

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Mysimba 8 mg/90 mg retard tabletta

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Tablettánként 8 mg naltrexon-hidrokloridot tartalmaz, ami 7,2 mg naltrexonnak felel meg, valamint 90 mg bupropion-hidrokloridot, amely 78 mg bupropionnak felel meg.

Ismert hatású segédanyag:

73,2 mg laktózt tartalmaz retard tablettánként (lásd 4.4 pont).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Retard tabletta.

Kék, bikonvex, 12,0-12,2 mm átmérőjű kerek tabletta, egyik oldalán „NB-890” mélynyomással.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

A Mysimba felnőtt (18 éves és idősebb) betegek csökkentett kalóriatartalmú étrendjének és fokozott fizikai aktivitásának kiegészítéseként, a testtömeg csökkentésére javallott, amennyiben a kiindulási testtömegindex (Body Mass Index – BMI)

- $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  (obesitas) vagy
- $\geq 27 \text{ kg/m}^2$  és  $< 30 \text{ kg/m}^2$  (túlsúly), és a testtömeggel összefüggő társbetegségek (például 2-es típusú diabetes, dyslipidaemia vagy beállított hypertonia) közül egy vagy több fennáll.

A Mysimba-val végzett kezelést 16 hét elteltével le kell állítani, ha a beteg kezdeti testtömege nem csökkent legalább 5%-kal (lásd 5.1 pont).

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

#### Adagolás

##### *Felnőttek*

A kezelés megkezdésekor a dózist 4 héten keresztül emelni kell az alábbiak szerint:

- 1. hét: egy tabletta reggel
- 2. hét: egy tabletta reggel és egy tabletta este
- 3. hét: két tabletta reggel és egy tabletta este
- 4. hét és azt követően: két tabletta reggel és két tabletta este

A Mysimba ajánlott maximális napi adagja naponta kétszer két tabletta, amely 32 mg naltrexon-hidroklorid és 360 mg bupropion-hidroklorid összdózisnak felel meg.

A kezelés folytatásának szükségességét 16 hét elteltével értékelni kell (lásd 4.1 pont), és évente újra kell értékelni.

Ha kimaradt egy adag, akkor a betegnek nem szabad plusz adagot bevennie, hanem az előírt következő dózist kell bevennie a szokásos időpontban.

#### Különleges populációk

##### *Idős betegek (65 év feletti)*

A naltrexon/bupropion 65 év feletti betegek esetében körültekintően kell alkalmazni, 75 év feletti betegek számára pedig nem ajánlott (lásd 4.4, 4.8 és 5.2 pont).

##### *Vesekárosodásban szenvedő betegek*

A naltrexon/bupropion kombináció végstádiumú veseelégtelenségben szenvedő betegek esetében ellenjavallt (lásd 4.3 pont). Közepes vagy súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknek a naltrexon/bupropion maximális ajánlott napi adagja két tablettát (egy tablettát reggel és egy tablettát este) (lásd 4.4, 4.8 és 5.2 pont). Enyhe vesekárosodásban szenvedő betegek esetében nem szükséges dózismódosítás. Vesekárosodás fokozott kockázatának kitett, különösen diabeteses vagy idősebb egyének esetében a naltrexon/bupropion kombinációval végzendő terápia megkezdése előtt meg kell határozni a becsült glomerularis filtrációs rátát (eGFR).

##### *Májkárosodásban szenvedő betegek*

A naltrexon/bupropion kombináció súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknek ellenjavallt (lásd 4.3, 4.4 és 5.2 pont). A naltrexon/bupropion kombináció enyhe vagy közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegek számára nem javasolt.

##### *Gyermekek és serdülők*

A naltrexon/bupropion biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és 18 évesnél fiatalabb serdülők esetében még nem igazolták. Ezért a naltrexon/bupropion gyermekeknek és 18 évesnél fiatalabb serdülőknek nem alkalmazható.

#### Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazás. A tablettát egészben, kis mennyiségű vízzel kell bevenni. A tablettát lehetőleg étkezés közben kell bevenni (lásd 5.2 pont). A tablettát nem szabad elvágni, szétrágni vagy összetörni.

### **4.3 Ellenjavallatok**

- A készítmény hatóanyagá(i)val vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység;
- Kezeletlen hypertóniában szenvedő betegek (lásd 4.4 pont);
- Aktuálisan fennálló vagy az anamnézisben szereplő görcsrohamokban szenvedő betegek (lásd 4.4 pont);
- Ismert központi idegrendszeri tumorban szenvedő betegek;
- Olyan betegek, akik hirtelen abbahagyják az alkoholfogyasztást vagy benzodiazepinek alkalmazását;
- Olyan betegek, akiknek a kórelőzményében bipoláris betegség szerepel;
- Bármilyen, bupropion vagy naltrexon tartalmazó egyidejű kezelésben részesülő betegek;
- Olyan betegek, akiknél aktuálisan bulimia vagy anorexia nervosa áll fenn, illetve akiknél korábban ilyen betegséget diagnosztizáltak;
- Aktuálisan krónikus opioid függő (lásd 4.4 és 4.5 pont) vagy opiát-agonista (például metadon) függő betegek, illetve opiátok alkalmazását hirtelen abbahagyó betegek;
- Egyidejűleg alkalmazott monoamin-oxidáz inhibitor (MAOI) terápiaiban részesülő betegek. A MAOI abbahagyása és a naltrexon/bupropionnal végzett kezelés megkezdése között legalább 14 napnak kell eltelnie (lásd 4.5 pont);
- Súlyos májkárosodásban szenvedő betegek (lásd 4.2 és 5.2 pont);

- Végstádiumú veseelégtelenségben szenvedő betegek (lásd 4.2 és 5.2 pont).

#### 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A naltrexon/bupropion biztonságosságát és tolerálhatóságát rendszeres időközönként értékelni kell.

A kezelést abba kell hagyni, amennyiben probléma merül fel a folyamatban lévő kezelés biztonságosságával vagy tolerálhatóságával kapcsolatban, beleértve az emelkedett vérnyomással kapcsolatos problémákat (lásd 4.8 pont).

##### Öngyilkosság és öngyilkos viselkedés

A naltrexon/bupropion bupropiont tartalmaz. A bupropion néhány országban a depresszió kezelésére javallott. A pszichiátriai betegségekben szenvedő felnőtt vizsgálati alanyok bevonásával végzett, antidepresszánsokat vizsgáló, placebo-kontrollos klinikai vizsgálatok metaanalízise kimutatta, hogy az antidepresszánszt szedő, 25 évnél fiatalabb betegeknél fokozottabb az öngyilkos magatartás kockázata, mint placebót szedőknél.

Bár a naltrexon/bupropion kombinációval felnőttek körében, obesitas kezelésére végzett placebo-kontrollos klinikai vizsgálatok során nem számoltak be öngyilkosságokról vagy öngyilkossági kísérletekről a naltrexon/bupropion kombinációval végzett, legfeljebb 56 hét időtartamú vizsgálatok során, a forgalomba hozatal után viszont minden életkorú, naltrexon/bupropion kombinációval kezelt betegnél beszámoltak öngyilkossági eseményekről (beleértve az öngyilkossági gondolatokat is).

A betegeket – különösen a magas kockázati csoportba tartozókat – szoros felügyelet alatt kell tartani a naltrexon/bupropion-kezelés során, főként a kezelés kezdeti szakaszában és dózismódosításokat követően. A betegeket (és a betegek gondozóit) figyelmeztetni kell arra, hogy oda kell figyelniük bármilyen klinikai állapotromlás, szuicid viselkedés vagy gondolatok és a viselkedésben bekövetkező szokatlan változások jelentkezésére, és azonnal orvoshoz kell fordulniuk, ha ezek a tünetek fennállnak.

##### Görcsrohamok

A bupropion alkalmazása görcsrohamok dóziszfüggő kockázatával jár, ami a 300 mg-os bupropion retard tabletta esetében 0,1%-os becsült görcsroham incidenciát eredményez. 180 mg bupropion egyszeri adagjának naltrexon/bupropion tabletta formájában történő beadását követően a bupropion és metabolitjainak plazmakoncentrációja hasonló a 150 mg-os bupropion retard tabletta egyszeri adagjának beadása után megfigyelt koncentrációkhoz, ugyanakkor nem végeztek vizsgálatot a naltrexon/bupropion tabletta ismételt adagolása esetén létrejövő bupropion és bupropion-metabolit koncentrációk retard bupropion tablettához viszonyított meghatározására. Mivel nem ismert, hogy a bupropion alkalmazása mellett észlelt görcsroham-kockázat a bupropionnal vagy a bupropion egyik metabolitjával áll-e összefüggésben, és nincsenek olyan adatok, amelyek az ismételt adagolás mellett létrejövő plazmakoncentrációk hasonlóságát igazolnák, nem biztos, hogy a naltrexon/bupropion ismételt adagokban történő alkalmazása a görcsrohamok hasonló előfordulási gyakoriságával jár-e, mint a bupropion 300 mg retard tablettáé. A görcsrohamok incidenciája klinikai vizsgálatokban a naltrexon/bupropion kombinációval kezelt vizsgálati alanyoknál körülbelül 0,06% (2/3239 vizsgálati alany), ezzel szemben placebo alkalmazása mellett 0,0% (0/1515 vizsgálati alany) volt. Ez a görcsroham-incidencia, valamint egy nagy esetszámú cardiovascularis kimeneteleket értékelő vizsgálatnál (cardiovascular outcomes trial, CVOT) a naltrexon/bupropion-kombinációval kezelt vizsgálati alanyoknál kapott görcsroham-incidencia nem volt magasabb a bupropion egyedüli szerként, engedélyezett adagokban történő alkalmazása mellett tapasztalt görcsroham-gyakoriságnál.

A görcsrohamok kockázata a betegekkel kapcsolatos tényezőktől, a klinikai helyzettől és az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerektől is függ, amelyeket a naltrexon/bupropion kombinációval kezelendő betegek kiválasztásakor figyelembe kell venni. A naltrexon/bupropion-kezelést abba kell hagyni, és nem szabad újratekdeni olyan betegeknél, akik a gyógyszerrel végzett kezelés alatt görcsrohamot tapasztalnak. Óvatosság szükséges, amennyiben a naltrexon/bupropion kombinációt olyan betegeknél írják fel, akiknél a görcsrohamok kockázatát fokozó hajlamosító tényezők állnak fenn, köztük:

- a kórelőzményben szereplő traumás fejsérülés;

- alkohol mértéktelen használata, kokain- vagy stimulálószer-függőség;
- mivel diabetesben szenvedő betegeknél a naltrexon/bupropion kombinációval végzett kezelés csökkent vércukorszintet eredményezhet, az inzulin és/vagy az orális antidiabetikumok adagját felül kell vizsgálni, hogy minimális legyen a hypoglykaemia kockázata, ami görcsrohamra hajlamosíthatja a beteget;
- olyan egyéb gyógyszerek egyidejű szedése, amelyek csökkenthetik a görcsküszöböt, például antipszichotikumok, antidepresszív szerek, malária elleni szerek, tramadol, teofilin, szisztémás szteroidok, kinolonok és szedációt okozó antihisztaminok.

A naltrexon/bupropion kombináció ellenjavallt azoknál a betegeknél, akiknél központi idegrendszeri tumor vagy súlyos májkárosodás áll fenn, akiknél aktuálisan bulimia vagy anorexia nervosa áll fenn, vagy ilyen betegséget diagnosztizáltak korábban, illetve akik abbahagyják szedatív szerek alkalmazását. (lásd 4.3 pont).

A naltrexon/bupropion kombinációval végzett kezelés alatt az alkoholfogyasztást minimálisra kell csökkenteni, illetve kerülni kell.

#### Opioid fájdalomcsillapítókat kapó betegek

A naltrexon/bupropion kombinációt tilos alkalmazni hosszú távú opiát-terápiában részesülő betegeknél (lásd 4.3 pont). Amennyiben hosszú távú opiát-terápiára van szükség, a naltrexon/bupropion-kezelést le kell állítani. Intermittáló opiát-kezelést igénylő betegek esetében a naltrexon/bupropion terápiát átmenetileg meg kell szakítani, és az opiát adagját nem szabad a szokásos dózis fölé emelni. A naltrexon/bupropion kombinációval végzett klinikai vizsgálatok során az opioid és opioid-rokon gyógyszerek, köztük analgetikumok, illetve köhögéscsillapító szerek egyidejű alkalmazása kizáró tényező volt. Ugyanakkor a vizsgálati alanyok körülbelül 12%-a szedett egyidejűleg opioid vagy opioid-rokon gyógyszert a naltrexon/bupropion kombinációval végzett klinikai vizsgálatokban való részvétele alatt, és többségük káros következmények és a naltrexon/bupropion dózis megszakítása nélkül folytatta a vizsgálati kezelést.

#### Blokád áttörésének megkísérlése

A naltrexonnal előidézett opioid blokad nagy mennyiségű exogén opioid adásával történő áttörésének megkísérlése nagyon veszélyes, és halálos túladagoláshoz vagy életveszélyes opioid intoxikációhoz (például légzésleállás, a keringés összeomlása) vezethet. A betegeknél tudniuk kell arról, hogy a naltrexon/bupropion-kezelés abbahagyását követően érzékenyebbek lehetnek az opioidok alacsonyabb dózisaival szemben.

#### Allergiás reakciók

A bupropionnal végzett klinikai vizsgálatok során anaphylactoid/anaphylaxiás reakciókról számoltak be, amelyeket olyan tünetek jellemeztek, mint pruritus, urticaria, angiooedema és orvosi kezelést igénylő dyspnoe. Ezen kívül, a forgalomba hozatal utáni spontán jelentésekben ritka esetekben beszámoltak a bupropion alkalmazása mellett előforduló erythema multififorméről, Stevens-Johnson-szindrómáról és anaphylaxiás sokkról. Amennyiben a beteg allergiás vagy anaphylactoid/anaphylaxiás reakciót (például bőrkiütést, pruritust, csalánkiütést, mellkasi fájdalmat, oedemát és nehézlégzést) tapasztal a kezelés során, abba kell hagynia a naltrexon/bupropion szedését, és orvoshoz kell fordulnia.

Arthralgiáról, myalgiairól és lázról, valamint a késői típusú túlérzékenységre utaló egyéb tünetekről számoltak be a bupropion alkalmazása kapcsán. Ezek a tünetek hasonlóak lehetnek a sérumbetegséghez. Fel kell hívni a betegek figyelmét, hogy értesítsék a gyógyszert felíró orvost, ha tapasztalják ezeket a tüneteket. Amennyiben sérumbetegség feltételezhető, a naltrexon/bupropion kombinációt le kell állítani.

