća i dojenje**

Lijek Mysimba se ne smije koristiti tijekom trudnoće ili dojenja. Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

#### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Lijek Mysimba Vam može uzrokovati omaglicu što slabi Vašu sposobnost koncentracije i reagiranja. **Ako osjećate omaglicu, nemojte upravljati vozilima ili raditi sa strojevima.**

#### **Lijek Mysimba sadrži laktozu (vrsta šećera)**

Ako Vam je rečeno da ne podnosite neke šećere, obratite se svom liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

### **3. Kako uzimati lijek Mysimba**

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Početna doza je obično jedna tableta (8 mg naltreksonklorida / 90 mg bupropionklorida) jedanput na dan ujutro. Doze će postepeno biti prilagođene kako slijedi:

- **1. tjedan:** jedna tableta jedanput na dan ujutro
- **2. tjedan:** jedna tableta dva puta na dan, jedna ujutro i jedna navečer
- **3. tjedan:** tri tablete svaki dan, dvije ujutro i jedna navečer
- **4. tjedan i nadalje:** dvije tablete dva puta na dan, dvije ujutro i dvije navečer

Maksimalna preporučena dnevna doza lijeka Mysimba su dvije tablete uzete dva puta na dan. Nakon 16 tjedana i svake godine nakon početka Vašeg liječenja, Vaš liječnik će procijeniti da li trebate nastaviti uzimati lijek Mysimba.

Ako imate problema s **jetrom** ili **bubrezima**, ili ako ste **stariji od 65 godina**, a ovisno o težini Vaših problema, Vaš liječnik mora pažljivo razmotriti je li ovaj lijek prikladan za Vas ili preporučiti uzimanje drugačije doze i pratiti Vas pobliže na moguće nuspojave. Vaš liječnik može testirati Vašu krv prije početka liječenja s lijekom Mysimba ako imate visoku razinu šećera u krvi (dijabetes), ili ako ste stariji od 65 godina, tako da Vaš liječnik može odlučiti trebate li uzimati ovaj lijek ili trebate li uzimati drugačiju dozu.

Ovaj lijek je za primjenu kroz usta. Progutajte cijele tablete. Ne smijete ih rezati, žvakati, ili drobiti. Tablete treba po mogućnosti uzeti sa hranom.

#### **Ako uzmete više lijeka Mysimba nego što ste trebali**

Ako uzmete previše tableta, vjerojatnije je da ćete imati napadaj ili druge nuspojave slične onima koje su opisane u dijelu 4 u nastavku. **Nemojte odgađati**, odmah se javite liječniku ili u najbliži odjel hitne pomoći u bolnici.

#### **Ako ste zaboravili uzeti lijek Mysimba**

Preskočite propuštenu dozu i uzmite sljedeću dozu u sljedeće uobičajeno vrijeme. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

### **Ako prestanete uzimati lijek Mysimba**

Trebali bi uzimati lijek Mysimba najmanje 16 tjedana kako biste osjetili njen potpuni učinak. **Nemojte prestati uzimati lijek Mysimba bez da se najprije savjetujete s liječnikom.**

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

## **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

### **Ozbiljne nuspojave**

Odmah se obratite svojem liječniku ako primijetite bilo koju od sljedećih ozbiljnih nuspojava:

#### **- Napadaji:**

Rijetko - mogu se pojaviti u do 1 na 1000 osoba koje uzimaju lijek Mysimba s rizikom od napadaja.

Simptomi napadaja su konvulzije i obično gubitak svijesti. Netko tko je imao napadaj može biti zbunjen nakon toga i možda se neće sjećati što se dogodilo. Napadaji će se vjerojatnije dogoditi ako se uzme previše lijeka, ako uzimate neke druge lijekove ili imate veći rizik od uobičajenog od napadaja (vidjeti dio 2).

