

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

## 1. IME ZDRAVILA

Mysimba 8 mg/90 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 8 mg naltreksonijevega klorida, kar ustreza 7,2 mg naltreksona, in 90 mg bupropionijevega klorida, kar ustreza 78 mg bupropiona.

### Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 73,2 mg laktoze (glejte poglavje 4.4).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Tableta s podaljšanim sproščanjem.

Modra okrogla bikonveksna tableta s premerom 12,0-12,2 mm, ki ima na eni strani vtisnjeno oznako "NB-890".

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Mysimba je kot dodatek k dieti z zmanjšano vsebnostjo kalorij in povečani telesni dejavnosti indicirano za uravnavanje telesne mase pri odraslih bolnikih ( $\geq 18$  let) z izhodiščnim indeksom telesne mase (ITM):

- $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> (debeli bolniki) oziroma
- $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> do  $< 30$  kg/m<sup>2</sup> (bolniki s čezmerno telesno maso) z enim ali več spremljajočimi dejavniki tveganja (npr. sladkorna bolezen tipa 2, dislipidemija ali nadzorovana hipertenzija).

Zdravljenje z zdravilom Mysimba je treba po 16 tednih prekiniti, če bolnik ni izgubil vsaj 5 % izhodiščne telesne mase (glejte poglavje 5.1).

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

##### *Odrasli*

Ob uvedbi zdravljenja je treba odmerek stopnjevati v 4-tedenskem obdobju:

- 1. teden: ena tableta zjutraj;
- 2. teden: ena tableta zjutraj in ena tableta zvečer;
- 3. teden: dve tableti zjutraj in ena tableta zvečer;
- 4. teden in naprej: dve tableti zjutraj in dve tableti zvečer.

Največji priporočeni dnevni odmerek zdravila Mysimba je dve tableti dvakrat dnevno v skupnem odmerku 32 mg naltreksonijevega klorida in 360 mg bupropionijevega klorida.

Po 16 tednih je treba oceniti, ali je potrebno nadaljnje zdravljenje (glejte poglavje 4.1), nato pa je treba vsako leto to ponovno oceniti.

Če bolnik izpusti odmerek, ne sme vzeti dodatnega odmerka, ampak mora ob predvidenem času vzeti naslednji predpisani odmerek.

#### Posebne populacije

##### *Starejši bolniki (nad 65 let)*

Kombinacijo naltrekson/bupropion je treba uporabljati previdno pri bolnikih nad 65 let, pri bolnikih nad 75 let pa se ne priporoča (glejte poglavja 4.4, 4.8 in 5.2).

##### *Bolniki z ledvično okvaro*

Kombinacija naltrekson/bupropion je kontraindicirana pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic (glejte poglavje 4.3). Pri bolnikih z zmerno ali hudo ledvično okvaro je največji priporočeni dnevni odmerek kombinacije naltrekson/bupropion dve tableti (ena tableta zjutraj in ena tableta zvečer) (glejte poglavja 4.4, 4.8 in 5.2). Pri bolnikih z blago ledvično okvaro ni treba zmanjšati odmerka. Za posameznike, pri katerih je tveganje za ledvično okvaro povečano, še posebej za posameznike s sladkorno boleznijo ali starejše posameznike, je treba pred uvedbo zdravljenja z naltreksonom/bupropionom podati oceno hitrosti glomerulne filtracije (GFR – *glomerular filtration rate*).

##### *Bolniki z jetrno okvaro*

Kombinacija naltrekson/bupropion je kontraindicirana pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2). Kombinacija naltrekson/bupropion se ne priporoča pri bolnikih z blago ali zmerno jetrno okvaro.

##### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost naltreksona/bupropiona pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, še nista bili dokazani. Zato uporaba naltreksona/bupropiona pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, ni dovoljena.

#### Način uporabe

Peroralna uporaba. Cele tablete je treba pogoltniti s požirkom vode. Priporoča se, da se tablete jemljejo skupaj s hrano (glejte poglavje 5.2). Tablete se ne smejo prerezati, žvečiti ali zdrobiti.

### **4.3 Kontraindikacije**

- Preobčutljivost na zdravilno učinkovino (zdravilne učinkovine) ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Bolniki z nenadzorovano hipertenzijo (glejte poglavje 4.4)
- Bolniki, ki imajo trenutno konvulzivne motnje ali so imeli v preteklosti epileptične napade (glejte poglavje 4.4)
- Bolniki z znanim tumorjem centralnega živčnega sistema
- Bolniki, ki prestajajo akutno odtegnitev alkohola ali benzodiazepinov
- Bolniki z bipolarno motnjo v anamnezi
- Bolniki, ki se sočasno zdravijo s kakršnim koli zdravilom, ki vsebuje bupropion ali naltrekson
- Bolniki, ki imajo trenutno ali so imeli v preteklosti diagnozo bulimije ali anoreksije nervoze
- Bolniki, ki so trenutno odvisni od kroničnega zdravljenja z opioidi (glejte poglavji 4.4 in 4.5) ali opiatnimi agonisti (npr. metadonom), ali bolniki, ki prestajajo akutno odtegnitev opiatov
- Bolniki, ki sočasno prejemajo zaviralce monoaminoooksidaze (MAO). Med prekinitvijo dajanja zaviralcev MAO in uvedbo zdravljenja z naltreksonom/bupropionom mora preteči vsaj 14 dni (glejte poglavje 4.5).
- Bolniki s hudo jetrno okvaro (glejte poglavji 4.2 in 5.2)

- Bolniki s končno odpovedjo ledvic (glejte poglavji 4.2 in 5.2)

#### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Varnost in prenašanje naltreksona/bupropiona je treba ocenjevati v rednih časovnih presledkih.

Zdravljenje je treba prekiniti, če obstajajo pomisleki glede varnosti ali prenašanja potekajočega zdravljenja, vključno s pomisleki glede zvišanega krvnega tlaka (glejte poglavje 4.8).

##### Samomor in samomorilno vedenje

Kombinacija naltrekson/bupropion vsebuje bupropion. Bupropion je v nekaterih državah indiciran za zdravljenje depresije. Metaanaliza s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanj antidepresivov pri odraslih preiskovancih s psihiatričnimi motnjami je pokazala, da obstaja pri bolnikih, mlajših od 25 let, pri uporabi antidepresivov večje tveganje za pojav samomorilnega vedenja kot pri uporabi placeba.

Čeprav v s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih z naltreksonom/bupropionom za zdravljenje debelosti pri odraslih preiskovancih niso poročali o samomori ali poskusih samomora v študijah z naltreksonom/bupropionom, ki so trajale do 56 tednov, pa so pri preiskovancih vseh starosti, ki so bili zdravljeni z naltreksonom/bupropionom v obdobju trženja zdravila, poročali o samomorilnih dogodkih (vključno s samomorilnimi mislimi).

Med zdravljenjem z naltreksonom/bupropionom, zlasti po uvedbi zdravljenja in pri vsaki spremembi odmerka, je treba bolnike skrbno nadzirati, še posebno bolnike z velikim tveganjem. Bolnike (in skrbnike bolnikov) je treba opozoriti, da morajo biti pozorni na kakršno koli klinično poslabšanje, pojav samomorilnega vedenja, misli na samomor in pojav neobičajnih vedenjskih sprememb ter da se morajo v primeru, da takšni simptomi ne minejo, nemudoma posvetovati z zdravnikom.