#### Vérnyomás-emelkedés

A naltrexon/bupropion kombinációval végzett III. fázisú klinikai vizsgálatok során a kiindulási szisztolés és diasztolés vérnyomás átlagának átmeneti, legfeljebb 1 Hgmm-es emelkedését figyelték meg a korai szakaszban. Egy, a cardiovascularis esemény nagyobb kockázatának kitett betegek cardiovascularis kimeneteleit értékelő vizsgálatban (cardiovascular outcomes trial, CVOT) a szisztolés

és a diasztolés vérnyomásnak a kiindulási értékhez viszonyított, körülbelül 1 Hgmm-es átlagos növekedést figyeltek meg a placebohoz képest. A klinikai gyakorlatban a bupropion tartalmazó egyéb készítmények alkalmazása során néhány esetben súlyos és akut kezelést igénylő hypertoniáról számoltak be.

A vérnyomást és a pulzust a naltrexon/bupropion-terápia megkezdése előtt ellenőrizni és a szokásos klinikai gyakorlatnak megfelelően rendszeresen mérni kell. Ha a beteg klinikailag jelentős, vagy elhúzódó emelkedett vérnyomást vagy pulzusszámot tapasztal a naltrexon/bupropion-kezelés következtében, akkor a kezelést le kell állítani.

A naltrexon/bupropion kombináció beállított hypertoniás betegeknek óvatosan adandó, kezeletlen hypertoniában szenvedő betegeknél pedig tilos alkalmazni (lásd 4.3 pont).

#### Cardiovascularis betegség

Nincs olyan klinikai tapasztalat, amely igazolná a naltrexon/bupropion biztonságosságát a közeli anamnézisben szereplő myocardialis infarctus, instabil szívbetegség vagy a NYHA III. vagy IV. stádiumba sorolt pangásos szívelégtelenség esetén. A naltrexon/bupropion kombinációt körültekintően kell alkalmazni aktív coronaria-betegség (például fennálló angina vagy a közelmúltban lezajlott myocardialis infarctus), illetve a kórelőzményben szereplő cerebrovascularis betegség esetén.

#### Hepatotoxicitás

A naltrexon/bupropion befejezett klinikai vizsgálataiban során, melyekben a naltrexon-hidroklorid napi adagjai 16 mg-tól 48 mg-ig terjedtek, gyógyszerindukált májkárosodást jelentettek (drug-induced liver injury, DILI). A forgalomba hozatal után jelentettek emelkedett májenzimértékeket is. Azoknak a betegeknek, akiknél gyógyszerindukált májkárosodásra van gyanú, abba kell hagyniuk a naltrexon/bupropion-kezelést.

#### Idős betegek

A naltrexon/bupropion kombinációval végzett klinikai vizsgálatokba nem vontak be elegendő számú 65 éves és idősebb vizsgálati alanyt ahhoz, hogy meg lehessen állapítani, másként reagálnak-e a kezelésre, mint a fiatalabb vizsgálati alanyok. Az idős betegek érzékenyebbek lehetnek a naltrexon/bupropion központi idegrendszeri hatásaival szemben. A naltrexonról és a bupropionról ismert, hogy jelentős mértékben ürülnek a vesén keresztül, ezért a naltrexon/bupropion mellékhatásainak kockázata fokozottabb lehet azoknál a betegeknél, akiknél károsodott veseműködés – amely idősebb betegeknél nagyobb gyakorisággal előforduló állapot – áll fenn. Ezen okok miatt a naltrexon/bupropion kombinációt körültekintően kell alkalmazni 65 év feletti betegeknél, illetve nem javasolt 75 év feletti betegek számára.

#### Vesekárosodás

A naltrexon/bupropion kombinációval veseelégtelenségben szenvedő vizsgálati alanyoknál nem végeztek széles körű vizsgálatokat. A károsodott veseműködésű betegeknél tapasztalt magasabb gyógyszerkoncentrációk és gyakoribb gyógyszer mellékhatások miatt a naltrexon/bupropion kombináció ellenjavallt végstádiumú veseelégtelenségben. Közepes vagy súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél a naltrexon/bupropion maximális ajánlott napi dózist csökkenteni kell, mivel ezeknél a betegeknél magasabb lehet a gyógyszerkoncentráció, ami a gyógyszer mellékhatások növekedését okozhatja (lásd 4.2, 4.8 és 5.2 pont). A vesekárosodás szempontjából fokozott kockázatnak kitett, különösen a diabeteses és idősebb egyének esetében a naltrexon/bupropion kombinációval végzendő terápia megkezdése előtt meg kell határozni a becsült glomeruláris filtrációs rátát (eGFR).

#### Májkárosodás

A naltrexon/bupropion kombinációt májkárosodásban szenvedő vizsgálati alanyoknál nem értékelték. A naltrexon/bupropion kombináció ellenjavallt súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetében, és nem javasolt enyhe-középsúlyos májkárosodásban szenvedő betegek számára (lásd 4.2, 4.8 és 5.2 pont).

### Neuropszichiátriai tünetek és mánia aktiválódása

Mániás, illetve hypoman állapot aktiválódásáról számoltak be olyan hangulatzavarokban szenvedő betegeknél, akiket major depresszív zavar miatt hasonló egyéb gyógyszerekkel kezeltek. Nem számoltak be mánia vagy hypomania aktiválódásáról a naltrexon/bupropion hatásait elhízott vizsgálati alanyok esetében értékelő klinikai vizsgálatok során, amelyekből kizárták az antidepresszánsokkal kezelt vizsgálati alanyokat. A naltrexon/bupropion kombinációt óvatosan kell alkalmazni olyan betegeknél, akiknek a kórelőzményében mánia szerepel.

Állatkísérletes adatok arra utalnak, hogy a bupropion abúzuspotenciállal rendelkezik. Ugyanakkor az abúzus-hajlamot emberben értékelő vizsgálatok, valamint a széleskörű klinikai tapasztalat azt mutatja, hogy a bupropion abúzuspotenciálja alacsony.

### Laktóz

Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, Lapp laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

## **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

### Monoamin-oxidáz inhibitorok (MAOI)

Mivel a monoamin-oxidáz A- és B-inhibitorok – a bupropionétól eltérő mechanizmussal – ugyancsak erősítik a katekolaminerg folyamatokat, a naltrexon/bupropion kombinációt tilos MAO-inhibitorral együtt alkalmazni (lásd 4.3 pont).

### Opioid fájdalomcsillapítók

A naltrexon/bupropion kombináció ellenjavallt olyan betegeknél, akiknél aktuálisan krónikus opioid- vagy opiát-agonista (például metadon) terápiával szembeni függőség áll fenn, illetve akik hirtelen abbahagyják az opiátok alkalmazását (lásd 4.3 pont). A naltrexon opioid-receptoron kifejtett antagonistája miatt a naltrexon/bupropion kombinációt szedő betegeknél előfordulhat, hogy az opioid tartalmú gyógyszerekkel, például köhögéscsillapítókkal és nátha elleni gyógyszerekkel, hasmenés elleni készítményekkel és opioid fájdalomcsillapítókkal végzett kezelés nem fejt ki teljes hatását. Intermittáló opiát-kezelést igénylő betegek esetében a naltrexon/bupropion terápiát átmenetileg fel kell függeszteni, és az opiát adagját nem szabad a szokásos dózis fölé emelni (lásd 4.4 pont). Amennyiben hosszú távú opiát-terápia szükséges, a naltrexon/bupropion-kezelést le kell állítani. A megvonási tünetek provokálásának elkerülése érdekében a naltrexon/bupropion kombinációt óvatosan, a krónikus opioid használat 7-10 napos elhagyását követően alkalmazható.

### A citokróm P450 (CYP) enzimek által metabolizált gyógyszerek

A bupropiont elsősorban a citokróm P450 enzimrendszer CYP2B6 izoenzimje metabolizálja fő aktív metabolitjává, hidroxibupropionná, ezért a bupropion és a CYP2B6 izoenzimet indukáló vagy gátló gyógyszerek együttes alkalmazása esetén fennáll az interakciók lehetősége. Bár nem a CYP2D6 izoenzimen metabolizálódnak, a bupropion és fő metabolitja, a hidroxibupropion gátolja a CYP2D6 anyagszereput, ezért fennáll a CYP2D6 izoenzimen metabolizálódó gyógyszerek befolyásolásának lehetősége.

### CYP2D6-szubsztrátok

Egy klinikai vizsgálatban a naltrexon/bupropion kombinációt (32 mg naltrexon-hidroklorid/360 mg bupropion-hidroklorid naponta) együtt adták metoprolol (CYP2D6-szubsztrát) 50 mg-os dóziséval. A naltrexon/bupropion kombináció a metoprolol AUC-értékét körülbelül 4-szeresére,  $C_{max}$ -értékét pedig körülbelül 2-szeresére emelte a metoprolol önmagában történő alkalmazásakor észlelt értékekhez képest. A CYP2D6-szubsztrátok fokozott farmakokinetikai expozícióját eredményező hasonló klinikai gyógyszerkölsönhatásokat a dezipraminnal és venlafaxinnal együtt adott monokomponensű bupropion alkalmazása mellett is megfigyeltek.

A bupropion és a CYP2D6 izoenzim által metabolizált gyógyszerek, köztük egyes antidepresszánsok (SSRI-k és számos triciklusos antidepresszáns, pl. dezipramin, imipramin, paroxetin), antipszichotikumok (pl. haloperidol, riszperidon és tioridazin), béta-blokkolók (pl. metoprolol) és IC-típusú antiaritmiás szerek (pl. propafenon, flekainid) együttes alkalmazása során óvatosság szükséges, és az adagolást az egyidejűleg adott gyógyszer dózistartományának alsó határán kell

kezdeni. Bár a citaloprámot nem elsősorban a CYP2D6 metabolizálja, egy vizsgálatban a bupropion 30%-kal növelte a citaloprá  $C_{max}$ -értékét, és 40%-kal az AUC-értékét. A hatásuk kifejtéséhez CYP2D6 általi metabolikus aktivációt igénylő gyógyszerek (pl. tamoxifen) hatásossága csökkenhet, amennyiben alkalmazásuk CYP2D6-inhibitorokkal, pl. bupropionnal egyidejűleg történik. Ha a naltrexon/bupropion kombinációval olyan beteg kezelését egészítik ki, aki már kap a CYP2D6 izoenzim által metabolizált gyógyszert, akkor az eredetileg alkalmazott gyógyszer – különösen a szűk terápiás indexű, egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek – esetében mérlegelendő a dóziscsökkentés szükségessége. A szűk terápiás indexű gyógyszerek, például a triciklusos antidepresszánsok esetében mérlegelendő a terápiás gyógyszer szint monitorozás lehetősége, amennyiben ez megvalósítható.

#### CYP2B6-induktorok, -inhibitorok és -szubsztrátok

A bupropiont elsősorban a CYP2B6 izoenzim metabolizálja fő aktív metabolitjává, hidroxibupropionná. Fennáll a gyógyszerkölsönhatások lehetősége a naltrexon/bupropion kombináció, illetve a CYP2B6 izoenzimet indukáló vagy annak szubsztrájaként viselkedő gyógyszerek között.

Mivel a bupropion nagymértékben metabolizálódik, óvatosság ajánlott, amennyiben a naltrexon/bupropion kombinációt olyan gyógyszerrel alkalmazzák együtt, amelyről ismert, hogy indukálja a CYP2B6 izoenzimet (például karbamazepin, fenitoin, ritonavir, efavirenz), mivel ezek befolyásolhatják a naltrexon/bupropion kombináció klinikai hatásosságát. Egy egészséges önkéntesek bevonásával végzett vizsgálatsorozatban a ritonavir (100 mg naponta kétszer vagy 600 mg naponta kétszer), illetve a 100 mg ritonavir és 400 mg lopinavir naponta kétszer alkalmazott kombinációja a bupropion és fő metabolitjai expozíciójának dóziszfüggő, 20-80%-ra történő csökkenését idézte elő. Az egészséges önkénteseknél két héten át, naponta egyszer alkalmazott 600 mg efavirenz körülbelül 55%-kal csökkentette a bupropion-expozíciót.

A készítmény együttes alkalmazása olyan gyógyszerekkel, amelyek gátolhatják a bupropion CYP2B6 izoenzim általi metabolizmusát (pl. CYP2B6-szubsztrátok: ciklofoszfamid, ifoszfamid és CYP2B6-inhibitorok: orfenadrin, tiklopidin, klopidozegrél), a bupropion emelkedett plazmakoncentrációját és az aktív hidroxibupropion metabolit csökkent plazmakoncentrációját eredményezhetik. A CYP2B6 enzimen történő bupropion-metabolizmus gátlásának, valamint a bupropion:hidroxibupropion arányban végbemenő következményes változások klinikai következményei jelenleg nem ismertek, de potenciálisan a naltrexon/bupropion kombináció csökkent hatásosságához vezethetnek.

#### OCT2-szubsztrátok

A bupropion és metabolitjai kompetitíven, az OCT2-szubsztrát cimetidinhoz hasonló módon gátolják a kreatinin-szekrécióért felelős tubulusok bazolaterális membránjában található OCT2-t. Ezért a naltrexon/bupropion kombinációval végzett hosszú távú kezelést követően a kreatininszintben megfigyelt enyhe emelkedés az OCT2-gátlás következménye lehet, és nem a kreatinin-clearance-ben bekövetkezett változásokat jelez. Klinikai vizsgálatokban a naltrexon/bupropion kombináció és egyéb OCT2-szubsztrátok (pl. metformin) együttes alkalmazása során dózismódosítás és egyéb óvintézkedések nem bizonyultak szükségesnek.

#### Egyéb interakciók

Jóllehet klinikai adatok nem igazolnak farmakokinetikai kölcsönhatást a bupropion és az alkohol között, ritkán azonban előfordultak nemkívánatos neuropszichiátriai események vagy csökkent alkoholtolerancia olyan betegeknél, akik alkoholt fogyasztottak a bupropion-kezelés alatt. A naltrexon és az alkohol között nincs ismert farmakokinetikai kölcsönhatás. Naltrexon/bupropion-kezelés alatt az alkoholfogyasztást minimálisra kell csökkenteni, illetve kerülni kell.

Óvatosság szükséges, amennyiben a naltrexont/bupropiont olyan betegeknek írják fel, akiknél a görcsrohamok kockázatát fokozó hajlamosító tényezők állnak fenn, köztük:

- mivel diabetesben szenvedő betegeknél a naltrexon/bupropion kombinációval végzett kezelés csökkent vércukorszintet eredményezhet, az inzulin és/vagy az orális antidiabetikumok adagját felül kell vizsgálni, hogy minimális legyen a hypoglykaemia kockázata, ami görcsrohamra hajlamosíthatja a beteget;



- olyan egyéb gyógyszerek egyidejű szedése, amelyek csökkenthetik a görcsküszöböt, például antipszichotikumok, antidepresszív szerek, malária elleni szerek, tramadol, teofillin, szisztémás szteroidok, kinolonok és szedációt okozó antihisztaminok.

A naltrexon/bupropion kombináció ellenjavallt monoamin-oxidáz-gátlókkal, bupropionnal vagy naltrexonnal végzett egyidejű kezelésben részesülő betegeknél, alkohol vagy benzodiazepinek használatát hirtelen abbahagyó betegeknél, aktuálisan krónikus opioid- vagy opiát-agonista függő betegeknél (lásd 4.3 pont).