### **Druge nuspojave uključuju:**

**Vrlo česte** nuspojave (mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba):

- mučnina, povraćanje
- bol u trbuhu
- zatvor
- glavobolja
- poteškoće spavanja (pobrinite se da ne uzimate lijek Mysimba vremenski blizu odlaska na spavanje)
- tjeskoba, uznemirenost
- bol u zglobovima i mišićima

**Česte** nuspojave (mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba):

- niska razina određenih bijelih krvnih stanica (smanjen broj limfocita)
- omaglica, osjećaj omaglice ili "vrtnje" (vrtoglavica)
- osjećaj nevoljnog drhtanja (tremor)
- povišena energija, razdražljivost
- osjećaj depresije, poremećaj raspoloženja
- zimica, vrućica
- smanjen apetit, proljev
- promjena osjeta okusa (disgeuzija), suha usta, zubobolja
- teškoće u koncentraciji
- osjećaj umora (zamor), omamljenosti ili nedostatka energije (letargija)
- zujanje u ušima (tinitus)
- brzi ili nepravilni otkucaji srca
- navala vrućine
- suzne oči
- bol u gornjem dijelu abdomena
- odgođena ejakulacija
- bol u prsištu, promjene na elektrokardiogramu (zapis električne aktivnosti srca)
- prekomjerno znojenje (hiperhidroza)
- koprivnjača, osip, svrbež (pruritus)
- gubitak kose (alopecija)

**Manje česte** nuspojave (mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba):

- herpes na ustima (oralni herpes)
- svrbež, mjehurići, pucanje, i ljuskanje kože između nožnih prstiju (atletsko stopalo ili tinea pedis)
- natečene žlijezde u vratu, ispod pazuha ili preponama (limfadenopatija)
- pretjerani gubitak tjelesne vode (dehidracija)
- gubitak apetita (anoreksija)
- povećan apetit, dobivanje na tjelesnoj težini
- abnormalni snovi, noćne more
- navale crvenila
- osjećaj živčanosti, osjećaj odvojenosti, napetost, uznemirenost, promjene raspoloženja, halucinacije, smetenost, teška sumnjičavost (paranoja), dezorijentiranost
- gubitak seksualne želje
- nevoljno drhtanje glave ili uda koje se povećava kada pokušavate izvršiti određenu funkciju (intencijski tremor)
- poremećaj ravnoteže
- gubitak pamćenja (amnezija), mentalni poremećaj
- gotovo nesvjestica (presinkopa)
- bolest kretanja
- bol uha, nelagoda uha
- poremećaj vida, zamagljen vid, nadraženost, bol ili oticanje očiju, povećana osjetljivost na svjetlo (fotofobija)
- nelagoda u nosu, kongestija, curenje iz nosa, kihanje, poremećaj sinusa
- grlobolja, povećano iskašljavanje sluzi, otežano disanje, poremećaj glasa, kašalj, zijevanje
- fluktuirajući ili povišen krvni tlak (ponekad i težak)
- bol u donjem dijelu trbuha
- podrigivanje
- oticanje usana
- prolaz svježje krvi kroz anus obično u ili sa stolicom (hematohezija)
- ispučenje organa ili tkiva koje okružuje organ kroz stijenku šupljine koja ga obično sadrži (kila)
- puštanje vjetra (flatulencija), hemoroidi, ulkus, karijesi
- upala žučnog mjehura (kolecistitis)
- problem s kralježnicom, kada se podupirajući disk između dva kralješka ispučava (proturizija intervertebralnog diska)
- bol čeljusti i prepona
- poremećaj karakteriziran naglim neodoljivim nagonom za mokrenjem (hitnost mokrenja), nenormalno često mokrenje, bolno mokrenje
- neredoviti menstrualni ciklus, vaginalno krvarenje, suhoća ženske stidnice i vagine
- poteškoće u postizanju ili održavanju erekcije
- osjećaj abnormalnosti, slabost (astenija)
- žeđ, osjećaj vrućine
- hladnoća ekstremiteta (ruke, noge)
- povećana razina kreatinina u krvi (što znači gubitak funkcije bubrega)
- povećane razine jetrenih enzima i bilirubina, poremećaji jetre, upala jetre (hepatitis)
- smanjen hematokrit (što ukazuje na gubitak volumena crvenih krvnih stanica)
- akne, masna koža