##### Epileptični napadi

Bupropion je povezan z od odmerka odvisnim tveganjem epileptičnih napadov, ob uporabi bupropiona s podaljšanim sproščanjem (SR) v odmerku 300 mg ocenjena pojavnost epileptičnih napadov znaša 0,1 %. Plazemske koncentracije bupropiona in presnovkov bupropiona po dajanju enkratnega odmerka 180 mg bupropiona v obliki tablet naltreksona/bupropiona so primerljive s koncentracijami, ki so jih ugotovili po dajanju enkratnega odmerka bupropiona SR 150 mg; vendar niso izvedli nobene študije, ki bi ugotovila koncentracije bupropiona in presnovkov bupropiona po večkratnih odmerkih tablet naltreksona/bupropiona v primerjavi s tabletami bupropiona SR. Ker ni znano, ali je tveganje epileptičnih napadov pri uporabi bupropiona povezano z bupropionom ali presnovkom bupropiona in ker ni podatkov, ki bi prikazovali primerjavo plazemskih koncentracij pri večkratnih odmerkih, obstaja negotovost glede tega, ali je morda dajanje naltreksona/bupropiona v večkratnih odmerkih povezano s podobno pojavnostjo epileptičnih napadov kot bupropion SR 300 mg. V kliničnih preskušanjih je pojavnost epileptičnih napadov pri preiskovancih, ki so prejeli naltrekson/bupropion, znašala približno 0,06 % (2/3239 preiskovancev) v primerjavi z 0,0 % (0/1515 preiskovancev) pri uporabi placeba. Ta pojavnost epileptičnih napadov, skupaj s pojavnostjo epileptičnih napadov pri preiskovancih, ki so prejeli naltrekson/bupropion v velikem preskušanju, v katerem so preučevali kardiovaskularne izide, ni večja kot pojavnost epileptičnih napadov pri uporabi bupropiona kot samostojnega zdravila z odobrenimi odmerki.

Tveganje epileptičnih napadov je povezano tudi z bolnikovimi dejavniki, kliničnimi okoliščinami in sočasno uporabljenimi zdravili, kar je treba upoštevati pri izbiri bolnikov za zdravljenje z naltreksonom/bupropionom. Kombinacijo naltrekson/bupropion je treba ukiniti in je ne ponovno uvesti pri bolnikih, ki so imeli epileptični napad med zdravljenjem s tem zdravilom. Priporoča se posebna previdnost pri predpisovanju naltreksona/bupropiona bolnikom s predispozicijskimi dejavniki, ki lahko povečajo tveganje epileptičnih napadov, kar vključuje naslednje:

- poškodba glave v anamnezi;
- čezmerno uživanje alkohola ali zasvojenost s kokainom ali stimulansi;
- zdravljenje z naltreksonom/bupropionom lahko povzroči znižano raven glukoze pri bolnikih s sladkorno boleznijo, zato je treba odmerek insulina in/ali peroralnih antidiabetikov določiti tako,

da se čim bolj zmanjša tveganje za hipoglikemijo, ki lahko poveča nagnjenost bolnikov k epileptičnim napadom;

- sočasno dajanje zdravil, ki lahko znižajo prag za epileptične napade, vključno z antipsihotiki, antidepresivi, antimalariki, tramadolom, teofilinom, sistemskimi steroidi, kinoloni in sedativnimi antihistaminiki.

Kombinacija naltrekson/bupropion je kontraindicirana pri bolnikih s tumorjem centralnega živčnega sistema ali hudo jetrno okvaro, pri bolnikih, ki imajo trenutno ali so imeli v preteklosti diagnozo bulimije ali anoreksije nervoze, ali bolnikih, ki prestajajo odtegnitev pomirjeval (glejte poglavje 4.3).

Uživanje alkohola med zdravljenjem z naltreksonom/bupropionom je treba čim bolj zmanjšati ali preprečiti.

#### Bolniki, ki prejemajo opioidne analgetike

Kombinacija naltrekson/bupropion se ne sme uporabljati pri bolnikih, ki so vključeni v kronično zdravljenje z opiatom (glejte poglavje 4.3). Če se zahteva kronično zdravljenje z opiatom, je treba ukiniti zdravljenje z naltreksonom/bupropionom. Pri bolnikih, ki potrebujejo občasno zdravljenje z opiatom, je treba zdravljenje z naltreksonom/bupropionom začasno prekiniti, odmerka opiatov pa ni dovoljeno povečati nad standardni odmerek. Med kliničnimi študijami z naltreksonom/bupropionom je bila izključena sočasna uporaba opioidov ali opioidom podobnih zdravil, vključno z analgetiki in antitusiki. Vendar je približno 12 % preiskovancev med vključitvijo v klinične študije z naltreksonom/bupropionom sočasno jemalo opioid ali opioidu podobno zdravilo, večina teh pa je nadaljevala zdravljenje v študiji brez prekinitve prejemanja odmerkov naltreksona/bupropiona in brez neugodnih posledic.

Poskus premostitve blokade: Poskus premostitve kakršne koli opioidne blokade, ki jo povzroča naltrekson, z jemanjem velike količine eksogenih opioidov je zelo nevaren in lahko vodi do prevelikega odmerjanja s smrtnim izidom ali smrtno nevarne zastrupitve z opioidi (npr. respiratornega zastoja ali cirkulatornega kolapsa). Bolniki se morajo zavedati, da lahko po prekinitvi zdravljenja z naltreksonom/bupropionom postanejo bolj občutljivi na manjše odmerke opioidov.

#### Alergijske reakcije

V kliničnih študijah z bupropionom so poročali o anafilaktoidnih/anafilaktičnih reakcijah, za katere so značilni simptomi, kot so pruritus, urtikarija, angioedem, in dispneji, ki so zahtevale zdravljenje. Dodatno so bila po začetku trženja pridobljena redka spontana poročila o multifornem eritemu, Stevens-Johnsonovem sindromu in anafilaktičnem šoku v povezavi z bupropionom. Če se med zdravljenjem pri bolniku pojavijo alergijske ali anafilaktoidne/anafilaktične reakcije (npr. kožni izpuščaji, pruritus, urtikarija, bolečine v prsnem košu, edem in kratka sapa), mora prenehati jemati naltrekson/bupropion in se posvetovati z zdravnikom.

V povezavi z bupropionom so poročali o artralgiji, mialgiji in povišani telesni temperaturi z izpuščaji ter drugih simptomih, ki kažejo na zapoznelo preobčutljivost. Ti simptomi so lahko podobni serumski boleznim. Če se pri bolnikih pojavijo ti simptomi, jim je treba svetovati, naj o tem obvestijo svojega zdravnika. Če obstaja sum na serumsko bolezen, je treba prekiniti jemanje naltreksona/bupropiona.

#### Dvig krvnega tlaka

V kliničnih preskušanjih 3. faze z naltreksonom/bupropionom so opazili zgodnje in prehodno povprečno povečanje sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka do 1 mmHg glede na začetno vrednost. V preskušanju, v katerem so preučevali kardiovaskularne izide bolnikov, pri katerih je tveganje za kardiovaskularne dogodke povečano, so opazili tudi povprečno povečanje sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka od izhodišča za približno 1 mmHg v primerjavi s placebom. V klinični praksi so pri uporabi drugih zdravil, ki vsebujejo bupropion, poročali o hipertenziji, ki je bila v nekaterih primerih huda in je zahtevala akutno zdravljenje.

Pred uvedbo zdravljenja z naltreksonom/bupropionom je treba izmeriti krvni tlak in frekvenco srčnega utripa ter ju v rednih časovnih presledkih ocenjevati v skladu z običajno klinično prakso. Če se pri

bolnikih ugotovi klinično pomembno in trajno zvišanje krvnega tlaka ali frekvence srčnega utripa kot posledica zdravljenja z naltreksonom/bupropionom, je treba zdravljenje prekiniti.