A naltrexon/bupropion kombináció egyidejűleg levodopát vagy amantadint szedő betegeknél történő alkalmazása során körültekintően kell eljárni. A bupropiont levodopa- vagy amantadin-kezeléssel egyidejűleg kapó betegek esetében korlátozott számú klinikai adat a mellékhatások (pl. hányinger, hányás és neuropszichiátriai mellékhatások – lásd 4.8 pont) magasabb incidenciájára utal.

A naltrexon/bupropion UGT 1A2- és 2B7-inhibitorokkal vagy -induktorokkal történő együttes alkalmazása körültekintően végzendő, mivel ezek befolyásolhatják a naltrexon-expozíciót.

A naltrexon/bupropion kombináció és alfa-adrenerg-gátlók, illetve klonidin együttes alkalmazását nem vizsgálták.

Mivel a bupropion nagymértékben metabolizálódik, óvatosság ajánlott, ha a naltrexon/bupropion kombinációt olyan gyógyszerekkel alkalmazzák együtt, amelyekről ismert, hogy gátolják a metabolizmust (pl. valproát), mert ezek a gyógyszerek befolyásolhatják a bupropion klinikai hatásosságát és biztonságosságát.

A naltrexon/bupropion kombinációt lehetőleg étkezés közben kell bevenni, mivel ismert, hogy étellel együtt bevéve mind a naltrexonnak, mind a bupropionnak magasabb a plazmakoncentrációja, valamint a klinikai vizsgálatokból származó biztonságossági és hatásossági adatok étkezés közben történt adagoláson alapulnak.

#### **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

##### Terhesség

A naltrexon/bupropion kombináció terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében információ nem, vagy csak korlátozott mennyiségben áll rendelkezésre. A kombinációt nem tesztelték reprodukív toxicitási vizsgálatokban. A naltrexonnal végzett állatkísérletek reprodukív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). A bupropionnal végzett állatkísérletek nem mutatják reprodukív károsodás egyértelmű jelét. Emberben a potenciális veszély nem ismert.

A naltrexon/bupropion kombináció terhesség alatt, illetve teherbe esni kívánó nők esetében nem alkalmazható.

##### Szoptatás

A naltrexon, a bupropion és metabolitjaik kiválasztódnak a humán anyatejbe.

Mivel szoptatott csecsemők/újszülöttek esetében a naltrexon, illetve bupropion szisztémás expozíciójára vonatkozóan korlátozott információk állnak rendelkezésre, az újszülöttre/csecsemőre nézve fennálló kockázat nem zárható ki. A naltrexon/bupropion kombináció szoptatás alatt nem alkalmazható.

##### Termékenység

A naltrexon és bupropion kombinációban történő alkalmazásának termékenységre gyakorolt hatásáról nincsenek adatok. Reprodukív toxicitási vizsgálatokban a bupropion alkalmazása mellett nem figyeltek meg a termékenységre gyakorolt hatást. A patkányoknak *per os* beadott naltrexon az átlagterhesség számának jelentős növekedését, valamint a vemhességi ráták csökkenését idézte elő a naltrexon/bupropion kombináció által biztosított naltrexon dózis körülbelül 30-szorosa mellett. E megfigyelések relevanciája a humán fertilitásra nézve nem ismert (lásd 5.3 pont).

#### 4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A naltrexon/bupropion kombináció kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Gépjárművezetés, illetve gépek kezelése során figyelembe kell venni, hogy a kezelés során szédülés léphet fel (lásd 4.8 pont).

#### 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

##### A biztonságossági profil összefoglalása

A naltrexon/bupropion kombináció biztonságosságát öt kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálatban értékelték 4754 túlsúlyos, illetve elhízott vizsgálati alany bevonásával (3239 vizsgálati alanyt kezeltek naltrexon/bupropion kombinációval és 1515 vizsgálati alanyt placebóval), legfeljebb 56 hétig tartó kezelés alkalmazásával.

Klinikai vizsgálatokban a naltrexon/bupropion-kezelésben részesülő vizsgálati alanyok 23,8%-a, a placebóval kezelt vizsgálati alanyoknak pedig 11,9%-a hagyta abba a kezelést nemkívánatos esemény miatt. A naltrexon/bupropion kombináció esetében a leggyakoribb mellékhatások a hányinger, obstipatio, hányás, szédülés és szájszárazság voltak. A naltrexon/bupropion kombinációval végzett kezelés abbahagyásához vezető leggyakoribb mellékhatások közé a hányinger, fejfájás, szédülés és hányás tartozott.

##### A mellékhatások táblázatos összefoglalása

##### *A fix dózisú kombináció alkalmazása mellett jelentett mellékhatások*

A naltrexon/bupropion (NB) alább bemutatott biztonságossági profilja fix dózisú kombináció alkalmazásával végzett klinikai vizsgálatok adatain alapul (legalább 0,1%-os incidenciájú és placebohoz képest kétszeres gyakorisággal észlelt mellékhatások). Az alábbi lista az önálló naltrexon (N) és bupropion (B) komponens alkalmazásával járó, a vonatkozó engedélyezett alkalmazási előírásokban szereplő mellékhatásokról is információkat szolgáltat.

A mellékhatások gyakorisága az alábbiak szerint került besorolásra: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ); gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ); nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ); ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ); nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

##### 1. táblázat

Naltrexon/bupropion-, naltrexon- és bupropion-kezelésben részesülő vizsgálati alanyoknál jelentett mellékhatások

Szervrendszer	Gyakoriság	Mellékhatás (gyógyszer*)
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Nem gyakori	Ajakherpesz (N), tinea pedis (N)
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Csökkent lymphocytaszám (NB)
	Nem gyakori	Lymphoadenopathia (N)
	Ritka	Idiopathiás thrombocytopeniás purpura (N)
Immunrendszeri betegségek és tünetek**	Gyakori	Túlérzékenységi reakciók, például csalánkiütés (B)
	Nem gyakori	Csalánkiütés (NB)
	Nagyon ritka	Angiooedema (NB), Súlyosabb túlérzékenységi reakciók, melyek magukba foglalják az angiooedemát, dyspnoét/bronchospasmust és az anaphylaxiás sokkot. Bőrkiütéssel és késői túlérzékenységre utaló, egyéb tünetekkel együtt járó arthralgiáról, myalgjáról és lázról is beszámoltak. Ezek a tünetek hasonlóak lehetnek a szérumbetegséghez. (B)
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Gyakori	Csökkent étvágy (N)
	Nem gyakori	Kiszáradás (NB), étvágytalanság (B)
	Ritka	Kóros vércukorszintek (B)

Szervrendszer	Gyakoriság	Mellékhatás (gyógyszer*)
Pszichiátriai kórképek	Nagyon gyakori	Szorongás (N), insomnia (N, B)
	Gyakori	Ingerlékenység (N), affektív zavarok (N), depresszió (B), szorongás (B)
	Nem gyakori	Szokatlan álmok (NB, N) <sup>a</sup> , idegesség (NB, N) <sup>a</sup> , disszociáció (elkülönülés érzése) (NB), feszült idegállapot (NB), agitatio (NB, N, B) <sup>a</sup> , hangulatingadozások (NB), zavart állapot (N), depresszió (N), hallucináció (N), paranoia (N), dezorientáció (N), rémálmok (N), libidózavarok (N), zavartság (B)
	Ritka	Ingerlékenység (B), öngyilkossági gondolatok (N), öngyilkossági kísérlet (N), ellenségesség (B), hallucinációk (B), deperszonalizáció (B), szokatlan álmok, köztük rémálmok (B)
	Nagyon ritka	Téveszmék (B), paranoid gondolatok (B), nyugtalanság (B), agresszív viselkedés (B)
	Nem ismert	Öngyilkossági gondolatok és öngyilkos magatartás (B) <sup>****</sup> , pszichózis (B), szorongás (NB), álmatlanság (NB), ingerlékenység (NB)
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Fejfájás (N), nyugtalanság (N)
	Gyakori	Szédülés (NB, N, B) <sup>a</sup> , tremor (NB, N, B) <sup>a</sup> , dysgeusia (NB), figyelemzavar (NB), letargia (NB), koncentrációs zavar (B), fejfájás (B), ízérzés zavarai (B)
	Nem gyakori	Intenciós tremor (NB), egyensúlyzavar (NB), amnesia (NB), szellemi hanyatlás (NB), presyncope (NB), somnolentia (N)
	Ritka	Dystonia (B), ataxia (B), parkinsonismus (B), koordinációs zavar (B), memóriazavar (B), paraesthesia (B), syncope (B), görcsrohamok (B) <sup>***</sup>
	Nem ismert	Fejfájás (NB)
Szembetegségek és szemészeti tünetek:	Gyakori	Fokozott könnytermelés (N)
	Nem gyakori	Homályos látás (N), szemirritáció (N), szemduzzanat (N), szemfájdalom vagy asthenopia (N), fényérzékenység (N), látászavar (B)
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	Gyakori	Tinnitus (NB, N, B) <sup>a</sup> , vertigo (NB, N) <sup>a</sup>
	Nem gyakori	Tengeribetegség (NB), fülfájás (N), diszkomfort érzés a fülben (N)
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Gyakori	Palpitatio (NB, N, B) <sup>a</sup> , eltérések az elektrokardiogramon (N)
	Nem gyakori	Tachycardia (NB, N, B) <sup>a</sup>
Érbetegségek és tünetek	Gyakori	Hőhullám (NB)
	Nem gyakori	Vérnyomás-ingadozás (N), emelkedett vérnyomás (olykor súlyos) (B), kipirulás (N, B)
	Rare	Vasodilatatio (B), posturalis hypotonia (B)
	Nem ismert	Hypertonia (NB)
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Gyakori	Mellkasi fájdalom (N)
	Nem gyakori	Orrdugulás (N), kellemetlen érzés az orrban (N), orrfolyás (N), tüszögés (N), oropharyngealis fájdalom (N), fokozott köpetképződés (N), az orrmelléküregek betegsége (N), dyspnoe (N), dysphonia (N), köhögés (N), ásítás (N)

Szervrendszer	Gyakoriság	Mellékhatás (gyógyszer*)
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Hasi fájdalom (N), hányinger (NB, N) <sup>a</sup> , obstipatio (NB, N, B) <sup>a</sup> , hányás (NB, N) <sup>a</sup>
	Gyakori	Szájszárazság (NB, N, B) <sup>a</sup> , fogfájás (NB) <sup>b</sup> , fájdalom a has felső részén (NB), hasmenés (N), gastrointestinalis tünetek, például hányinger és hányás (B), hasi fájdalom (B)
	Nem gyakori	Alhasi fájdalom (NB), böfögés (NB) ajakduzzanat (NB), fogszuvasodás (NB) <sup>b</sup> , haematochezia (NB) hernia (NB), flatulencia (N), aranyeres csomók (N), fekély (N)
	Nem ismert	Hasi diszkomfort (NB), dyspepsia (NB)
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Nem gyakori	Cholecystitis (NB), májbetegségek (N), emelkedett bilirubinszint a vérben (N), hepatitis (N), emelkedett májenzimszintek (NB)
	Ritka	Sárgaság (B), hepatitis (B)
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori	Hyperhidrosis (NB), pruritus (NB, N, B) <sup>a</sup> , alopecia (NB, N) <sup>a</sup> , bőrkiütés (N, B), verejtékezés (B)
	Nem gyakori	Acne (N), seborrhoea (N)
	Ritka	Erythema multiforme és Stevens Johnson-szindróma (B), psoriasis exacerbációja (B)
	Nem ismert	Kiütés (NB)
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei	Nagyon gyakori	Arthralgia (N), Myalgia (N)
	Nem gyakori	Intervertebralis discus protrusio (NB), állkapocsfájdalom (NB), ágyéktáji fájdalom (N)
	Ritka	Izomrángás (B)
	Nagyon ritka	Rhabdomyolysis (N)
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Nem gyakori	Sürgető vizeleti inger (NB), pollakisuria (N), dysuria (N)
	Ritka	Gyakori vizeletürítés és/vagy vizelet retenció (B)
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Gyakori	Késői ejakuláció (N)
	Nem gyakori	Szabálytalan menstruáció (NB), vaginalis vérzés (NB), erectilis diszfunkció (NB, N) <sup>a</sup> , vulvovaginalis szárazság (NB)
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Gyakori	Ijedőség (NB), fokozott energiaszint (N), hidegrázás (N), láz (N), hyperhidrosis (N)
	Nem gyakori	Furcsa érzés (NB), gyengeség (NB, N, B) <sup>a</sup> , szomjúság (NB, N) <sup>a</sup> , melegségérzés (NB, N) <sup>a</sup> , fokozott étvágy (N), súlygyarapodás (N), pyrexia (N), hűvös acrák (N), fájdalom (N), mellkasi fájdalom (B)
	Nem ismert	Kimerültség (NB)
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Nem gyakori	Emelkedett kreatininszint a vérben (NB), csökkent haematocrit (NB)

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

\*\* A túlérzékenység bőrreakciók formájában manifesztálódhat. Lásd „Immunrendszeri betegségek és tünetek” és „A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei”.

\*\*\* A görcsrohamok előfordulási gyakorisága kb. 0,1% (1/1000). A leggyakoribb görcsroham-típus a generalizált tónusos-klónusos roham, egy olyan görcsroham-típus, amely bizonyos esetekben postictalis tenebrositást vagy memóriazavart eredményezhet (lásd 4.4 pont).

\*\*\*\* A bupropion-terápia alatt öngyilkossági gondolatok és öngyilkos magatartás eseteit jelentették (lásd 4.4 pont).

<sup>a</sup> A mellékhatások az NB gyakorisági kategóriában kerültek feltüntetésre, amennyiben ezeket az NB kombináció, és egyik vagy mindkét komponens önálló alkalmazása mellett megfigyelték.

<sup>b</sup> A fogfájás és a fogszuvasodás – bár a táblázatban történő szerepeltetésük kritériumai nem teljesülnek – felsorolásra kerültek a szájszárazságot tapasztaló betegek alcsoportja alapján, melyben az NB kombinációval kezelt esetében magasabb volt a fogfájás és a fogszuvasodás incidenciája a placeboval kezeltékéhez képest.

#### *Kiválasztott mellékhatások ismertetése*

**Görcsrohamok:** A klinikai program során a naltrexon/bupropion kombináció mellett a görcsrohamok előfordulási gyakorisága 0,06% (2/3239 vizsgálati alany) volt. A naltrexon/bupropion kombinációval kezelt vizsgálati alanyok csoportjában fellépett mindkét, görcsrohammal járó esetet súlyosnak ítélték, és a kezelés abbahagyásához vezettek (lásd 4.4 pont). A placebo-csoportban nem fordult elő görcsroham.