**Rijetke** nuspojave (mogu se pojaviti u do 1 na 1000 osoba):

- neuobičajeno krvarenje ili stvaranje modrica pod kožom
- promjene u razinama šećera u krvi
- osjećaj razdražljivosti ili neprijateljskog raspoloženja
- misli o samoubojstvu, pokušaji samoubojstva, osjećaj promatranja samog sebe izvan svog tijela ili osjećaj nestvarnosti okoline (depersonalizacija)
- ukočenost mišića, nekontrolirani pokreti, problemi s hodanjem ili koordinacijom
- poremećaj pamćenja
- nesvjestica

- trnci ili utrnulost u rukama ili nogama
- proširenje krvnih žila, sniženi krvni tlak kada se ustaje iz sjedećeg ili ležećeg položaja (posturalna hipotenzija)
- Vaša koža ili bjeloočnice Vaših očiju postaju žute (žutica)
- multiformni eritem (teško stanje kože koje može utjecati na usta i na druge dijelove tijela, s crvenim mjestima koja često svrbe i koja počinju na udovima), Stevens-Johnsonov sindrom (rijetko stanje kože s teškim mjehurićima i krvarenjem na usnama, očima, ustima, nosu i genitalijama)
- pogoršanje psorijaze (zadebljani dijelovi crvene kože)
- trzanje mišića
- zadržavanje mokraće

**Vrlo rijetke** nuspojave (mogu se pojaviti u do 1 na 10 000 osoba):

- oticanje kapaka, lica, usana, jezika ili grla, koje može uzrokovati velike poteškoće u disanju (angioedem), iznenadna po život opasna alergijska reakcija (anafilaktički šok)
- fiksne, iracionalne ideje (zablude), agresija
- abnormalni raspad mišića što može dovesti do problema s bubrezima (rabdomioliza)

**Nepoznate** nuspojave (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):

- psihoza
- nelagoda u trbuhu
- probavne tegobe

#### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati lijek Mysimba**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji ili blisteru iza "EXP". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što lijek Mysimba sadrži**

- **Djelatne tvari su** naltreksonklorid i bupropionklorid. Jedna tableta sadrži 8 miligrama naltreksonklorida, što odgovara 7,2 miligrama naltreksona i 90 miligrama bupropionklorida, što odgovara 78 miligrama bupropiona.
- **Drugi sastojci (pomoćne tvari) su:**  
**Jezgra tablete:** mikrokristalična celuloza, hidroksipropilceluloza, bezvodna laktoza, laktoza hidrat (vidjeti dio 2. „Lijek Mysimba sadrži laktozu”), cisteinklorid, krospovidon, magnezijev stearat, hipromeloza, dinatrijev edetat, koloidni silicijev dioksid i indigo carmine aluminium lake (E132). **Filmska ovojnica:** poli(vinilni alkohol), titanijev dioksid (E171), makrogol 3350, talk i indigo carmine aluminium lake (E132).

### **Kako lijek Mysimba izgleda i sadržaj pakiranja**

Lijek Mysimba tablete s produljenim oslobađanjem su plave, bikonveksne, okrugle tablete s utisnutim "NB-890" na jednoj strani. Lijek Mysimba je dostupan u pakiranju koje sadrži 28 ili 112 tableta. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

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

### **Proizvođač**

Central Pharma Contract Packaging Ltd.  
Caxton Road, Bedford, Bedfordshire, MK41 0XZ  
Ujedinjeno Kraljevstvo

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

#### **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**

#### **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**



Navamedic AB  
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

Valeant Slovakia s.r.o.

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

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u {mjesec GGGG}.**

**Drugi izvori i informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.