Pri dajanju naltreksona/bupropiona bolnikom z nadzorovano hipertenzijo velja posebna previdnost, pri bolnikih z nenadzorovano hipertenzijo pa uporaba ni dovoljena (glejte poglavje 4.3).

#### Srčnožilna bolezen

Ni kliničnih izkušenj, ki bi dokazovale varnost uporabe naltreksona/bupropiona pri bolnikih, ki so imeli v zadnjem času miokardni infarkt, nestabilno bolezen srca ali kongestivno srčno popuščanje razreda III ali IV po NYHA. Kombinacijo naltrekson/bupropion je treba uporabljati previdno pri bolnikih z aktivno koronarno boleznijo (npr. aktivno angino pectoris ali nedavnim miokardnim infarktom) ali cerebrovaskularno boleznijo v anamnezi.

#### Hepatotoksičnost

V končanih kliničnih študijah z naltreksonom/bupropionom, kjer so bili dnevni odmerki naltreksonijevega klorida v razponu od 16 mg do 48 mg, so poročali o poškodbah jeter, povzročenih z zdravili. Poročanje v obdobju trženja zdravila je pokazalo tudi primere povišanih vrednosti jetrnih encimov. Bolnik, pri katerem sumimo na poškodbe jeter, povzročene z zdravili, mora prenehati jemati naltrekson/bupropion.

#### Starejši bolniki

V klinične študije z naltreksonom/bupropionom ni bilo vključenih dovolj preiskovancev, starih 65 let in več, da bi lahko ugotovili, ali je njihov odziv drugačen kot pri mlajših preiskovancih. Starejši bolniki so morda bolj občutljivi za neželene učinke naltreksona/bupropiona na centralni živčni sistem. Znano je, da se naltrekson in bupropion v glavnem izločata skozi ledvice, tveganje za pojav neželenih učinkov pri naltreksonu/bupropionu pa je verjetno večje pri bolnikih z okvarjeno ledvično funkcijo, torej pri bolezni, ki je pogostejša pri starejših osebah. Zaradi teh razlogov je treba naltrekson/bupropion uporabljati previdno pri bolnikih nad 65 let, pri bolnikih nad 75 let pa se ne priporočata.

#### Ledvična okvara

Kombinacije naltrekson/bupropion niso obsežno preizkušali pri preiskovancih z ledvično insuficienco. Kombinacija naltrekson/bupropion je kontraindicirana pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic. Pri bolnikih z zmerno ali hudo ledvično okvaro je treba največji priporočeni dnevni odmerek kombinacije naltrekson/bupropion zmanjšati, saj je pri teh bolnikih koncentracija zdravila lahko višja, kar se lahko odraža v povečani pojavnosti neželenih učinkov (glejte poglavja 4.2, 4.8 in 5.2). Za posameznike, pri katerih je tveganje za ledvično okvaro povečano, še posebej za posameznike s sladkorno boleznijo ali starejše posameznike, je treba pred uvedbo zdravljenja z naltreksonom/bupropionom podati oceno hitrosti glomerulne filtracije (GFR).

#### Jetrna okvara

Kombinacije naltrekson/bupropion niso preizkušali pri preiskovancih z jetrno okvaro. Kombinacija naltrekson/bupropion je kontraindicirana pri bolnikih s hudo jetrno okvaro, pri bolnikih z blago ali zmerno jetrno okvaro pa se ne priporoča (glejte poglavja 4.2, 4.8 in 5.2).

#### Nevropsihiatrični simptomi in aktivacija manije

O aktivaciji manije in hipomanije so poročali pri bolnikih z razpoloženskimi motnjami, ki so bili zdravljeni s podobnimi zdravili za veliko depresivno motnjo. O aktivaciji manije ali hipomanije niso poročali v kliničnih preskušanjih, v katerih so ovrednotili učinke naltreksona/bupropiona pri debelih preiskovancih, pri čemer so bili preiskovanci, ki prejemajo antidepresive, izključeni. Kombinacijo naltrekson/bupropion je treba uporabljati previdno pri bolnikih z manijo v anamnezi.

Podatki pri živalih kažejo na možnost zlorabe bupropiona. Vendar so študije o možnosti zlorabe pri človeku in obsežne klinične izkušnje pokazale, da je verjetnost zlorabe bupropiona majhna.

#### Laktoza

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

##### Zaviralci monoaminooksidaze (zaviralci MAO)

Zaviralci monoaminooksidaze A in B okrepijo kateholaminergične poti, prek drugačnega mehanizma kot bupropion, zato kombinacije naltrekson/bupropion ni dovoljeno uporabiti skupaj z zaviralci MAO (glejte poglavje 4.3).

##### Opioidni analgetiki

Kombinacija naltrekson/bupropion je kontraindicirana pri bolnikih, ki so trenutno odvisni od kroničnega zdravljenja z opiodi ali opiatnimi agonisti (npr. metadonom), ali bolnikih, ki prestajajo akutno odtegnitev opiatov (glejte poglavje 4.3). Bolniki, ki jemljejo naltrekson/bupropion, zaradi antagonističnega učinka naltreksona na opiodne receptorje morda ne bodo deležni vseh koristi od zdravljenja z zdravili, ki vsebujejo opioide, kot so zdravila proti kašlju in prehladu, antidiaroični pripravki in opiodni analgetiki. Pri bolnikih, ki potrebujejo občasno zdravljenje z opiaty, je treba zdravljenje z naltreksonom/bupropionom začasno prekiniti, odmerka opiatov pa ni dovoljeno povečati nad standardni odmerek (glejte poglavje 4.4). Če se zahteva kronično zdravljenje z opiaty, je treba ukiniti zdravljenje z naltreksonom/bupropionom. Kombinacija naltrekson/bupropion se sme previdno uporabljati šele 7 do 10 dni po prekinutvi kroničnega zdravljenja z opiodi, da se prepreči sproženje odtegnitvenih simptomov.

##### Zdravila, ki jih presnavljajo encimi citokroma P450 (CYP)

Bupropion se primarno presnavlja v svoj glavni aktivni presnovek hidroksibupropion s citokromom P450 CYP2B6; zato obstaja možnost za medsebojno delovanje, če se uporabi skupaj z zdravili, ki inducirajo ali zavirajo encim CYP2B6. Čeprav se bupropion in njegov glavni presnovek, hidroksibupropion, ne presnavljata z izoencimom CYP2D6, pa ovirata pot encimu CYP2D6, zato obstaja možnost vpliva na zdravila, ki jih presnavlja encim CYP2D6.

##### Substrati encima CYP2D6

V klinični študiji so kombinacijo naltrekson/bupropion (32 mg naltreksonijevega klorida/360 mg bupropionijevega klorida dnevno) uporabljali skupaj z metoprololom v odmerku 50 mg (substrat encima CYP2D6). Zaradi naltreksona/bupropiona sta se vrednosti AUC in  $C_{max}$  za metoprolol povečali, in sicer vrednost AUC približno 4-kratno glede na samostojno uporabo metoprolola, vrednost  $C_{max}$  pa približno 2-kratno glede na samostojno uporabo metoprolola. Podobne klinične interakcije z drugimi zdravili, ki vodijo do povečane farmakokinetične izpostavljenosti substratov encima CYP2D6, so opazili pri uporabi bupropiona kot samostojnega zdravila z dezipraminom in venlafaksinom.