**Gastrointestinalis mellékhatások:** A hányingert tapasztaló, naltrexon/bupropion kombinációval kezelt vizsgálati alanyok nagy többsége a kezelés megkezdését követő 4 héten belül számolt be hányingerről. A hányinger általában magától elmúlt, az esetek többsége 4 héten belül rendeződött, és a 24. hétre csaknem valamennyi eset rendeződött. A naltrexon/bupropion kombinációval kezelt vizsgálati alanyok az obstipatio eseteinek többségéről szintén a dózisemelési fázisban számoltak be. Az obstipatio rendeződéséig eltelt idő hasonló volt a naltrexon/bupropion kombinációval, illetve a placeboval kezelt vizsgálati alanyok esetében. A hányást tapasztaló, naltrexon/bupropion kombinációval kezelt vizsgálati alanyok körülbelül fele a dózisemelési fázisban számolt be először a hányásról. A hányás rendeződéséig eltelt idő általában rövid (egy héten belüli) volt, és csaknem valamennyi eset rendeződött 4 héten belül. E gyakori gastrointestinalis mellékhatások incidenciája a naltrexon/bupropion-csoportban a placebo-csoportéhoz képest a következő volt: hányinger (31,8% vs. 6,7%), obstipatio (18,1% vs. 7,2%) és hányás (9,9% vs. 2,9%). A nagyfokú hányinger, nagyfokú obstipatio és nagyfokú hányás incidenciája alacsony volt, ugyanakkor a naltrexon/ bupropion kombinációval kezelt vizsgálati alanyok körében magasabb volt, mint a placeboval kezeltéknél (nagyfokú hányinger: naltrexone/bupropion mellett 1,9%, placebo mellett <0,1%; nagyfokú obstipatio: naltrexon/bupropion mellett 0,6%, placebo mellett 0,1%; nagyfokú hányás: naltrexone/bupropion mellett 0,7%, placebo mellett 0,3%). A hányingert, az obstipatiót, illetve a hányást egy esetben sem ítélték súlyosnak.

**Egyéb gyakori mellékhatások:** A szédülésről, fejfájásról, insomniáról vagy szájszárazságról beszámoló naltrexon/bupropion kombinációval kezelt vizsgálati alanyok többsége a dózisemelési fázisban számolt be először ezekről a tünetekről. A szájszárazság fogfájással és fogszuvasodással társulhat. A szájszárazságot tapasztaló betegek alcsoportjában a fogfájás és fogszuvasodás magasabb incidenciáját figyelték meg a naltrexon/bupropion kombinációval kezelt vizsgálati alanyoknál, mint a placeboval kezeltéknél. Az erős fejfájás, erős szédülés és nagyfokú insomnia incidenciája alacsony volt, ugyanakkor a naltrexon/ bupropion kombinációval kezelt vizsgálati alanyok körében magasabb volt, mint a placeboval kezeltéknél (erős fejfájás: naltrexone/bupropion mellett 1,1%, placebo mellett 0,3%; erős szédülés: naltrexone/bupropion mellett 0,6%, placebo mellett 0,2%; nagyfokú insomnia: naltrexone/bupropion mellett 0,4%, placebo mellett <0,1%). A naltrexon/bupropion kombinációval kezelt vizsgálati alanyoknál egyetlen esetben sem ítélték súlyosnak a szédülést, szájszárazságot, fejfájást, illetve insomniát.

#### *Idős betegek*

Az idős betegek érzékenyebbek lehetnek a naltrexon/bupropion kombináció bizonyos központi idegrendszeri mellékhatásaival (elsősorban szédülés és remegés) szemben. A magasabb életkori kategóriákban a gastrointestinalis tünetek incidenciája fokozottabb volt. Idős betegek körében a kezelés abbahagyásához vezető gyakori tünetek a hányinger, hányás, szédülés és obstipatio voltak.

#### *2-es típusú diabetes*

A naltrexon/bupropion kombinációval kezelt, 2-es típusú diabetesben szenvedő betegek esetében gastrointestinalis nemkívánatos események, elsősorban hányinger, hányás és hasmenés magasabb incidenciáját igazolták, mint a diabetesben nem szenvedő vizsgálati alanyoknál. A 2-es típusú diabetesben szenvedő betegek hajlamosabbak lehetnek ezekre a tünetekre az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek (pl. metformin) miatt, illetve nagyobb lehet a gastrointestinalis tünetekre hajlamosító, már eleve fennálló gastrointestinalis betegségek (pl. gastroparesis) valószínűsége.

### *Vesekárosodás*

Közepes fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknel magasabb volt a gastrointestinalis és központi idegrendszerrel kapcsolatos nemkívánatos események incidenciája, ezért ezek a betegek kevésbé tolerálták a naltrexon/bupropion kombinációt 32 mg naltrexon/ 360 mg bupropion napi összdózisban, amiért az aktív metabolitok magasabb plazmakoncentrációit tartják felelősnek. A rosszabb tolerálhatóságot mutató események típusai hasonlóak voltak a normális veseműködésű betegeknel megfigyeltekhez (lásd 4.2, 4.4 és 5.2 pont).

### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## **4.9 Túlادagolás**

### A túlادagolással kapcsolatos humán tapasztalatok

A bupropion és naltrexon kombinációban történő alkalmazására vonatkozóan nincs klinikai tapasztalat a túlادagolás tekintetében. A kombinációban alkalmazott bupropion és naltrexon maximális napi adagja klinikai vizsgálatokban 50 mg naltrexon-hidrokloridból és 400 mg bupropion-hidrokloridból állt. A kombinációban alkalmazott bupropion és naltrexon túlادagolásának legsúlyosabb klinikai következményei valószínűleg a bupropionnal állnak összefüggésben.

### *Bupropion*

Leírták a bupropion maximális terápiás adagjának 10-szeresét meghaladó dózisok (a naltrexon/bupropion ajánlott napi adagjának kb. 8-szorosát meghaladó dózissal egyenértékű) akut bevitelét. A túlادagolási esetek körülbelül harmadában görcsrohamról számoltak be. Az önmagában bupropionnal történt túlادagolások kapcsán jelentett egyéb súlyos mellékhatások közé tartoztak a hallucinációk, eszméletvesztés, sinus tachycardia és EKG-eltérézések, például ingervezetési zavarok (beleértve a QRS megnyúlását) vagy aritmiák. Amikor a bupropion több gyógyszerrel együtt túlادagolták, főként lázról, izommerevségről, rhabdomyolysissról, hypotoniáról, stuporról, kómáról és légzési elégtelenségről számoltak be.

Bár a legtöbb vizsgálati alany maradványtünetek nélkül felépült, a bupropion önmagában történt túlادagolása kapcsán bekövetkezett halálesetekről számoltak be olyan vizsgálati alanyoknál, akik nagy adagokat vettek be a gyógyszerből.

### *Naltrexon*

A naltrexon túlادagolásával kapcsolatban emberben kevés a tapasztalat. Nem tapasztalták toxicitás jelét, amikor egy vizsgálatban a naltrexon-hidrokloridot napi 800 mg-os adagban (ami a naltrexon/bupropion kombináció ajánlott napi adagja 25-szeresének felel meg) adták a vizsgálati alanyoknak legfeljebb egy héten át.

### A túlادagolás kezelése

Biztosítani kell a szabad légutakat, az oxigenizációt és a ventilációt. Az EKG és a vitális funkciók monitorozása szükséges. A bevétele követő első 48 órában az EEG monitorozása is ajánlott. Általános szupportív és tüneti kezelés szintén javasolt. A hánytatás nem javasolt.

A betegnek orvosi szenet kell adni. A bupropion és naltrexon kombinációval történt túlادagolás kezelésében az erőltetett diuresis, dialysis, haemoperfusio, illetve vércsere alkalmazásával nincs tapasztalat. A bupropion és naltrexon kombinált alkalmazásának specifikus antidótuma nem ismert.

A bupropion alkalmazása mellett fennálló dózisfüggő görcsroham-kockázat miatt a naltrexon/bupropion kombinációval történt feltételezhető túlادagolást követően megfontolandó a kórházi felvétel. Állatkísérletek alapján a görcsrohamok kezelésére intravénás benzodiazepin adása és szükség szerint egyéb szupportív kezelések alkalmazása javasolt.

## 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

### 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: A08AA Centrálisan ható, elhízás elleni készítmények,  
ATC kód: A08AA62 bupropion és naltrexon.

#### Hatásmechanizmus és farmakodinámiás hatások

A naltrexon/bupropion kombináció pontos neurokémiai étvágycsökkentő hatásai nem teljesen tisztázottak. A gyógyszernek két összetevője van: a naltrexon, ami  $\mu$ -receptoron ható opioid antagonist, valamint a bupropion, amely a neuronális dopamin- és noradrenalin-visszavétel gyenge inhibitora. Ezek az összetevők két fő agyterületre hatnak, konkrétan a hypothalamus nucleus arcuatusára, valamint a mesolimbicus dopaminerg jutalmazó rendszerre.

A hypothalamus nucleus arcuatusában a bupropion serkenti a pro-opiomelanokortin (POMC) neuronokat, amelyek alfa-melanocita stimuláló hormont ( $\alpha$ -MSH) szabadítanak fel, ami pedig kötődik a melanokortin-4 receptorokhoz (MC4-R), és serkenti azokat. Az  $\alpha$ -MSH felszabadulásakor a POMC neuronok egyidejűleg  $\beta$ -endorfin szabadítanak fel, amely a  $\mu$ -opioid receptorok endogén agonistája. A POMC neuronokon a  $\beta$ -endorfin  $\mu$ -opioid receptorokhoz történő kötődése negatív visszacsatolási kört indít el a POMC neuronokon, ami az  $\alpha$ -MSH felszabadulásának csökkenéséhez vezet. Ezen gátló visszacsatolási kör naltrexonnal történő blokkolása várhatóan serkenti a POMC-neuronok erősebb és hosszabb tartó aktivációját, felerősítve ezzel a bupropion energiaegyensúlyra gyakorolt hatásait. Preklinikai adatok arra utalnak, hogy a naltrexon és a bupropion együtt alkalmazva az additívnál nagyobb hatást gyakorolhat ebben a régióban a táplálékbevitel csökkentésére.

#### Klinikai hatásosság és biztonságosság

A naltrexon/bupropion kombináció testtömeg-csökkenésre, testtömeg-fenntartásra, derékkörfogatra, testösszetételre, a cardiovascularis és metabolikus paraméterek obesitással összefüggő markereire, valamint a beteg által végzett értékelésekre gyakorolt hatásait egy kettős-vak, placebo-kontrollos, II. és III. fázisú, obesitasban végzett (BMI tartomány: 27-45 kg/m<sup>2</sup>), 16-56 hét időtartamú vizsgálat során értékelték, melynek során a betegeket naltrexon-hidrokloridra (16-50 mg/nap) és/vagy bupropion-hidrokloridra (300-400 mg/nap) vagy placebóra randomizálták.

#### *A testtömeg-csökkenésre és testtömeg-fenntartásra gyakorolt hatások*

Az életmódváltás mellett alkalmazott naltrexon/bupropion hatásának értékelésére négy multicentrikus, kettős-vak, placebo-kontrollos III. fázisú vizsgálatot (NB-301, NB-302, NB-303 és NB-304) végeztek obesitasban szenvedő 4536 vizsgálati alany bevonásával, akiket naltrexon/bupropion vagy placebo alkalmazására randomizáltak. A kezelést egy dózisemelési szakasszal kezdték. Az elsődleges végpont vizsgálata a vizsgálatok közül háromban (NB-301, NB-302 és NB-304) az 56. hétre volt kitérve, 1 vizsgálatban (NB-303) pedig a 28. hétre, de a vizsgálatot 56 héten át folytatták. Az NB-301, NB-303, és NB-304 számú vizsgálatban a vizsgálóhelyek időnként utasították a betegeket a kalóriabevitel csökkentésére és a fizikai aktivitás növelésére, míg az NB-302 számú vizsgálatnak része volt egy intenzív, 56 héten át tartó, 28 csoportterápiás ülésből álló intenzív magatartásmódosító program, továbbá szigorú diétát és mozgásprogramot írtak elő. Az NB-304 számú vizsgálatban olyan, 2-es típusú diabetesben szenvedő vizsgálati alanyokat értékelték, akik nem érték el a 7% alatti (53 mmol/mol) HbA<sub>1c</sub> glykaemiás célértéket orális antidiabeticumok alkalmazása vagy kizárólag diéta és testmozgás mellett. Az NB-303 számú vizsgálatban maszkolt újrarandomizálás történt, és a 28. héten a betegek terápiáját a naltrexon magasabb adagjával (48 mg naltrexon-hidroklorid/360 mg bupropion-hidroklorid) egészítették ki az aktív kezelési karon részt vevő betegcsoport azon felében, akik nem reagáltak megfelelően a kezelésre, és a 32 mg naltrexon-hidroklorid/360 mg bupropion-hidroklorid vs. placebo mellett bekövetkező testtömeg-változást mint elsődleges végpontot hasonlították össze a 28. héten.

A naltrexon/bupropion III. fázisú vizsgálataiban során a 4536 vizsgálati alanyból álló teljes populáció 25%-ánál állt fenn hypertonia, 33%-ánál volt 100 mg/dl (5,6 mmol/l) vagy ezt meghaladó az éhomi

vércukorszint a vizsgálat kezdetén, 54%-ának volt dyslipidaemiája a vizsgálatba való belépésekor, és 11%-ának volt 2-es típusú diabeteese.

Az összevont III. fázisú vizsgálatokban a betegek átlagos életkora 46 év volt, 83%-uk volt nő, 77%-uk fehér bőrű, 18%-uk fekete bőrű, 5%-uk pedig egyéb rasszba tartozott. Az átlagos kiindulási BMI 36 kg/m<sup>2</sup> volt, az átlagos derékkörfogat pedig 110 cm. A két elsődleges társvégpont a testtömegben a kiindulási értékhez képest bekövetkezett százalékos változás, valamint a teljes testtömegben legalább 5%-os csökkenést elérő vizsgálati alanyok aránya volt. A testtömegben bekövetkező átlagos változás adatainak összefoglalói a kezelésbe bevont (intent-to-treat – ITT) populációban, – amelybe meghatározás szerint azok a vizsgálati alanyok tartoztak, akiket randomizáltak, és akiknél rendelkezésre állt egy kiindulási, valamint legalább egy, kiindulás utáni testtömegmérés a meghatározott kezelési szakasz során – a hiányzó adatok utolsó mért értékkel történő pótlásával (last observation carried forward – LOCF) végzett elemzés, valamint a kezelést befejezők elemzésének adatait tükrözik. A testtömegükben legalább 5%-os vagy 10%-os csökkenést elérő vizsgálati alanyok arányait bemutató összefoglalásokhoz valamennyi randomizált vizsgálati alany bevonásával, a hiányzó adatok kiindulási értékkel történő pótlásával (baseline observation carried forward – BOCF) végezték az elemzést. Az adherencia összességében hasonló volt a vizsgálatok között, és hasonló volt a kezelési csoportok között. A kezelési adherencia ráták az összevont III. fázisú vizsgálatok esetében a következők voltak: 67% az NB- vs. 74% a placebo-karon a 16. héten, 63% az NB- vs. 65% a placebo-karon a 26. héten, 55% az NB- vs. 55% a placebo-karon az 52. héten.