Sočasna uporaba bupropiona in zdravil, ki jih presnavlja izoencim CYP2D6, vključno z nekaterimi antidepresivi (SSRI in številni triciklični antidepresivi, npr. dezipramin, imipramin, paroksetin), antipsihotiki (npr. haloperidol, risperidon in tioridazin), antagonist adrenergičnih receptorjev beta (npr. metoprolol) in antiaritmiki skupine 1C (npr. propafenon in flekainid), mora potekati previdno, uvesti pa jo je treba na spodnji meji razpona odmerkov za sočasno uporabljeno zdravilo. Čeprav se citalopram primarno ne presnavlja z encimom CYP2D6, sta se v eni študiji zaradi uporabe bupropiona povečali vrednosti  $C_{max}$  in AUC za citalopram, in sicer  $C_{max}$  za 30 %, AUC pa za 40 %. Zdravilom, ki za učinkovanje potrebujejo aktivacijo presnove z encimom CYP2D6 (npr. tamoksifen), se lahko zmanjša učinkovitost, če se uporabijo sočasno z zaviralci encima CYP2D6, kot je bupropion. Če se kombinacija naltrekson/bupropion doda k shemi zdravljenja pri bolniku, ki že prejema zdravilo, ki ga presnavlja encim CYP2D6, je treba upoštevati potrebo po zmanjšanju odmerka prvotnega zdravila, še posebej pri sočasno uporabljenih zdravilih z ozkim terapevtskim indeksom. Če je to izvedljivo, je treba razmisliti o možnosti spremljanja koncentracije zdravil z ozkim terapevtskim indeksom, kot so triciklični antidepresivi.

##### Induktorji, zaviralci in substrati encima CYP2B6

Bupropion se primarno presnavlja v svoj glavni aktivni presnovek hidroksibupropion z izoencimom CYP2B6. Obstaja možnost medsebojnega delovanja med kombinacijo naltrekson/bupropion in zdravili, ki delujejo kot induktorji oziroma so substrati izoencima CYP2B6.

Bupropion se obsežno presnavlja, zato se priporoča previdnost pri sočasni uporabi kombinacije naltrekson/bupropion in zdravil, za katere je znano, da inducirajo encim CYP2B6 (npr. karbamazepin, fenitoin, ritonavir, efavirenz), saj lahko vplivajo na klinično učinkovitost naltreksona/bupropiona. V seriji študij z zdravimi prostovoljci se je z uporabo ritonavirja (100 mg dvakrat dnevno ali 600 mg dvakrat dnevno) ali ritonavirja 100 mg skupaj z lopinavirjem 400 mg dvakrat dnevno zmanjšala izpostavljenost bupropiona in njegovih glavnih presnovkov v odvisnosti od odmerka, in sicer za 20 do 80 %. Podobno se je z uporabo efavirenza 600 mg enkrat dnevno dva tedna zmanjšala izpostavljenost bupropiona pri zdravih prostovoljcih za približno 55 %.

Sočasna uporaba zdravil, ki lahko zavirajo presnovo bupropiona prek izoencima CYP2B6 (npr. substrati encima CYP2B6: ciklofosamid, ifosamid, in zaviralci encima CYP2B6: orfenadrin, tiklopidin, klopidogrel), lahko vodi do zvišanih plazemskih ravni bupropiona in znižanih ravni aktivnega presnovka hidroksibupropiona. Klinične posledice zaviranja presnove bupropiona prek encima CYP2B6 in posledične spremembe razmerja bupropion : hidroksibupropion še niso znane, vendar bi lahko povzročilo zmanjšano učinkovitost naltreksona/bupropiona.

#### Substrati za OCT2

Bupropion in njegovi presnovki kompetitivno zavirajo OCT2 v bazolateralni membrani ledvičnih tubulov, ki je odgovoren za izločanje kreatinina, in sicer podobno kot pri substratu za OCT2 cimetidinu. Zato so blaga zvišanja ravni kreatinina, ki jih opazimo po dolgotrajnem zdravljenju z naltreksonom/bupropionom, verjetno posledica zaviranja OCT2 in ne kažejo na spremembe očistka kreatinina. Pri uporabi naltreksona/bupropiona skupaj z drugimi substrati za OCT2 (npr. metformin) v kliničnih preskušanjih ni bila zaznana potreba po prilagoditvi odmerkov ali drugih previdnostnih ukrepov.

#### Druge interakcije

Čeprav na podlagi kliničnih podatkov ni bila ugotovljena farmakokinetična interakcija med bupropionom in alkoholom, so bila pridobljena redka poročila o neželenih nevropsihiatričnih dogodkih ali zmanjšani toleranci na alkohol pri bolnikih, ki so uživali alkohol med zdravljenjem z bupropionom. Ni znanih farmakokinetičnih interakcij med naltreksonom in alkoholom. Uživanje alkohola med zdravljenjem z naltreksonom/bupropionom je treba čim bolj zmanjšati ali preprečiti.

Priporoča se posebna previdnost pri predpisovanju kombinacije naltrekson/bupropion bolnikom s predispozicijskimi dejavniki, ki lahko povečajo tveganje epileptičnih napadov, kar vključuje naslednje:

- zdravljenje z naltreksonom/bupropionom lahko povzroči znižano raven glukoze pri bolnikih s sladkorno boleznijo, zato je treba odmerek insulina in/ali peroralnih antidiabetikov določiti tako, da se čim bolj zmanjša tveganje za hipoglikemijo, ki lahko poveča nagnjenost bolnikov k epileptičnim napadom;
- sočasno dajanje zdravil, ki lahko znižajo prag za epileptične napade, vključno z antipsihotiki, antidepresivi, antimalariki, tramadolom, teofilinom, sistemskimi steroidi, kinoloni in sedativnimi antihistaminiki.

Kombinacija naltrekson/bupropion je kontraindicirana pri bolnikih, ki sočasno prejemajo zaviralce monoamino oksidaze, bupropion ali naltrekson, pri bolnikih, ki prestajajo akutno odtegnitev alkohola ali benzodiazepinov, ali bolnikih, ki so trenutno odvisni od kroničnega zdravljenja z opiodi ali opiatnimi agonisti (glejte poglavje 4.3).

Kombinacijo naltrekson/bupropion je treba uporabljati previdno pri bolnikih, ki sočasno prejemajo bodisi levodopo bodisi amantadin. Omejeni klinični podatki prikazujejo večjo pojavnost neželenih učinkov (npr. navzea, bruhanje in nevropsihiatrični neželeni učinki – glejte poglavje 4.8) pri bolnikih, ki bupropion prejemajo sočasno z levodopo ali amantadinom.



Pri uporabi kombinacije naltrekson/bupropion skupaj z zaviralci ali induktorji encimov UGT 1A2 in 2B7 je potrebna previdnost, saj ti lahko vplivajo na izpostavljenost naltreksona.

Kombinacije naltrekson/bupropion niso preučevali v povezavi z antagonisti adrenergičnih receptorjev alfa ali klonidinom.

Bupropion se obsežno presnavlja, zato se priporoča previdnost pri sočasni uporabi kombinacije naltrekson/bupropion in zdravil, za katere je znano, da zavirajo presnovo (npr. valproat), saj lahko vplivajo na klinično učinkovitost in varnost.

Priporoča se uporaba naltreksona/bupropiona skupaj s hrano, saj je znano, da se plazemska koncentracija naltreksona in bupropiona poveča s hrano, podatki iz kliničnih preskušanj o varnosti in učinkovitosti pa temeljijo na odmerjanju skupaj s hrano.

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

##### Nosečnost

Podatkov o uporabi naltreksona/bupropiona pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Vpliv kombinacije na sposobnost razmnoževanja v študijah ni bil raziskan. Študije na živalih z naltreksonom so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3); študije na živalih z bupropionom niso pokazale jasnih dokazov o škodljivem učinku na sposobnost razmnoževanja. Potencialna nevarnost za človeka ni znana.

Kombinacija naltrekson/bupropion se ne sme uporabljati med nosečnostjo ali pri ženskah, ki skušajo zanositi.

##### Dojenje

Naltrekson in bupropion ter njuni presnovki se izločajo v materino mleko.

Podatki o sistemski izpostavljenosti naltreksonu in bupropionu pri dojenčkih/novorojenkah, ki so dojeni, so omejeni, zato ni mogoče izključiti tveganja za novorojenčke/dojenčke. Kombinacija naltrekson/bupropion se ne sme uporabljati med obdobjem dojenja.

##### Plodnost

Podatkov o plodnosti pri kombinirani uporabi naltreksona in bupropiona ni. V študijah o reproduktivni toksičnosti pri uporabi bupropiona niso opazili vpliva na plodnost. Peroralna uporaba naltreksona pri podganah je povzročila znatno povečanje pogostnosti namišljene brejosti in zmanjšano stopnjo brejosti pri približno 30-kratniku odmerka naltreksona, ki ga vsebuje kombinacija naltrekson/bupropion. Pomen teh izsledkov za plodnost pri človeku ni znan (glejte poglavje 5.3).

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Kombinacija naltrekson/bupropion ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Pri vožnji ali upravljanju s stroji je treba upoštevati, da se lahko med zdravljenjem pojavi omotica (glejte poglavje 4.8).

#### **4.8 Neželeni učinki**

##### Povzetek varnostnega profila

Kombinacija naltrekson/bupropion je bila ocenjena glede varnosti v petih dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študijah pri 4.754 preiskovancih s čezmerno telesno maso ali debelih preiskovancih (3.239 preiskovancev je prejelo naltrekson/bupropion, 1.515 preiskovancev pa je prejelo placebo) v obdobju zdravljenja do 56 tednov.

V kliničnih študijah je bilo pri 23,8 % preiskovancev, ki so prejeli naltrekson/bupropion, in pri 11,9 % preiskovancev, ki so prejeli placebo, zdravljenje prekinjeno zaradi neželenega učinka. Najpogostejši neželeni učinki pri kombinaciji naltrekson/bupropion so navzea, zaprtje, bruhanje,

omotica in suha usta. Najpogostejši neželeni učinki, ki so povzročili prekinitev zdravljenja z naltreksonom/bupropionom, so bili navzea, glavobol, omotica in bruhanje.

### Povzetek neželenih učinkov v preglednici

*Neželeni učinki, o katerih so poročali pri fiksni kombinaciji odmerkov*

Spodaj prikazani varnostni profil kombinacije naltrekson/bupropion (NB) temelji na kliničnih študijah, izvedenih s fiksno kombinacijo odmerkov (neželeni učinki s pojavnostjo najmanj 0,1 % in dvakrat toliko za placebo). Na spodnjem seznamu so navedeni tudi podatki o neželenih učinkih za posamezni sestavini, naltrekson (N) in bupropion (B), identificiranih v zadevnih odobrenih povzetkih glavnih značilnosti zdravila.

Za razvrstitev neželenih učinkov po njihovi pogostnosti se uporabljajo naslednje oznake: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

#### Preglednica 1.

Neželeni učinki, o katerih so poročali pri preiskovancih, ki so prejeli naltrekson/bupropion, naltrekson in bupropion

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki (zdravilo*)
Infekcijske in parazitske bolezni	občasni	oralni herpes (N), tinea pedis (N)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	pogosti	zmanjšano število limfocitov (NB)
	občasni	limfadenopatija (N)
	redki	idiopatična trombocitopenična purpura (N)
Bolezni imunskega sistema**	pogosti	preobčutljivostne reakcije, kot je urtikarija (B)
	občasni	urtikarija (NB)
	zelo redki	angioedem (NB), hujše preobčutljivostne reakcije, vključno z angioedemom, dispnejo/bronhospazmom in anafilaktičnim šokom; poročali so tudi o artralgiji, mialgiji in povišani telesni temperaturi v povezavi z izpuščaji in drugimi simptomi, ki kažejo na zapoznelo preobčutljivost; ti simptomi so lahko podobni serumski bolezni (B)
Presnovne in prehranske motnje	pogosti	zmanjšan apetit (N)
	občasni	dehidracija (NB), anoreksija (B)
	redki	motnje pri uravnavanju ravni glukoze v krvi (B)
Psihiatrične motnje	zelo pogosti	tesnoba (N), nespečnost (N,B)
	pogosti	razdražljivost (N), afektivne motnje (N), depresija (B), tesnoba (B)
	občasni	nenavadne sanje (NB,N) <sup>a</sup> , živčnost (NB,N) <sup>a</sup> , disociacija (občutek odsotnosti) (NB), napetost (NB), agitacija (NB,N,B) <sup>a</sup> , nihanje razpoloženja (NB), zmedenost (N), depresija (N), halucinacije (N), paranoja (N), dezorientiranost (N), nočne more (N), motnje libida (N), zmedenost (B)
	redki	razdražljivost (B), samomorilne misli (N), poskus samomora (N), sovražnost (B), halucinacije (B), depersonalizacija (B), nenavadne sanje, vključno z nočnimi morami (B)
	zelo redki	blodnje (B), paranoidne misli (B), nemir (B), agresivnost (B)
	neznana	samomorilne misli in samomorilno vedenje (B) <sup>****</sup> , psihoza (B), anksioznost (NB), halucinacije (NB), nespečnost (NB), razdražljivost (NB)
Bolezni živčevja	zelo pogosti	glavobol (N), nemir (N)

<b>Organski sistem</b>	<b>Pogostnost</b>	<b>Neželeni učinki (zdravilo*)</b>
	pogosti	omotica (NB,N,B) <sup>a</sup> , tremor (NB,N,B) <sup>a</sup> , disgevzija (NB), motnje pozornosti (NB), letargija (NB), motnje koncentracije (B), glavobol (B), motnje okusa (B)
	občasni	intencijski tremor (NB), motnje ravnotežja (NB), amnezija (NB), psihična prizadetost (NB), presinkopa (NB), somnolenca (N)
	redki	distonija (B), ataksija (B), parkinsonizem (B), opotekanje (B), motnje spomina (B), parestezija (B), sinkopa (B), epileptični napadi (B) <sup>***</sup>
	neznana	glavobol (NB)
Očesne bolezni	pogosti	povečano solzenje (N)
	občasni	zamegljen vid (N), draženje oči (N), otekanje oči (N), bolečina v očeh ali astenopija (N), fotofobija (N), motnje vida (B)
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	pogosti	tinitus (NB,N,B) <sup>a</sup> , vertigo (NB,N) <sup>a</sup>
	občasni	slabost zaradi vožnje (NB), bolečina v ušesu (N), neprijeten občutek v ušesu (N)
Srčne bolezni	pogosti	palpitacije (NB,N,B) <sup>a</sup> , spremembe v zapisih elektrokardiograma (N)
	občasni	tahikardija (NB,N,B) <sup>a</sup>
Žilne bolezni	pogosti	vročinski oblivi (NB)
	občasni	nihanje krvnega tlaka (N), zvišan krvni tlak (včasih hudo) (B), rdečica (N,B)
	redki	vazodilatacija (B), posturalna hipotenzija (B)
	neznana	hipertenzija (NB)
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	pogosti	bolečine v prsnem košu (N)
	občasni	zamašen nos (N), neprijeten občutek v nosu (N), rinoreja (N), kihanje (N), bolečina v ustih/žrelu (N), povečan izmeček (N), težave s sinusi (N), dispneja (N), hripavost (N), kašelj (N), zehanje (N)
Bolezni prebavil	zelo pogosti	bolečine v trebuhu (N), navzea (NB,N) <sup>a</sup> , zaprtje (NB,N,B) <sup>a</sup> , bruhanje (NB,N) <sup>a</sup>
	pogosti	suha usta (NB,N,B) <sup>a</sup> , zobobol (NB) <sup>b</sup> , bolečina v zgornjem delu trebuha (NB), driska (N), prebavne motnje, vključno z navzeo in bruhanjem (B), bolečine v trebuhu (B)
	občasni	bolečina v spodnjem delu trebuha (NB), spahovanje (NB), otekanje ustnic (NB), zobna gniloba (NB) <sup>b</sup> , hematohezija (NB), kila (NB), napenjanje (N), hemoroidi (N), razjede (N)
	neznana	abdominalno nelagodje (NB), dispepsija (NB)
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	občasni	holecistitis (NB), motnje jetrne funkcije (N), zvišane vrednosti bilirubina v krvi (N), hepatitis (N), povečanje vrednosti jetrnih encimov (NB)
	redki	zlatenica (B), hepatitis (B)
Bolezni kože in podkožja	pogosti	hiperhidroza (NB), pruritus (NB,N,B) <sup>a</sup> , alopecija (NB,N) <sup>a</sup> , izpuščaj (N,B), potenje (B)
	občasni	akne (N), seboreja (N)
	redki	multiformni eritem in Stevens-Johnsonov sindrom (B), poslabšanje psoriaze (B)
	neznana	izpuščaj (NB)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	zelo pogosti	artralgija (N), mialgija (N)
	občasni	protruzija intervertebralnega diskusa (NB), bolečina v čeljusti (NB), bolečina v dimljah (N)
	redki	trzanje (B)