Amint a 2. táblázatban látható, az NB-301 vizsgálatban a naltrexon/bupropion kombinációval végzett kezelés mellett a vizsgálati alanyok átlagos százalékos testtömeg-csökkenése -5,4% volt, míg a placebóval kezelt vizsgálati alanyoknál -1,3%. A kiindulási testtömeg legalább 5%-os csökkenését nagyobb gyakorisággal figyelték meg naltrexon/bupropion kombinációval kezeltéknél (31%), mint placebo mellett (12%) (3. táblázat). Kifejezettebb testtömegcsökkenést észleltek azon vizsgálati alanyok csoportjában, akik befejezték az 56 hetes naltrexon/bupropion-kezelést (-8,1%), mint azoknál, akik placebót kaptak (-1,8%). Hasonló eredményeket figyeltek meg a hasonló felépítésű NB-303 vizsgálatban, melynek során az elsődleges végpont 28. heti értékelése során a naltrexon/bupropion kombinációval kezelt vizsgálati alanyoknál jelentős testtömegcsökkenést észleltek a placebóval kezeltékhöz képest, amely a kiindulástól számított 56 héten át fennmaradt (3. táblázat).

A naltrexon/bupropion kombinációt intenzív viselkedésmódosító tanácsadással együtt alkalmazva is értékelték a NB-302 számú vizsgálatban. A korábbiakkal összehangban, a kiinduláshoz képest nagyobb mértékű átlagos testtömegcsökkenést észleltek az 56. héten a naltrexon/bupropion-kezelés mellett (-8,1%), mint az NB-301 számú vizsgálatban (-5,4%), valamint placebo mellett (-4,9%), mint az NB-301 vizsgálatban (-1,3%).

A 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő, elhízott és túlsúlyos vizsgálati alanyoknál megfigyelt kezelési hatások (NB-304 számú vizsgálat) valamelyest kevésbé voltak kifejezettek, mint a többi III. fázisú vizsgálatokban észlelt hatások. Ebben a populációban a naltrexon/bupropion (-3,7%) szignifikánsan ( $p < 0,001$ ) hatásosabb volt, mint a placebo-kezelés (-1,7%).



2. táblázat

Átlagos testtömegcsökkenés (%-os változás) a kiindulástól az 56. hétig a naltrexon/bupropion (NB) kombinációval végzett III. fázisú, NB-301, NB-302, és NB-304 vizsgálatban, illetve a kiindulástól a 28. hétig a III. fázisú NB-303 számú vizsgálatban

	56. heti adatok						28. heti adatok	
	NB-301		NB-302		NB-304		NB-303	
	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO
<b>Kezelésbe bevont (Intent-to-Treat) elemzési csoport<sup>+</sup></b>								
N	538	536	565	196	321	166	943	474
Kiindulás (kg)	99,8	99,5	100,3	101,8	104,2	105,3	100,4	99,4
LS átlag (95%-os CI) %-os változása a kiinduláshoz képest	-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>A kezelést befejezők elemzési csoportja<sup>++</sup></b>								
N	296	290	301	106	175	100	619	319
Kiindulás (kg)	99,8	99,2	101,2	100,4	107,0	105,1	101,2	99,0
LS átlag (95%-os CI) %-os változása a kiinduláshoz képest	-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, konfidencia-intervallum; LS: legkisebb négyzet (Least Squares).

95%-os konfidencia-intervallumok az LS átlag  $\pm 1,96 \times$  standard hiba alapján számítva.

+ Azok a vizsgálati alanyok, akiket randomizáltak, és akiknél rendelkezésre állt egy kiindulási, valamint legalább egy kiindulás utáni testtömegmérés a meghatározott kezelési szakasz során. Az eredmények a hiányzó adatok utolsó mért értékkel történő helyettesítésén (LOCF) alapulnak.

++ Azok a vizsgálati alanyok, akiknél rendelkezésre áll egy kiindulási, valamint egy kiindulás utáni testtömegmérés, és akik befejezték az 56 hetes (NB-301, NB-302 és NB-304 vizsgálat) vagy 28 hetes (NB-303) kezelést.

\* Különbség placebohoz képest,  $p < 0,001$

Az NB-301, NB-302 és NB-303 vizsgálatot elhízott vagy túlsúlyos, vagy társbetegségekkel rendelkező elhízott vizsgálati alanyok bevonásával végezték. Az NB-302 vizsgálat részét képezte egy intenzívebb viselkedésmódosító program, míg az NB-303 vizsgálat elsődleges végpontját a 28. héten értékelték, hogy lehetőség legyen a különböző adagokra történő újrarandomizálásra a vizsgálat későbbi részében. Az NB-304 vizsgálatot olyan vizsgálati alanyok bevonásával végezték, akik túlsúlyosak vagy elhízottak voltak, és 2-es típusú diabetes mellitusuk volt.

A kiindulási értékhez képest legalább 5%-os vagy 10%-os testtömegcsökkenést elérő vizsgálati alanyok százalékos aránya mind a négy III. fázisú obesitas vizsgálatban magasabb volt a naltrexon/bupropion kombinációval végzett kezelés mellett, mint placebo alkalmazása mellett (3. táblázat).

### 3. táblázat

Azon vizsgálati alanyok százalékos (%) aránya, akik legalább 5%-os vagy 10%-os testtömegcsökkenést értek el a kiindulástól az 56. hétre a III. fázisú NB-301, NB-302 és NB-304 vizsgálatban, illetve a kiindulástól a 28. hétre a III. fázisú NB-303 vizsgálatban

	56. heti adatok						28. heti adatok	
	NB-301		NB-302		NB-304		NB-303	
	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO
<b>Randomizált populáció<sup>+</sup></b>								
N	583	581	591	202	335	170	1001	495
≥5%-os testsúlycsökkenés	31*	12	46**	34	28*	14	42*	14
≥10%-os testsúlycsökkenés	17*	5	30*	17	13**	5	22*	6
<b>A kezelést befejezők<sup>++</sup></b>								
N	296	290	301	106	175	100	619	319
≥5%-os testsúlycsökkenés	62	23	80	60	53	24	69	22
≥10%-os testsúlycsökkenés	34	11	55	30	26	8	36	9

<sup>+</sup> A hiányzó adat kiindulási értékkel történő helyettesítésén (BOCF) alapul.

<sup>++</sup> Azok a vizsgálati alanyok, akiknél rendelkezésre áll egy kiindulási, valamint egy kiindulás utáni testtömegmérés, és akik befejezték az 56 hetes (NB-301, NB-302 és NB-304 vizsgálat) vagy 28 hetes (NB-303) kezelést.

\* Különbség a placebohoz képest,  $p < 0,001$

\*\* Különbség a placebohoz képest,  $p < 0,01$

Az NB-301, NB-302 és NB-303 vizsgálatot elhízott vagy túlsúlyos, vagy társbetegségekkel rendelkező elhízott vizsgálati alanyok bevonásával végezték. Az NB-302 vizsgálat részét képezte egy intenzívebb viselkedésmódosító program, míg az NB-303 vizsgálat elsődleges végpontját a 28. héten értékelték, hogy lehetőség legyen a különböző adagokra történő újrandomizálásra a vizsgálat későbbi részében. Az NB-304 vizsgálatot olyan vizsgálati alanyok bevonásával végezték, akik túlsúlyosak vagy elhízottak voltak, és 2-es típusú diabetes mellitusuk volt.

Azon vizsgálati alanyok közül, akiknél a III. fázisú klinikai vizsgálatokban rendelkezésre álltak mért adatok a 16. héten, a naltrexon/bupropion kombináció alkalmazására randomizáltak 50,8%-ánál csökkent legalább 5%-ot a kiindulási testtömeg, szemben a placeboval kezelt vizsgálati alanyok 19,3%-os arányával (16. heti reszponderek). Egy év elteltével azoknál a 16. heti reszpondereknél, akik naltrexon/bupropion kombinációt kaptak, 11,3% volt az átlagos testtömegcsökkenés (az LOCF módszerrel meghatározva), és 55%-uknál következett be legalább 10%-os testtömegcsökkenés. Ezen kívül azoknál a 16. heti reszpondereknél, akik naltrexon/bupropion kombinációt kaptak, nagyobb arányban maradtak bent a vizsgálatban, 87%-uk fejezte be az 1 éves kezelést. A legalább 5%-os testtömegcsökkenési küszöbnek a 16. héten 86,4%-os pozitív prediktív értéke és 84,8%-os negatív prediktív értéke volt annak meghatározásában, hogy egy naltrexon/bupropion kombinációval kezelt vizsgálati alanyánál bekövetkezik-e legalább 5%-os testtömegcsökkenés az 56. hétre. Azoknál a betegeknek, akiknél nem teljesült a korai válasz feltétele, nem észleltek több problémát a tolerálhatóság vagy biztonságosság tekintetében, mint azoknál a betegeknek, akiknél kedvező korai válasz volt tapasztalható.

#### *A cardiovascularis és metabolikus paraméterekre gyakorolt hatások*

A naltrexon/bupropion kombinációval kezelt vizsgálati alanyoknál az összes III. fázisú vizsgálatban javulást figyeltek meg a placeboval kezeltkéhez képest a derékkörfogatban (köztük a 2-es típusú diabetesben szenvedőknél is), a triglyceridszintben, a HDL-C-szintben, valamint az LDL-C/HDL-arányban (lásd 4. táblázat). A triglyceridszintben, a HDL-C-szintben, valamint az LDL-C/HDL-arányban bekövetkező javulást a dyslipidaemia elleni kezeléstől függetlenül megfigyelték azoknál a naltrexon/bupropion kombinációval kezelt vizsgálati alanyoknál, akiknél a vizsgálat megkezdésekor dyslipidaemiát diagnosztizáltak. Az átlagos vérnyomásban bekövetkezett

változásokat a 4.4 pont ismerteti. Ezen kívül azoknál a vizsgálati alanyoknál, akiknek nem volt 2-es típusú diabetesük, csökkent az éhomi inzulinszint és az inzulin-rezisztenciát mutató HOMA-IR -szint a naltrexon/bupropion kombinációval kezelt vizsgálati alanyok esetében.

*A glykaemiás kontrollra gyakorolt hatások elhízott, 2-es típusú diabetesben szenvedő vizsgálati alanyoknál*

2-es típusú diabetesben szenvedő vizsgálati alanyoknál végzett 56 hetes kezelést követően (NB-304) a naltrexon/bupropion kombinációval kezelteknél javulás mutatkozott a glykaemiás kontrollt jelző paraméterekben a placebóval kezeltekhez képest (4. táblázat). A kiindulási utáni első mérés alkalmával nagyobb mértékű javulást észleltek a HbA1c-értékben a placebóval kezeltekhez képest (16. hét,  $p < 0,001$ ). A kiindulástól az 56. hétre bekövetkezett átlagos HbA1c-változás  $-0,63\%$  volt a naltrexon/bupropion kombinációval kezelteknél, szemben a placebót kapó vizsgálati alanyok  $-0,14\%$ -os értékével ( $p < 0,001$ ). A  $8\%$  ( $64 \text{ mmol/mol}$ ) feletti kiindulási HbA1c-értékkel rendelkező vizsgálati alanyoknál a HbA1c-változás a végpontban  $-1,1\%$  volt a naltrexon/bupropion esetében, szemben a placebo mellett tapasztalt  $-0,5\%$ -os értékkel. A naltrexon/bupropion kombinációval kezelteknél javulást figyeltek meg az éhomi glükózsztintben, az éhomi inzulinsztintben, a HOMA-IR-sztintben, valamint az antidiabetikus mentő gyógyszert igénylő vizsgálati alanyok százalékos arányában a placebóval kezeltekhez képest.

4. táblázat

A cardiovascularis és metabolikus paraméterekben bekövetkező változás a kiindulástól az 56. hétre a III. fázisú NB-301, NB-302 és NB-304 vizsgálatban, illetve a kiindulástól a 28. hétre a III. fázisú NB-303 vizsgálatban

	56. heti adatok						28. heti adatok	
	NB-301		NB-302		NB-304		NB-303	
	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO
<b>Teljes elemzési csoport<sup>+</sup></b>								
N	471	511	482	193	265	159	825	456
Derék-körfogat, cm	-6,2*	-2,5	-10,0*	-6,8	-5,0*	-2,9	-6,2*	-2,7
Triglycerid, %-os változás	-12,7*	-3,1	-16,6*	-8,5	-11,2*	-0,8	-7,3*	-1,4
HDL-C, mg/dl	3,4*	-0,1	4,1*	0,9	3,0*	-0,3	1,2*	-1,4
LDL-C/HDL-C arány	-0,21*	-0,05	-0,05*	0,12	-0,15*	0,04	-0,15*	0,07
HbA1c, %	Nem értelmezhető				-0,6*	-0,1	Nem értelmezhető	
Éhomi glükózsztint, mg/dl	-3,2*	-1,3	-2,4	-1,1	-11,9	-4,0	-2,1	-1,7
Éhomi inzulinsztint, %-os változás	-17,1*	-4,6	-28,0*	-15,5	-13,5	-10,4	-14,1*	-0,5
HOMA-IR, %-os változás	-20,2*	-5,9	-29,9*	-16,6	-20,6	-14,7	-16,4*	-4,2

+ A hiányzó adatok gyógyszerzedés alatti utolsó mért értékkel történő helyettesítésén alapul.

\* P-érték  $< 0,05$  (névleges értékek) a placebo-csoporthoz képest.

Az NB-301, NB-302 és NB-303 vizsgálatot elhízott vagy túlsúlyos vagy társbetegségekkel rendelkező elhízott vizsgálati alanyok bevonásával végezték. Az NB-302 vizsgálat részét képezte egy intenzívebb viselkedésmódosító program, míg az NB-303 vizsgálat elsődleges végpontját a 28. héten értékelték, hogy lehetőség legyen a különböző adagokra történő újrarandomizálásra a vizsgálat későbbi részében. Az NB-304 vizsgálatot olyan vizsgálati alanyok bevonásával végezték, akik túlsúlyosak vagy elhízottak voltak, és 2-es típusú diabetes mellitusuk volt.

### *A testösszetételre gyakorolt hatás*

A vizsgálati alanyok egy alcsoportjánál mérték a testösszetételt kettős energiájú röntgenfoton abszorpciometriával (DEXA) (naltrexon/bupropion = 79 vizsgálati alany és placebo = 45 vizsgálati alany), valamint sokszeletes számítógépes tomográfiával (CT) (naltrexon/bupropion = 34 vizsgálati alany és placebo = 24 vizsgálati alany). A DEXA-vizsgálat azt mutatta, hogy a naltrexon/bupropion kombinációval végzett kezelés a visceralis zsírszövet nagyobb mértékű csökkenésével jár a kiindulási értékhez képest, mint a placebo alkalmazása. Amint az várható volt, a naltrexon/bupropion kombinációval kezelt vizsgálati alanyoknál nagyobb volt a kiinduláshoz képest bekövetkezett átlagos növekedés a teljes test zsírszövetes tömegének százalékos értékében. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a teljes testtömegcsökkenés nagyrészt a zsírszövet csökkenésének volt tulajdonítható, a visceralis zsírszövetet is beleértve.