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki (zdravilo*)
	zelo redki	rabdomioliza (N)
Bolezni sečil	občasni	nuja po uriniranju (NB), polakisurija (N), disurija (N)
	redki	pogosto uriniranje in/ali zastoj urina (B)
Motnje reprodukcije in dojk	pogosti	zapoznena ejakulacija (N)
	občasni	neredna menstruacija (NB), vaginalna krvavitev (NB), erektilna disfunkcija (NB,N) <sup>a</sup> , suhost vulve/nožnice (NB)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti	občutek živčnosti (NB), povečanje energije (N), mrzlica (N), povišana telesna temperatura (B), hiperhidroza (N)
	občasni	neobičajno počutje (NB), astenija (NB,N,B) <sup>a</sup> , žeja (NB,N) <sup>a</sup> , občutek vročine (NB,N) <sup>a</sup> , povečan apetit (N), povečanje telesne mase (N), pireksija (N), hladne okončine (N), bolečina (N), bolečine v prsnem košu (B)
	neznana	utrujenost (NB)
Preiskave	občasni	zvišane vrednosti kreatinina v krvi (NB), zmanjšanje hematokrita (NB)

\* N = naltrekson; B = bupropion; NB = naltrekson/bupropion

\*\* Preobčutljivost se lahko kaže kot kožne reakcije. Glejte "Bolezni imunskega sistema" in "Bolezni kože in podkožja".

\*\*\* Pojavnost epileptičnih napadov znaša približno 0,1 % (1/1.000). Najpogostejša vrsta epileptičnih napadov so generalizirani tonično-klonični napadi, ki lahko v nekaterih primerih povzročijo postiktalno zmedenost ali motnje spomina (glejte poglavje 4.4).

\*\*\*\* Med zdravljenjem z bupropionom so poročali o primerih samomorilnih misli in samomorilnega vedenja (glejte poglavje 4.4).

<sup>a</sup> Neželeni učinki so navedeni v ustrezni kategoriji pogostnosti za NB, če so jih opazili pri NB in pri eni ali obeh sestavinah.

<sup>b</sup> Zobobol in zobna gniloba sta, čeprav ne izpolnjujeta meril za vključitev v to preglednico, navedena na podlagi podskupine bolnikov s suhimi usti, v kateri so opazili večjo pojavnost zobobola in zobne gnilobe pri preiskovancih, ki so prejeli NB, v primerjavi s tistimi, ki so prejeli placebo.

### Opis izbranih neželenih učinkov

**Epileptični napadi:** Pojavnost epileptičnih napadov pri kombinaciji naltrekson/bupropion v okviru kliničnega programa je znašala 0,06 % (2/3.239 preiskovancev). V skupini preiskovancev, zdravljenih z naltreksonom/bupropionom, sta bila oba primera epileptičnih napadov ocenjena kot huda in sta povzročila prekinitve zdravljenja (glejte poglavje 4.4). V skupini, ki je prejela placebo, ni bilo nobenega primera epileptičnih napadov.

**Neželeni učinki na prebavila:** Velika večina preiskovancev, zdravljenih z naltreksonom/bupropionom, pri katerih se je pojavila navzea, je o dogodku poročala v prvih 4 tednih po začetku zdravljenja. Dogodki so večinoma minili sami od sebe; večina dogodkov je minila v roku 4 tednov, skoraj vsi pa so minili do 24. tedna. Podobno so o večini dogodkov glede zaprtja pri preiskovancih, zdravljenih z naltreksonom/bupropionom, poročali v fazi povečevanja odmerkov. Obdobje do izginotja zaprtja je bilo pri preiskovancih, zdravljenih z naltreksonom/bupropionom, podobno kot pri preiskovancih, ki so prejeli placebo. Približno polovica preiskovancev, zdravljenih z naltreksonom/bupropionom, pri katerih se je pojavilo bruhanje, je o dogodku prvič poročala v fazi povečevanja odmerkov. Obdobje do izginotja bruhanja je bilo običajno kratko (do enega tedna), skoraj vsi dogodki pa so minili v roku 4 tednov. Pojavnost teh pogostih neželenih učinkov na prebavila pri uporabi naltreksona/bupropiona v primerjavi s placebo je bila naslednja: navzea (31,8 % v primerjavi s 6,7 %), zaprtje (18,1 % v primerjavi s 7,2 %) in bruhanje (9,9 % v primerjavi z 2,9 %). Pojavnost hude navzee, hudega zaprtja in hudega bruhanja je bila majhna, vendar je bila pri preiskovancih, zdravljenih z naltreksonom/bupropionom, višja kot pri preiskovancih, ki so prejeli placebo (huda navzea: naltrekson/bupropion 1,9 %, placebo <0,1 %; hudo zaprtje: naltrekson/bupropion 0,6 %, placebo 0,1 %; hudo bruhanje: naltrekson/bupropion 0,7 %, placebo 0,3 %). Noben dogodek, kar zadeva navzeo, zaprtje ali bruhanje, ni bil ocenjen kot resen.

*Drugi pogosti neželeni učinki:* Večina preiskovancev, zdravljenih z naltreksonom/bupropionom, ki je poročala o omotici, glavobolu, nespečnosti ali suhih ustih, je o teh dogodkih najprej poročala v fazi povečevanja odmerkov. Pojav suhih ust je lahko povezan z zobobolom in zobnim kariesom; v podskupini bolnikov s suhimi usti so pri preiskovancih, zdravljenih z naltreksonom/bupropionom, opazili večjo pojavnost zobobola in zobnega kariesa kot pri preiskovancih, ki so prejeli placebo. Pojavnost hudega glavobola, hude omotice in hude nespečnosti je bila majhna, vendar je bila pri preiskovancih, zdravljenih z naltreksonom/bupropionom, višja kot pri preiskovancih, ki so prejeli placebo (hud glavobol: naltrekson/bupropion 1,1 %, placebo 0,3 %; huda omotica: naltrekson/bupropion 0,6 %, placebo 0,2 %; huda nespečnost: naltrekson/bupropion 0,4 %, placebo <0,1 %). Noben dogodek, kar zadeva omotico, suha usta, glavobol ali nespečnost pri preiskovancih, zdravljenih z naltreksonom/bupropionom, ni bil ocenjen kot resen.

#### *Starejši bolniki*

Starejši bolniki so morda bolj občutljivi za nekatere neželene učinke kombinacije naltrekson/bupropion, povezane s centralnim živčnim sistemom (primarno omotica in tremor). Pri skupinah starejših bolnikov se pojavnost boleznih prebavil poveča. Pogosti dogodki, ki so pri starejših bolnikih povzročili ukinitve zdravljenja, so bili navzea, bruhanje, omotica in zaprtje.

#### *Sladkorna bolezen tipa 2*

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, zdravljenih z naltreksonom/bupropionom, je bila pojavnost neželenih učinkov na prebavila, primarno navzee, bruhanja in driske, večja kot pri preiskovancih brez sladkorne bolezni. Bolniki s sladkorno boleznijo tipa 2 so morda bolj dovzetni za te učinke zaradi sočasne uporabe drugih zdravil (npr. metformina) oziroma bolj verjetno že imajo katero od boleznih prebavil (npr. gastroparezo), ki so lahko predispozicija za gastrointestinalne simptome.

#### *Ledvična okvara*

Pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro je bila pojavnost neželenih učinkov na prebavila in neželenih učinkov, povezanih s centralnim živčnim sistemom, večja, zato je bila njihova toleranca za naltrekson/bupropion v skupnem dnevnom odmerku 32 mg naltreksona/360 mg bupropiona na splošno nižja, kar je verjetno posledica višjih koncentracij aktivnih presnovkov v plazmi. Dogodki v zvezi s toleranco so bili glede na vrsto podobni tistim, ki so jih opazili pri bolnikih z normalno ledvično funkcijo (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.2).

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

#### Izkušnje s prevelikim odmerjanjem pri človeku

Pri kombinirani uporabi bupropiona in naltreksona ni kliničnih izkušenj s prevelikim odmerjanjem. Največji dnevni odmerek pri kombinirani uporabi bupropiona in naltreksona v kliničnih preskušanjih je vseboval 50 mg naltreksonijevega klorida in 400 mg bupropionijevega klorida. Najresnejši klinični zapleti prevelikega odmerjanja pri kombinirani uporabi bupropiona in naltreksona so verjetno povezani z bupropionom.

#### *Bupropion*

Poročali so o akutnem zaužitju odmerkov, ki so za 10-krat presegali največji terapevtski odmerek bupropiona (kar ustreza približno 8-kratniku priporočenega dnevnega odmerka kombinacije naltrekson/bupropion). Pri približno eni tretjini teh primerov prevelikega odmerjanja so poročali o epileptičnih napadih. Drugi resni neželeni učinki, o katerih so poročali pri prevelikem odmerjanju bupropiona samostojno, vključujejo halucinacije, izgubo zavesti, sinusno tahikardijo in spremembe v zapisih EKG-ja, kot so motnje prevajanja po srcu (vključno s podaljšanjem QRS) ali aritmije. O povišani telesni temperaturi, mišični rigidnosti, rbdomiolizi, hipotenziji, stuporju, komi in okvari

respiratorne funkcije so v glavnem poročali takrat, ko je bil bupropion del prevelikega odmerjanja več zdravil.

Čeprav je večina preiskovancev okrevala brez posledic, so poročali o smrtnih izidih v povezavi s prevelikimi odmerki bupropiona samostojno pri preiskovancih, ki so zaužili velike odmerke zdravila.

### *Naltrekson*

Izkušenj s prevelikim odmerjanjem naltreksona pri samostojnem zdravljenju pri človeku je malo. V eni študiji so preiskovanci prejeli 800 mg naltreksonijevega klorida dnevno (kar ustreza 25-kratniku priporočenega dnevnega odmerka kombinacije naltrekson/bupropion) v obdobju do enega tedna, pa niso kazali nobenih znakov toksičnosti.

### Ukrepanje v primeru prevelikega odmerjanja

Zagotoviti je treba ustrezno stanje dihalnih poti, oksigenacijo in ventilacijo. Spremljati je treba srčni ritem in vitalne znake. V prvih 48 urah po zaužitju se priporoča tudi spremljanje zapisov EEG. Priporočeni ukrepi obsegajo splošno podporno in simptomatsko zdravljenje. Sproženje bruhanja ni priporočljivo.

Uporabiti je treba aktivno oglje. S forsirano diurezo oziroma uporabo dialize, hemoperfuzije ali izmenjalne transfuzije pri ukrepanju v primeru prevelikega odmerjanja pri kombinirani uporabi bupropiona in naltreksona ni izkušenj. Specifični antidoti za kombinirano uporabo bupropiona in naltreksona niso znani.

Zaradi odmerkov odvisnega tveganja epileptičnih napadov pri uporabi bupropiona je treba po sumu na preveliko odmerjanje s kombinacijo naltrekson/bupropion razmisliti o hospitalizaciji. Na podlagi študij na živalih je priporočeno, da se epileptični napadi zdravijo z intravenskim dajanjem benzodiazepina in drugimi podpornimi ukrepi, kot je to ustrezno.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: A08AA zaviralci apetita s centralnim delovanjem, oznaka ATC: A08AA62 bupropion in naltrekson.

#### Mehanizem delovanja in farmakodinamični učinki

Natančni nevrokemični učinki zmanjševanja apetita pri kombinaciji naltrekson/bupropion niso povsem pojasnjeni. Zdravilo ima dve sestavini: naltrekson, mu-opioidni antagonist, in bupropion, šibek zaviralec ponovnega privzema dopamina in noradrenalina nevron. Ti sestavini vplivata na dva glavna predela v možganih, in sicer na arkuatno jedro hipotalamusa in mezolimbni dopaminergični sistem za nagrajevanje.

V arkuatnem jedru hipotalamusa bupropion stimulira nevrone proopiomelanokortina (POMC), ki sproščajo alfa-melanocite stimulirajoči hormon ( $\alpha$ -MSH), ki se ponovno veže na receptorje melanokortina 4 (MC4-R) in jih stimulira. Ko se  $\alpha$ -MSH sprošča, nevroni POMC simultano sproščajo  $\beta$ -endorfin, endogeni agonist mu-opioidnih receptorjev. Z vezavo  $\beta$ -endorfina na mu-opioidne receptorje na nevronih POMC se aktivira negativna povratna zanka na nevronih POMC, ki vodi do zmanjšane sproščanja  $\alpha$ -MSH. Z blokado te zaviralne povratne zanke z naltreksonom naj bi se sprožilo močnejše in daljše aktiviranje nevronov POMC, tako da se okrepijo učinki bupropiona na energijsko ravnovesje. Predklinični podatki kažejo, da imata lahko naltrekson in bupropion več kot le aditivne učinke v tem območju za zmanjšanje vnosa hrane, če se uporabita skupaj.

#### Klinična učinkovitost in varnost

Učinki kombinacije naltrekson/bupropion na zmanjšanje oziroma ohranjanje telesne mase, obseg pasu, sestavo telesa, označevalce v zvezi z debelostjo za kardiovaskularne in presnovne parametre ter ocene po navedbi bolnikov so bili raziskani v dvojno slepih, s placebom nadzorovanih preskušanjih 2. in

3. faze glede debelosti (razpon ITM: 27–45 kg/m<sup>2</sup>), študije pa so trajale od 16 do 56 tednov in so bile randomizirane za uporabo naltreksonijevega klorida (16 do 50 mg/dan) in/ali bupropionijevega klorida (300 do 400 mg/dan) ali placeba.