### Gyermekek

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál halasztást engedélyez a Mysimba vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően obesitasban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk). A naltrexon/bupropion gyermekeknél és serdülőknél nem alkalmazható.

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

Egy egészséges egyének bevonásával, egyszeri dózis alkalmazásával végzett relatív biohasznosulási vizsgálat eredményei azt igazolták, hogy a naltrexon/bupropion tabletta a dózusra történő korrigálás után az  $AUC_{0-\infty}$  átlagos aránya és 90%-os konfidencia-intervallumok alapján bioekvivalens az önmagában alkalmazott, azonnali hatóanyagleadású (immediate release – IR) naltrexonnal, illetve bupropion retard tablettával.

### Felszívódás:

A naltrexon/bupropion tabletta egészséges vizsgálati alanyoknak történt *per os* beadását követően a naltrexon csúcskoncentrációja körülbelül 2 órával, míg a bupropion csúcskoncentrációja 3 órával a naltrexon/bupropion beadása után jelentkezett. Kombinációban történő adásuk esetén volt különbség a biohasznosulásban a naltrexon, illetve a bupropion AUC-értéke alapján mérve a hatóanyagok önmagukban történő alkalmazásához képest. Tekintve azonban, hogy a naltrexon/bupropion esetében a gyógyszer felszabadulása hosszan tartó, a naltrexon  $C_{max}$  értéke kifejezetten alacsonyabb volt, mint az önmagában alkalmazott 50 mg-os, azonnali hatóanyagleadású naltrexon-hidroklorid esetében (a dózusra történt korrigálás után körülbelül 2-szerese). A naltrexon/bupropion kombinációból (180 mg bupropion-hidroklorid) származó bupropion  $C_{max}$ -értéke egyenértékű volt a bupropion retard tabletta (150 mg bupropion hidroklorid) alkalmazása után észlelt  $C_{max}$ -értékkel, ami azt jelzi, hogy a naltrexon/bupropion kombinációval (360 mg bupropion-hidroklorid/nap) elért  $C_{max}$  hasonló a forgalomban lévő, önmagában alkalmazott bupropion retard tablettával (300 mg bupropion-hidroklorid /nap) elért értékhez.

A naltrexon és a bupropion jól felszívódik a gastrointestinalis traktusból (több mint 90%-ban felszívódik), ugyanakkor a naltrexon jelentős mértékű *first pass* effektuson megy keresztül, ami korlátozza a szisztémás biohasznosulást, így a szisztémás keringést intakt állapotban csak az adag 5-6%-a éri el.

### *Étkezés hatása:*

Amikor a naltrexon/bupropion kombinációt magas zsírtartalmú étellel együtt adták, a naltrexon esetében az AUC-érték 2,1-szeresére, a  $C_{max}$ -érték pedig 3,7-szeresére emelkedett, míg bupropion esetében az AUC-érték 1,4-szeresére, a  $C_{max}$ -érték pedig 1,8-szeresére emelkedett. Dinamikus egyensúlyi állapotban az étkezés hatására a naltrexon esetében az AUC-érték 1,7-szeresére és a  $C_{max}$ -érték 1,9-szeresére, bupropion esetében pedig az AUC-érték 1,1-szeresére és a  $C_{max}$ -érték 1,3-szeresére emelkedett. Az éhgyomorral, illetve különféle étkezések közben történt alkalmazással is van klinikai tapasztalat, ami a naltrexon/bupropion kombináció étkezés közbeni alkalmazását támasztja alá.

### Eloszlás:

A naltrexon/bupropion kombináció formájában *per os* adott naltrexon és bupropion átlagos eloszlási térfogata dinamikus egyensúlyi állapotban ( $V_{ss}/F$ ) 5697 liter volt a naltrexon és 880 liter a bupropion esetében.

A plazmafehérjékhez való kötődés nem nagymértékű a naltrexon (21%), illetve a bupropion (84%) esetében, ami azt mutatja, hogy a leszorítás útján bekövetkező gyógyszerkölcsonhatások esélye kicsi.

### Biotranszformáció és elimináció:

A naltrexon/bupropion tabletta egyszeri, *per os* alkalmazását követően a naltrexon átlagos eliminációs felezési ideje ( $T_{1/2}$ ) körülbelül 5 óra, a bupropioné pedig 21 óra volt.

### Naltrexon

A naltrexon fő metabolitja a 6-béta-naltrexol. Bár kevésbé erős hatású, mint a naltrexon, a 6-béta-naltrexol lassabban eliminálódik, ezáltal sokkal nagyobb koncentrációkban található meg a keringésben, mint a naltrexon. A naltrexont és a 6-béta-naltrexolt nem metabolizálják a citokróm P450 enzimek, és *in vitro* vizsgálatok azt mutatják, hogy nem képes fontos izoenzimeket gátolni vagy indukálni. A naltrexont elsősorban 6-béta-naltrexollá metabolizálják a dihidrodiol-dehidrogenázok (DD1, DD2 és DD4).

Az egyéb főbb metabolikus utak közé tartozik a 2-hidroxi-3-O-metil-naltrexon és a 2-hidroxi-3-O-metil-6-béta-naltrexol metabolitok képződése, amit vélhetően a katekol-O-metil-transzferázok (COMT) mediálnak, valamint a glükuronidáció, amit vélhetően az UGT1A1 és UGT2B7 mediál.

A naltrexon és metabolitjai főként a veséken keresztül választódnak ki (az adag 37-60%-a). A naltrexon *per os* beadását követően a renalis excretio származtatott értéke a plazmakötődésre végzett korrekció után 89 ml/perc. A fő eliminációs anyagcsereútéért felelős enzim nem ismert. A széklettel történő kiválasztódás kisebb jelentőségű eliminációs út.

### Bupropion

A bupropion nagymértékben metabolizálódik, háromféle aktív metabolittá: hidroxibupropion, treohidrobupropion és eritrohidrobupropion. A metabolitoknak hosszabb az eliminációs felezési idejük, mint a bupropioné, és nagyobb mértékben akkumulálódnak. *In vitro* adatok arra utalnak, hogy a hidroxibupropion képződésében szerepet játszó fő izoenzim a CYP2B6, míg a CYP1A2, 2A6, 2C9, 3A4 és 2E1 kevésbé játszik szerepet. Arról számoltak be az irodalomban, hogy ezzel szemben a treohidrobupropion képződését 11-béta-hidroxiszteroid-dehidrogenáz 1 mediálja. Az eritrohidrobupropion képződésében szerepet játszó metabolikus út nem ismert.

A bupropion és metabolitjai gátolják a CYP2D6-ot. A hidroxibupropion plazmafehérje-kötődése hasonló a bupropionéhoz (84%), míg a másik két metabolité kb. fele ennyi.

Emberben 200 mg  $^{14}\text{C}$ -bupropion-hidroklorid *per os* beadása után a radioaktív adag 87%-át nyerték vissza a vizeletből, és 10%-át a székletből. A bupropion orális dózisének változatlan formában ürülő frakciója 0,5% volt, ami összhangban van a bupropion nagyfokú metabolizálódásával.

### Akkumuláció:

A naltrexon/bupropion kombináció napi kétszeri alkalmazását követően a naltrexon nem akkumulálódik, míg a béta-naltrexol idővel akkumulálódik. Felezési ideje alapján a 6-béta-naltrexol becslések szerint körülbelül 3 nap alatt éri el dinamikus egyensúlyi koncentrációját. A bupropion metabolitjai (és kisebb mértékben a nem metabolizált bupropion) akkumulálódnak, és dinamikus egyensúlyi koncentrációjukat körülbelül egy hét alatt érik el. A naltrexon/bupropion retard tabletta AUC-, illetve  $C_{max}$ -értékét az egyedüli szerként, ismételt adagokban alkalmazott (vagyis dinamikus egyensúlyi állapotú) bupropion retard tablettáéval vagy azonnali hatóanyagleadású naltrexonéval összehasonlító vizsgálatokat nem végeztek.

## Különleges populációk

*Nem és rassz:* A naltrexon/bupropion adatainak összevont elemzése a bupropion, illetve a naltrexon farmakokinetikai paramétereit tekintetében nem mutatott a nemmel vagy a rasszal összefüggő számottevő különbségeket. Alaposabb vizsgálatot ugyanakkor csak a fehér bőrű és fekete bőrű vizsgálati alanyok esetében végeztek. A nem vagy a rassz alapján nem szükséges az adag módosítása.

*Idősek:* A naltrexon/bupropion farmakokinetikáját idős populációban nem vizsgálták. Mivel a naltrexon és a bupropion anyagcseretermékei kiválasztódnak a vizeletbe, és idősebbeknél nagyobb a beszűkült veseműködés valószínűsége, körültekintően kell eljárni a dózis kiválasztása során, és indokolt lehet a veseműködés ellenőrzése. A naltrexon/bupropion alkalmazása nem ajánlott 75 éven felüli betegek számára.

*Dohányosok:* A naltrexon/bupropion adatainak összevont elemzése dohányosok esetében nem mutatott számottevő különbségeket a bupropion, illetve a naltrexone plazmakoncentrációiban a nemdohányzókéhoz képest. A cigarettázásnak a bupropion farmakokinetikájára gyakorolt hatásait 34, egészséges férfi és női önkéntes bevonásával vizsgálták; 17-en idült dohányosok, míg 17-en nemdohányzók voltak. Bupropion-hidroklorid 150 mg-os adagjának *per os* beadása után nem volt statisztikailag szignifikáns különbség a dohányosok és a nemdohányzók között a bupropion, illetve aktív metabolitjainak  $C_{max}$ -értékében, felezési idejében,  $T_{max}$ -értékében, AUC-értékében vagy clearance-ében.

*Májkárosodás:* Májkárosodásban szenvedő betegek esetében nem állnak rendelkezésre a naltrexon/bupropion alkalmazására vonatkozó farmakokinetikai adatok. A szakirodalomban publikált információk, valamint az egyes összetevők rendelkezésre álló kísérőiratai alapján közepes-súlyos májkárosodást mutató, cirrhosisban szenvedő vizsgálati alanyoknál jelentősen magasabb a bupropion és metabolitjainak szisztémás expozíciója (két-háromszoros), valamint a naltrexon és metabolitjainak expozíciója (akár 10-szeres). A naltrexon/bupropion ellenjavallt súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetében, és nem javasolt enyhe-középsúlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél.

*Vesekárosodás:* Enyhe, közepes és súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegek esetében egy egyszeri adagolású farmakokinetikai vizsgálatot végeztek a naltrexon/bupropion kombinációval, normális veseműködésű alanyokkal összehasonlítva. Ennek a vizsgálatnak az eredményei azt mutatták, hogy a görbe alatti terület (AUC) a naltrexon és metabolitjai plazmaszintje esetén, valamint a bupropion és metabolitjai plazmaszintje esetén kevesebb mint kétszeresére nőtt a közepes és súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél, és ennél kisebb mértékű emelkedést figyeltek meg az enyhe fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél. Ezen eredmények alapján az enyhe fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem javasolt a dózis módosítása. közepes vagy súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél csökkenteni kell a naltrexon/bupropion javasolt maximális napi adagját (lásd 4.2 pont). A naltrexon/bupropion ellenjavallt végstádiumú veseelégtelenségben (lásd 4.3 pont).

### **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

A kombinációban adott bupropion és naltrexon hatásait állatkísérletekben nem vizsgálták.

Az egyes összetevőkre vonatkozó hagyományos – biztonságossági, farmakológiai, ismételt dózistoxicitási, genotoxicitási és karcinogenitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Nem-klinikai vizsgálatok során csak a maximális humán expozíciót jóval meghaladónak ítélt expozíció mellett figyeltek meg hatásokat, melyeknek a klinikai alkalmazás szempontjából csekély a jelentőségük. Néhány jel ugyanakkor arra utal, hogy az adag növekedésével hepatotoxicitás lép fel, mivel emberben a májenzimek reverzibilis megemelkedését tapasztalták terápiás és a terápiásnál magasabb dózisok alkalmazása mellett (lásd 4.4 és 4.8 pont). Bupropion alkalmazása mellett májváltozásokat tapasztaltak állatkísérletekben, de ezek májenzim-induktor hatást tükröznek. Emberben az ajánlott adagokban alkalmazva a bupropion nem indukálja saját metabolizmusát. Ez arra

enged következtetni, hogy laboratóriumi állatokban a májműködéssel kapcsolatos leletek csak korlátozott jelentőséggel bírnak a bupropion értékelése és kockázati felmérése szempontjából.

#### Reproduktív toxicitás:

A naltrexon (napi 100 mg/ttkg adagban, ami mg/m<sup>2</sup> alapon számolva a naltrexon/bupropion készítményben lévő naltrexon-dózis kb. 30-szorosának felel meg) patkányoknál jelentős mértékben növelte az álerhességek számát. A párosított nőstény patkányokban a vemhességi ráta is csökkent. Ezen a dózisszinten nem volt észlelhető a hím állatok fertilitására gyakorolt hatás. E megfigyelések relevanciája a humán fertilitás szempontjából nem ismert.

A naltrexon embriocid hatásának bizonyult patkányoknál a gesztáció előtt és a gesztáció alatt mindvégig napi 100 mg/ttkg adagban (a naltrexon/bupropion dózis 30-szorosa), valamint nyulaknál napi 60 mg/ttkg adagban (a naltrexon/bupropion dózis 36-szorosa) alkalmazva.

A patkányoknál, bupropion napi 300 mg/ttkg-ig terjedő adagjainak alkalmazásával, illetve a naltrexon/bupropion készítményből származó adag 8-szorosának megfelelő bupropion-adaggal végzett fertilitási vizsgálat során nem mutatkozott csökkent fertilitásra utaló jel.

#### Genotoxicitás:

A naltrexon a következő *in vitro* genotoxicitási vizsgálatokban negatívnak bizonyult: bakteriális reverz mutációs vizsgálat (Ames-teszt), öröklődő transzlokációs vizsgálat, kínai hörcsög ovarium sejteken a testvérkromatid-csere vizsgálata, valamint az egér lymphoma génmutációs vizsgálat. A naltrexon egy *in vivo* egér micronucleus vizsgálatban is negatív volt. A naltrexon pozitívnak bizonyult viszont a következő vizsgálatokban: drosophilában recesszív letális mutációk gyakoriságának vizsgálata, nem specifikus DNS-károsodás *E. coli*-val és WI-38 sejtekkel végzett repair tesztekben, valamint a metilált hisztidin-reziduumok vizsgálata a vizeletben. E bizonytalan eredmények klinikai jelentősége nem ismert.

A genotoxicitási adatok azt mutatják, hogy a bupropion gyenge mutagén baktériumokban, de nem mutagén emlősökben, és ezért nem sorolható a humán genotoxikus szerek közé. Egereken és patkányokon végzett vizsgálatok megerősítették, hogy a bupropion ezekben a fajokban nem karcinogén.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

#### Tablettamag:

Ciszteín-hidroklorid  
Mikrokristályos cellulóz  
Hidroxipropilcellulóz  
Magnézium-sztearát  
Vízmentes laktóz  
Laktóz-monohidrát  
„A” típusú kroszpovidon  
Indigókármin alumínium lakk (E132)  
Hipromellóz  
Dinátrium-EDTA  
Kolloid, szilícium-dioxid

#### Filmbevonat:

Polivinil-alkohol  
Titán-dioxid (E171)  
Makrogol 3350  
Talkum  
Indigókármin alumínium lakk (E132)

## **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

## **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

30 hónap

## **6.4 Különleges tárolási előírások**

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

## **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

PVC/PCTFE/PVC/alumínium buborékcsoomagolás.

Kiszerelés: 28, 112 db tabletta.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

## **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

Nincsenek különleges előírások.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

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

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/14/988/001-002

## **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 26 Március 2015

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.



## **II. MELLÉKLET**

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT  
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS  
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB  
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER  
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA  
VONATKOZÓAN**

## **A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

MIAS Pharma Ltd  
Suite 2 Stafford House, Strand Road, Portmarnock, Co. Dublin,  
Írország

## **B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

## **C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

### **• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja köteles az erre a termékre vonatkozó első időszakos gyógyszerbiztonsági jelentést az engedélyezést követő 6 hónapon belül benyújtani. Ezt követően a forgalomba hozatali engedély jogosultja az erre a termékre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista) szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

## **D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

### **• Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

Ha az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés és a frissített kockázatkezelési terv benyújtásának időpontja egybeesik, azokat egyidőben be lehet nyújtani.

### **• Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának biztosítania kell, hogy mindegyik tagállamban, amelyben a Mysimba-t forgalmazzák, minden olyan egészségügyi szakember megkapjon egy gyógyszerrendelési útmutatót, aki a Mysimba-t várhatóan rendelni fogja. A Mysimba forgalomba hozatala előtt a forgalomba hozatali engedély jogosultjának mindegyik tagállamban egyetértésre kell jutnia a nemzeti illetékes hatósággal a gyógyszerrendelési útmutató tartalmát és formátumát illetően.

A gyógyszerrendelési útmutatónak tartalmaznia kell a következő elemeket:

- emlékeztetőt a javallatra, valamint a kezelés abbahagyásának szükségességét, amennyiben probléma merül fel a folyamatban lévő kezelés biztonságosságát vagy tolerálhatóságát illetően, vagy ha 16 hét elteltével kevesebb mint 5%-kal csökkent a a beteg kiindulási testtömege;
- emlékeztetőt a az ellenjavallatokra, a figyelmeztetésekre és óvintézkedésekre, valamint – a kezelésre megfelelő betegek kiválasztásának biztosítása érdekében – azokra a betegjellemzőkre, amelyek fennállása esetén a betegnél nagyobb kockázattal alakulnak ki a Mysimba mellékhatásai.

- **Forgalomba hozatalt követő intézkedések teljesítésére vonatkozó speciális kötelezettség**

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

<b>Leírás</b>	<b>Lejárat napja</b>
<p><i>Forgalomba hozatalt követő biztonságossági vizsgálat:</i></p> <p>A forgalomba hozatali engedély jogosultjának el kell végeznie egy multicentrikus, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos, IV. fázisú vizsgálatot a retard naltrexon/retard bupropion kombináció major cardiovascularis eseményekre (MACE) gyakorolt hatásainak túlsúlyos és elhízott betegek esetében történő értékelésére, és be kell nyújtania ennek eredményeit. A vizsgálatot rendszeresen ellenőriznie kell az Adatfigyelő Bizottságnak (Data Monitoring Committee, DMC). A vizsgálati tervről - beleértve a DMC alapszabályának fő szempontjait – egyetértésre kell jutni a vizsgálat megkezdése előtt.</p>	<p>A végső vizsgálati jelentés benyújtásának határideje: 2022. március 31.</p> <p>A vizsgálati terv benyújtásának határideje: 2015. március 31.</p>

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**

## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

### **KÜLSŐ DOBOZ**

#### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Mysimba 8 mg/90 mg retard tableta  
naltrexon-hidroklorid/bupropion-hidroklorid

#### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

Tablettánként 8 mg naltrexon-hidrokloridot tartalmaz, ami 7,2 mg naltrexonnak felel meg, valamint 90 mg bupropion-hidrokloridot, amely 78 mg bupropionnak felel meg.

#### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Laktózt tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

#### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

112 db retard tableta  
28 db retard tableta

#### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazás.  
Ne vágja el, ne rágja össze, és ne törje össze.

#### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

#### **8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

#### **9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

mysimba  
8 mg/90 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC:  
SN:  
NN:

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Mysimba 8 mg/90 mg retard tableta  
naltrexon-hidroklorid/bupropion-hidroklorid

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Orexigen

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**



## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

### Mysimba 8 mg/90 mg retard tabletta naltrexon-hidroklorid/bupropion-hidroklorid

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

**Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Mysimba és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Mysimba szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Mysimba-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Mysimba-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### 1. Milyen típusú gyógyszer a Mysimba és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Mysimba kétféle hatóanyagot tartalmaz: naltrexon-hidrokloridot és bupropion-hidrokloridot. Elhízott vagy túlsúlyos felnőtteknél, csökkentett kalóriatartalmú étrend és testmozgás kiegészítéseként, a testtömeg csökkentésére alkalmazzák. Ez a gyógyszer az agynak azon területeire hat, amelyek a táplálékfelvétel és az energiaellátás szabályozásában játszanak szerepet.

18 év feletti felnőtteknél az elhízás meghatározás szerint 30-as vagy nagyobb testtömegindexet jelent, míg túlsúlyról 18 év feletti felnőtteknél 27-es vagy nagyobb, de 30-asnál kisebb testtömegindex esetén beszélhetünk. A testtömegindex kiszámítása úgy történik, hogy a mért testtömeget (kg) el kell osztani a mért testmagasság négyzetével (m<sup>2</sup>).

A Mysimba alkalmazását olyan betegeknél engedélyezték, akiknek a kezdő testtömegindexük 30-as vagy nagyobb, valamint 27 és 30 közötti testtömegindexű betegeknek is adható, amennyiben a testtömegeből adódó további kórállapotok állnak fenn, például beállított magas vérnyomás (hipertónia), 2-es típusú cukorbetegség vagy a vérszírok (lipidek) magas szintje a vérben.

A Mysimba-kezelést 16 hét elteltével leállíthatja a kezelőorvosa, ha nem csökkent legalább 5%-kal az Ön kiindulási testtömege. Kezelőorvosa akkor is ajánlhatja Önnek a kezelés befejezését, ha vérnyomás-emelkedéssel, vagy a gyógyszer biztonságosságával vagy tolerálhatóságával kapcsolatos egyéb probléma merül fel.

## 2. Tudnivalók a Mysimba szedése előtt

### Ne szedje a Mysimba-t:

- ha allergiás a naltrexonra, a bupropionra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére;
- ha kórosan magas vérnyomása (hipertónia) van, amely gyógyszerekkel nincs megfelelően beállítva;
- ha olyan állapot áll fenn Önnél, amely görcsrohamokat okoz, vagy ha kórelőzményében görcsrohamok szerepelnek;
- ha agydaganata van;
- ha általában nagy mennyiségű alkoholt fogyaszt, mostanában hagyta abba az alkoholfogyasztást, vagy a Mysimba szedése alatti időszakban szeretne leszokni;
- ha a közelmúltban abbahagyta nyugtatók vagy szorongás kezelésére szolgáló gyógyszerek szedését (különösen benzodiazepinek esetében), vagy ha a Mysimba szedésének időszakában tervezi ezeket abbahagyni;
- ha bipoláris betegségben (szélsőséges hangulatingadozások) szenved;
- ha bármilyen egyéb, bupropion vagy naltrexon tartalmú gyógyszereket szed;
- ha táplálkozási zavar áll fenn Önnél, vagy állt fenn korábban (például farkaséhség [bulimia] vagy ideges étvágytalanság [anorexia nervóza]);
- ha jelenleg hosszú távú opiát vagy opiát-agonista (például metadon) iránti függőségben szenved, vagy ha hirtelen (egy csapásra) abbahagyja ezek alkalmazását;
- ha úgynevezett monoamin-oxidáz gátló (MAOI) típusú gyógyszereket szed depresszió vagy Parkinson-kór kezelésére, vagy ilyen gyógyszereket szedett az elmúlt 14 napban;
- ha súlyos májbetegsége van;
- ha végstádiumú vesebetegsége van.

### Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Mysimba szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Ez azért fontos, mert bizonyos kórállapotok növelik a mellékhatások jelentkezésének valószínűségét (lásd még 4. pont).

**Ha depressziós, öngyilkosságon gondolkodik vagy kórelőzményében öngyilkossági kísérlet vagy bármilyen egyéb mentális egészségügyi probléma szerepel, akkor a gyógyszer szedése előtt tájékoztatnia kell erről kezelőorvosát.**

### Görcsrohamok

A Mysimba-ról bebizonyosodott, hogy 1000 beteg közül legfeljebb 1 betegnél görcsrohamot idéz elő (lásd még 4. pont). A gyógyszer szedése előtt tájékoztatnia kell kezelőorvosát:

- ha érte már súlyos fejsérülés vagy fejtrauma;
- ha rendszeresen alkoholt fogyaszt (lásd „A Mysimba együttes alkalmazása alkohollal”)
- ha rendszeresen szed alvást segítő gyógyszereket (szedatívumokat);
- ha jelenleg kokainnal vagy egyéb stimuláló készítménnyel szemben függőség vagy hozzászokás áll fenn Önnél;
- amennyiben cukorbetegségben szenved, és ezt inzulinnal vagy szájon át szedhető gyógyszerekkel kezelik, amelyek alacsony vércukorszintet idézhetnek elő (hipoglikémia); vagy
- ha olyan gyógyszereket szed, amelyek növelhetik a görcsrohamok kockázatát (lásd „Egyéb gyógyszerek és a Mysimba”).

Ha görcsrohamra van, abba kell hagynia a Mysimba szedését, és azonnal beszélnie kell kezelőorvosával.

Abba kell hagynia a Mysimba szedését, és azonnal beszélnie kell kezelőorvosával, ha **allergiás reakció** bármely tünetét, például a torok, nyelv, ajkak vagy arc duzzanatát, nyelési nehézséget, szédülést, lázat, bőrkiütést, ízületi vagy izomfájdalmat, viszketést vagy csalánkiütést észlel a gyógyszer bevitelét követően (lásd még 4. pont).

### **Különösen fontos, hogy beszéljen kezelőorvosával:**

- ha a Mysimba szedése előtt **magas vérnyomása** van, mert ez rosszabbodhat. A Mysimba szedésének megkezdése előtt, valamint a szedése alatt ellenőrizni fogják vérnyomását és szívverését. Ha jelentős mértékben emelkedik a vérnyomása vagy gyorsul a szívverése, akkor előfordulhat, hogy abba kell hagynia a Mysimba szedését;
- ha kezeletlen **koszorúér-betegsége** van (olyan szívbetegség, amelyet a szív ereiben fennálló elégtelen véráramlás okoz) például anginás tünetekkel (mellkasi fájdalom jellemzi), vagy ha a közelmúltban szívrohama volt;
- ha az agyi véráramlást befolyásoló betegsége (**cerebrovaszkuláris betegség**) van vagy volt korábban;
- ha a Mysimba szedésének megkezdése előtt bármilyen **májbetegsége** van;
- ha a Mysimba szedésének megkezdése előtt bármilyen **vesebetegsége** van;
- ha kórelőzményében **mánia** szerepel (emelkedett hangulat vagy túlzott izgatottság, ami furcsa viselkedést okoz).

### **Idős betegek**

Amennyiben Ön 65 éves vagy idősebb, legyen óvatos a Mysimba szedésekor. A Mysimba 75 év feletti számára nem ajánlott.

### **Gyermekek és serdülők**

18 év alatti gyermekek és serdülők esetében nem végeztek vizsgálatokat. Ezért a Mysimba 18 év alatti gyermekek és serdülők esetében nem alkalmazható.

### **Egyéb gyógyszerek és a Mysimba**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

### **Ne szedje a Mysimba-t a következőkkel:**

- **Monoamin-oxidáz gátlók** (depresszió vagy Parkinson-kór kezelésére szolgáló gyógyszerek), mint például fenelzin, szelegilin vagy razalgin. A Mysimba szedésének megkezdése előtt legalább 14 nappal abba kell hagynia ezen gyógyszerek szedését (lásd „Ne szedje a Mysimba-t”).
- **Opiátok és opiát tartalmú gyógyszerek**, például köhögés és megfázás kezelésére szolgáló gyógyszerek (például dextrometorfánt vagy kodeint tartalmazó keverékek), opiát-függőség kezelésére szolgáló gyógyszerek (például metadon), fájdalomcsillapítók (például morfin és kodein), hasmenés elleni szerek (például peregorik). A Mysimba szedésének megkezdése előtt legalább 7-10 nappal abba kell hagynia bármilyen opiát típusú gyógyszer szedését. Kezelőorvosa vérvizsgálatot végeztethet, hogy meggyőződjön arról, hogy ezek a gyógyszerek a kezelés megkezdése előtt kiürültek a szervezetéből. A naltrexon gátolja az opiátok hatásait, és amennyiben Ön opiátokat vesz be nagyobb adagban, a naltrexon ezen hatásainak megszüntetésére, akkor heveny opiátmérgezés léphet fel, ami életveszélyes lehet. Miután befejezte a Mysimba-kezelést, érzékenyebb lehet az opiátok alacsonyabb adagjaival szemben (lásd „Ne szedje a Mysimba-t”).

### **Tájékoztassa kezelőorvosát, amennyiben a következő gyógyszerek bármelyikét szedi, mert ebben az esetben kezelőorvosa szorosan ellenőrzi majd Önnél a mellékhatások esetleges kialakulását:**

- Olyan gyógyszerek, amelyek önmagukban, vagy naltrexon/bupropion kombinációval együtt alkalmazva fokozzák a **görcsrohamok kockázatát**, például:
  - depresszió és egyéb mentális egészségügyi problémák kezelésére szolgáló gyógyszerek;
  - szteroidok (kivéve a szem- és bőrbetegségek kezelésére szolgáló cseppet, krémet vagy oldatot, illetve a légzési problémák, például az asztma kezelésére szolgáló inhalátorokat);
  - malária megelőzésére szolgáló gyógyszerek;
  - kinolonok (fertőzések kezelésére szolgáló antibiotikumok, például ciprofloxacin);

- tramadol (az opiátok csoportjába tartozó fájdalomcsillapító);
- teofillin (aszma kezelésére szolgál);
- antihisztaminok (szénanátha, viszketés és egyéb allergiás reakciók kezelésére szolgáló gyógyszer) amely álmoságot okozhat (például klórfenamin); a vércukorszintet csökkentő gyógyszerek (például inzulin, szulfonilureák, mint például gliburid vagy glibenklamid, és meglitinidek, például nateglinid vagy repaglinid);
- az elalvást segítő gyógyszerek (szedatívumok, például diazepam);
- **depresszió** kezelésére (például dezipramin, venlafaxin, imipramin, paroxetin, citalopram) vagy egyéb mentális egészségügyi problémák kezelésére (mint például riperidon, haloperidol, tioridazin) szolgáló gyógyszerek;
- magas vérnyomás kezelésére szolgáló bizonyos gyógyszerek (béta-blokkolók, például metoprolol és klonidin, egy centrálisan ható magas vérnyomás elleni szer);
- **szívritmuszavar** kezelésére szolgáló bizonyos gyógyszerek (például propafenon, flekainid);
- **rákos megbetegedés** kezelésére szolgáló gyógyszerek (például ciklofoszfamid, ifoszfamid, tamoxifen);
- **Parkinson-kór** kezelésére szolgáló bizonyos gyógyszerek (például levadopa, amantidin vagy orfenadrin);
- tiklopidin vagy klopidoгрél, amelyek főként **szívbetegség vagy szélütés** (sztrók) kezelésére szolgálnak;
- **HIV-fertőzés és AIDS** kezelésére alkalmazott gyógyszerek, például efavirenz és ritonavir;
- **epilepszia** kezelésére szolgáló gyógyszerek, például valproát, karbamazepin, fenitoin vagy fenobarbitál.

Kezelőorvosa szorosan ellenőrizni fogja Önnél a mellékhatások esetleges kialakulását és/vagy előfordulhat, hogy módosítania kell az egyéb gyógyszerek vagy a Mysimba adagját.

#### **A Mysimba egyidejű bevétele alkohollal**

A túlzott alkoholfogyasztás a Mysimba-val végzett kezelés során fokozhatja a görcsrohamok, mentális problémák kockázatát, valamint csökkentheti az alkohollal szembeni toleranciát. Kezelőorvosa javasolhatja, hogy ne fogyasszon alkoholt a Mysimba szedése alatt, illetve próbáljon a lehető legkevesebbet inni. Ha jelenleg nagy mennyiségű alkoholt szokott fogyasztani, akkor ne hagyja abba hirtelen, mert ezzel görcsroham kockázatának teheti ki magát.

#### **Terhesség és szoptatás**

A Mysimba terhesség vagy szoptatás alatt nem alkalmazható.

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

#### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Mysimba szédülést okozhat, ami ronthatja a koncentráció- és reakciókészséget.

**Ha szédül, ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépeket.**

#### **A Mysimba laktózt (egy cukorfajtát) tartalmaz**

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

### **3. Hogyan kell szedni a Mysimba-t?**

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A kezdő adag rendszerint napi egy tabletta (8 mg naltrexon- hidroklorid/90 mg bupropion-hidroklorid), reggel bevéve. Az adagot fokozatosan módosítani kell a következők szerint:

- **1. hét:** napi egy tabletta, reggel bevéve
- **2. hét:** napi kétszer egy tabletta, reggel egy és este egy

- **3. hét:** napi három tableta, reggel kettő és este egy
- **4. hét és azt követően:** napi kétszer két tableta, reggel kettő és este kettő

A Mysimba maximális ajánlott napi adagja napi kétszer két tableta.

Kezelőorvosa a kezelés megkezdése után 16 héttel, valamint minden évben felülvizsgálja, hogy kell-e folytatnia a Mysimba szedését.

Amennyiben **máj-** vagy **veseproblémája** van vagy **életkora 65 év felett van**, akkor kezelőorvosa – a problémák súlyosságától függően – alaposan megfontolja, hogy alkalmas-e ez a gyógyszer az Ön számára vagy javasolhatja egy eltérő adag bevitelét, és szorosan ellenőrizni fogja Önnél a mellékhatások esetleges kialakulását. Kezelőorvosa a Mysimba-kezelés megkezdése előtt vérvizsgálatot végezhet annak megállapítására, hogy fennáll-e Önnél magas vércukorszint (cukorbetegség), illetve ha Ön 65 évesnél idősebb, hogy kezelőorvosa el tudja dönteni, kell-e szednie ezt a gyógyszert, vagy egy eltérő adag bevitelére van szüksége.

Ez a gyógyszer szájon át alkalmazandó. A tablettát egészben nyelje le. Ne vágja el, ne rágja össze, és ne törje össze. A tablettát lehetőség szerint étkezés közben kell bevenni.

#### **Ha az előírtnál több Mysimba-t vett be**

Ha túl sok tablettát vett be, akkor nagyobb lehet a görcsroham vagy egyéb, az alábbi, 4. pontban leírtakhoz hasonló mellékhatások valószínűsége. **Ne késlekedjen**, hanem azonnal forduljon kezelőorvosához vagy a legközelebbi kórház sürgősségi osztályához.

#### **Ha elfelejtette bevenni a Mysimba-t**

Hagyja ki az elfelejtett adagot, és vegye be a következő tablettát a szokásos időpontban. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

#### **Ha idő előtt abbahagyja a Mysimba szedését**

A Mysimba-t legalább 16 héten át kell szedni ahhoz, hogy a teljes hatás kialakuljon. **Ne hagyja abba a Mysimba szedését anélkül, hogy azt előtte megbeszélné a kezelőorvosával.**

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

## **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

#### **Súlyos mellékhatások**

Azonnal közölje kezelőorvosával, ha a következő súlyos mellékhatások bármelyikét észleli:

##### **- Görcsrohamok:**

Ritka – Mysimba-t szedő, és a görcsroham kockázatának kitett 1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet.

Görcsroham tünete lehet a rángatózás és általában eszméletvesztés. Akinél görcsroham zajlik, az a roham lezajlása után zavart lehet, és lehetséges, hogy nem fog rá emlékezni, hogy mi történt.

A görcsrohamok valószínűsége nagyobb lehet, ha túl sokat vett be bizonyos egyéb gyógyszerekből, vagy ha a görcsroham szokásosnál nagyobb kockázatának van kitéve (lásd 2. pont).

#### **Egyéb mellékhatások:**

**Nagyon gyakori** mellékhatások (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthetnek):

- Hányinger, hányás;
- Hasi fájdalom;
- Székrekedés;

- Fejfájás;
- Álmatlanság (ügyeljen rá, hogy a Mysimba-t ne a lefekvés időpontjához közel vegye be);
- Szorongás, nyugtalanság;
- Ízületi és izomfájdalom.

**Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek):**

- Bizonyos fehérvérsejtek alacsony száma (csökkent limfocitaszám);
- Szédülés, szédülés vagy „forgás” érzése (vertigo);
- Remegés (tremor);
- Fokozott energikusság, ingerlékenység;
- Lehangoltság, hangulatzavarok;
- Hidegrázás, láz;
- Csökkent étvágy, hasmenés;
- Ízérzési zavar (diszgeuzia), szájszárazság, fogfájás;
- Koncentrációs nehézség;
- Fáradtságérzés (kimerültség), álmoság, erőtlenség (letargia);
- Fülcsengés (tinnitusz);
- Gyors vagy szabálytalan szívverés;
- Hőhullámok;
- Könnyezés;
- Felhasi fájdalom;
- Késleltetett magömlés;
- Mellkasi fájdalom, eltérés az elektrokardiogramon (a szív elektromos tevékenységét rögzítő görbe);
- Fokozott verejtékezés (hiperhidrózis);
- Csalánkiütés, bőrkkiütés, viszketés (pruritusz);
- Hajhullás (alopécia).

**Nem gyakori mellékhatások (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek):**

- Ajakherpesz;
- A lábbujjak közötti bőr viszketése, felhólyagosodása, berepedése, hámlása (láb gombásodás vagy tinea pedis);
- A nyaki, hónalji vagy lágyéki nyirokcsomók duzzanata (limfadenopátia);
- A szervezet nagy mértékű vízvesztése (kiszáradás);
- Étvágytalanság (anorexia);
- Megnövekedett étvágy, testsúlynövekedés;
- Furcsa álmok, rémálmok;
- Kipirulás;
- Idegesség, elkülönülés érzése, feszült idegállapot, zaklatottság, hangulatingadozások, hallucinációk, zavartság, nagyfokú gyanakvás (paranoia), a tájékozódóképesség hiánya;
- Szexuális vágy csökkenése;
- A fej vagy egy végtag remegése, amely célzott mozgás megkísérlésekor fokozódik (intenciós tremor);
- Egyensúlyzavar;
- Emlékezetkiesés (amnézia), mentális károsodás;
- Ájulásközel állapota (prézincope);
- Tengeribetegség
- Fül-fájás, kellemetlen érzés a fülben;
- Látászavarok, homályos látás, a szem irritációja, fájdalma vagy duzzanata, fokozott fényérzékenység (fotofóbia);
- Kellemetlen érzés az orrban, orrdugulás, orrfolyás, tüszögés, orrmelléküreg rendellenesség;
- Torokgyulladás, a felköhögött nyák mennyiségének fokozódása, légzési nehézség, a hangadással kapcsolatos problémák, köhögés, ásítás;
- Ingadozó vagy megemelkedett vérnyomás (néha súlyos);
- Alhasi fájdalom;
- Böfögés;
- Ajakduzzanat;

- Friss vér ürítése a végbélnyíláson keresztül, általában a székletben vagy a széklettel (haematokézia);
- Szövet vagy szerv kitüremkedése a szervet rendszerint tartalmazó üreg falán át (sérv);
- Bélgázképződés (flatulencia), aranyér, fekély;
- Epehólyag-gyulladás (kolecisztitisz);
- Gerincprobléma, ami a két csont (csigolya) közötti támasztó porckorong kiboltosulásával jár (intervertebrális diszkusz protrúzió);
- Állkapocsfájdalom és lágyéktáji fájdalom;
- Hirtelen, parancsoló vizelési ingerrel, kórosan gyakori vizeletürítéssel és fájdalmas vizeléssel járó betegség;
- Szabálytalan menstruációs ciklus, hüvelyi vérzés, a női szeméremtest és hüvely szárazsága;
- Nehézségek az hímvessző merevedésének kialakulásában és fenntartásában;
- Furcsa érzés, gyengeség (aszténia);
- Szomjúság, melegség érzése;
- Hideg végtagok (kéz, lábfej);
- Emelkedett kreatininszint a vérben (veseműködési zavart jelez);
- Emelkedett májenzim- és bilirubinszintek, májproblémák, májgyulladás;
- Csökkent hematokrit (a vörösvértestek mennyiségének csökkenését jelzi);
- Akné, zsíros bőr.

**Ritka** mellékhatások (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek):

- Szokatlan bőr alatti vérzés vagy véraláfutás;
- Változások a vércukorszintben;
- Ingerlékenység és ellenségesség;
- Öngyilkossági gondolatok, öngyilkossági kísérletek, olyan érzés, mintha önmagát a testén kívülről figyelné, illetve a környezet valószerűtlennek érzékelése (deperszonalizáció);
- Izommerevség, akaratlan mozgások, járás- vagy koordinációs problémák;
- A memória romlása;
- Ájulás;
- A kezek vagy a lábak bizsergése, zsibbadása;
- Az erek kitágulása, alacsony vérnyomás ülő vagy fekvő helyzetből való felállás során (poszturális hipotenzió);
- A bőr és a szemfehérje sárgás elszíneződése (sárgaság);
- Eritema multiforme (a bőr súlyos betegsége, mely érintheti a szájat és a test egyéb részeit, és piros, gyakran viszkető foltok megjelenésével jár először a végtagokon), Steven-Johnson-szindróma (egy ritka, súlyos, hólyagképződéssel és az ajkak, szemek, száj, orr és nemiszervek vérzésével járó bőrbetegség);
- A pikkelysömör súlyosbodása (vörös bőrterületek foltokban történő megvastagodása);
- Izomrángás;
- Vizeletelakadás.

**Nagyon ritka** mellékhatások (10 000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek):

- A szemhéjak, az arc, az ajkak, a nyelv vagy a torok duzzanata, mely súlyos légzési nehézségeket okozhat (angioödéma), hirtelen kialakuló, életveszélyes allergiás reakció (anafilaxiás sokk);
- Megrögzött, irracionális gondolatok (téveszmék), agresszió;
- Kóros izomszövet szétesés, mely veseproblémákhoz vezethet (rabdomiolízis).

**Nem ismert** mellékhatások (a gyakoriság a rendelkezésekre álló adatokból nem állapítható meg):

- Pszichózis
- Hasi diszkomfort (kellemetlenség) érzés
- Emésztési zavar

### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben található](#)



elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## 5. Hogyan kell a Mysimba-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A buboréksomagoláson és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## 6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

### Mit tartalmaz a Mysimba

- **Hatóanyagai** a naltrexon-hidroklorid és a bupropion-hidroklorid. Tablettánként 8 milligramm naltrexon-hidrokloridot tartalmaz, ami 7,2 milligramm naltrexonnak felel meg, valamint 90 milligramm bupropion-hidrokloridot, amely 78 milligramm bupropionnak felel meg.
- **Egyéb összetevők (segédanyagok):**  
**Tablettamag:** mikrokristályos cellulóz, hidroxipropil-cellulóz, vízmentes laktóz, laktóz-monohidrát (lásd 2. pont „A Mysimba laktózt tartalmaz”), cisztein-hidroklorid, kroszpovidon, magnézium-sztearát, hipromellóz, nátrium-EDTA, koloidális szilícium-dioxid és indigókármin alumínium lakk (E132). **Filmbevonat:** polivinil alkohol, titán-dioxid (E171), makrogol 3350, talkum és indigókármin alumínium lakk (E132).

### Milyen a Mysimba külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Mysimba retard tabletta kék, bikonvex, kerek tabletta, melynek egyik oldalán mélynyomással „NB-890” felirat szerepel. A Mysimba 28, 112 db tablettát tartalmazó kiszerelésben kerül forgalomba. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

### A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

### Gyártó

MIAS Pharma Ltd  
Suite 2 Stafford House, Strand Road, Portmarnock, Co. Dublin,  
Írország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

#### **Belgique/België/Belgien**

Orexigen Therapeutics Ireland Limited  
Tel. 0800-795-10

#### **България**

#### **Lietuva**

UAB „PharmaSwiss“  
Tel. 880 033 407

#### **Luxembourg/Luxemburg**

PharmaSwiss EOOD  
Тел.: 00 800 21 00 173

**Česká republika**

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

**Danmark**

Navamedic AB  
Tel. 8025-3432

**Deutschland**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH  
Tel. 0800-183-2002

**Eesti**

PharmaSwiss Eesti OÜ  
Tel: 800 0100703

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Orexigen Therapeutics Ireland Limited  
Tel. 0800-917765

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Navamedic AB  
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

Orexigen Therapeutics Ireland Limited  
Tel. 800-2-3603

**Magyarország**

Valeant Pharma Magyarország Kft.  
Tel: 06 8 010 9471

**Malta**

Orexigen Therapeutics Ireland Limited  
Tel. +44 1223771222

**Nederland**

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

**Norge**

Navamedic AB  
Tel. 800-69-888

**Österreich**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH  
Tel. 0800-298403

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

Valeant Pharma SRL  
Tel: 0 800 896 562

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

Valeant Slovakia s.r.o.  
Tel: 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

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: ÉÉÉÉ. hónap**

**Egyéb információforrások**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.