#### *Učinki na zmanjšanje oziroma ohranjanje telesne mase*

Izvedli so štiri multicentrične, dvojno slepe, s placebom nadzorovane študije 3. faze glede debelosti (NB-301, NB-302, NB-303 in NB-304) za ovrednotenje učinkov kombinacije naltrekson/bupropion v povezavi s spremembo načina življenja pri 4.536 preiskovancih, randomiziranih na uporabo naltreksona/bupropiona ali placeba. Zdravljenje je bilo uvedeno z obdobjem povečevanja odmerkov. V treh od teh študij (NB-301, NB-302 in NB-304) je bil primarni cilj ovrednoten v 56. tednu, v eni študiji (NB-303) pa je bil primarni cilj ovrednoten v 28. tednu, a se je študija nadaljevala do 56. tedna. Študije NB-301, NB-303 in NB-304 so vključevale periodična navodila izvajalcev študije za zmanjšanje vnosa kalorij in povečanje telesne dejavnosti, študija NB-302 pa je vključevala intenziven program za spremembo vedenja, sestavljen iz 28 skupinskih svetovalnih srečanj v 56 tednih, in predpisano shemo za strogo dieto in telesno dejavnost. V študiji NB-304 so preučevali preiskovance s sladkorno boleznijo tipa 2, ki niso dosegli glikemičnega cilja HbA<sub>1c</sub> <7 % (53 mmol/mol) s peroralnimi antidiabetiki ali samo z dieto in telesno dejavnostjo. Študija NB-303 je vključevala ponovno slepo randomizacijo in dodajanje večjega odmerka naltreksona (48 mg naltreksonijevega klorida/360 mg bupropionijevega klorida) v 28. tednu pri polovici kohorte preiskovancev v skupini z aktivnim zdravljenjem, ki se niso ustrezno odzvali na zdravljenje, tako da je bil primarni cilj, kjer so primerjali spremembo telesne mase pri uporabi 32 mg naltreksonijevega klorida/360 mg bupropionijevega klorida oziroma pri uporabi placeba, ovrednoten v 28. tednu.

V celotni populaciji 4.536 preiskovancev v študijah 3. faze z uporabo kombinacije naltrekson/bupropion je 25 % oseb imelo hipertenzijo, pri 33 % so bile izhodiščne ravni glukoze na tešče  $\geq 100$  mg/dl (5,6 mmol/l), 54 % je imelo dislipidemijo ob vključitvi v študijo, 11 % oseb pa je imelo sladkorno bolezen tipa 2.

V združenih podatkih študij 3. faze je bila povprečna starost 46 let, 83 % oseb je bilo žensk, 77 % oseb je bilo belcev, 18 % je bilo črncev, 5 % pa je bilo predstavnikov drugih ras. Izhodiščna povprečna vrednost ITM je bila 36 kg/m<sup>2</sup>, povprečni obseg pasu pa je bil 110 cm. Sočasna primarna cilja sta bila odstotna sprememba glede na izhodiščno telesno maso in delež preiskovancev, ki so skupno zmanjšali telesno maso za  $\geq 5$  %. Povzetek podatkov za povprečno spremembo telesne mase prikazuje populacijo, ki so jo nameravali zdraviti in ki je opredeljena s preiskovanci, ki so bili randomizirani, za katere je bila izmerjena izhodiščna telesna masa in za katere je bila izmerjena najmanj ena poizhodiščna telesna masa med določeno fazo zdravljenja, z analizo po metodi prenosa zadnjega opazovanja naprej (LOCF – *last observation carried forward*) in analizo skupine, ki je dokončala študijo. V povzetku za delež preiskovancev, ki so zmanjšali telesno maso za  $\geq 5$  % ali  $\geq 10$  %, je bila opravljena analiza po metodi prenosa začetnega opazovanja naprej (BOCF – *baseline observation carried forward*) za vse randomizirane preiskovance. Splošna aderenza je bila podobna med posameznimi preskušanci in podobna med posameznimi skupinami zdravljenja. Stopnje aderenca pri zdravljenju za združene podatke študij 3. faze so: 67 % za NB v primerjavi s 74 % za placebo pri 16 tednih, 63 % za NB v primerjavi s 65 % za placebo pri 26 tednih, 55 % za NB v primerjavi s 55 % za placebo pri 52 tednih.

Kot je prikazano v Preglednici 2, so preiskovanci v študiji NB-301 zabeležili povprečno odstotno zmanjšanje telesne mase v vrednosti -5,4 % pri uporabi naltreksona/bupropiona v primerjavi z vrednostjo -1,3 % pri preiskovancih, ki so prejeli placebo. Zmanjšanje telesne mase za najmanj 5 % izhodiščne telesne mase so pri preiskovancih, zdravljenih z naltreksonom/bupropionom (31 %), opazili pogosteje kot pri uporabi placeba (12 %) (Preglednica 3). Zmanjšanje telesne mase v kohorti preiskovancev, ki so zaključili 56-tedensko zdravljenje z naltreksonom/bupropionom (-8,1 %), je bilo izrazitejše kot v skupini, ki je prejela placebo (-1,8 %). Primerljive rezultate so dobili v študiji NB-303, ki je bila podobno zasnovana, saj je bilo zmanjšanje telesne mase pri preiskovancih, zdravljenih z naltreksonom/bupropionom, izrazitejše kot v skupini, ki je prejela placebo, pri primarnem cilju v 28. tednu in se je ohranilo do 56. tedna po začetku študije (Preglednica 3).

Kombinacijo naltrekson/bupropion so ovrednotili tudi v kombinaciji z intenzivnim svetovalnim programom za spremembo vedenja v študiji NB-302. V skladu s tem je bilo povprečno zmanjšanje telesne mase glede na izhodiščno vrednost pri zdravljenju z naltreksonom/bupropionom (-8,1 %) večje v primerjavi s študijo NB-301 (-5,4 %) v 56. tednu in pri uporabi placeba (-4,9 %) v primerjavi s študijo NB-301 (-1,3 %).

Učinki zdravljenja, ki so jih opazili pri debelih preiskovancih in preiskovancih s čezmerno telesno maso s sladkorno boleznijo tipa 2 (študija NB-304), so bili nekoliko manj izraziti kot učinki, ki so jih opazili v drugih študijah 3. faze. Uporaba naltreksona/bupropiona (-3,7 %) je bila značilno ( $p < 0,001$ ) učinkovitejša kot uporaba placeba (-1,7 %) pri tej populaciji.



Preglednica 2.

Povprečno zmanjšanje telesne mase (sprememba v %) od izhodiščne vrednosti do 56. tedna v študijah 3. faze s kombinacijo naltrekson/bupropion NB-301, NB-302 in NB-304 ter od izhodiščne vrednosti do 28. tedna v študiji 3. faze NB-303

	56-tedenski podatki						28-tedenski podatki	
	NB-301		NB-302		NB-304		NB-303	
	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO
<b>Analiza za preiskovance, ki so jih nameravali zdraviti<sup>+</sup></b>								
N	538	536	565	196	321	166	943	474
Izhodiščna vrednost (kg)	99,8	99,5	100,3	101,8	104,2	105,3	100,4	99,4
Povprečna vrednost (95-odstotni IZ), odstotne spremembe glede na izhodiščno vrednost, po metodi najmanjših kvadratov	-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>Analiza za preiskovance, ki so zaključili študijo<sup>++</sup></b>								
N	296	290	301	106	175	100	619	319
Izhodiščna vrednost (kg)	99,8	99,2	101,2	100,4	107,0	105,1	101,2	99,0
Povprečna vrednost (95-odstotni IZ), odstotne spremembe glede na izhodiščno vrednost, po metodi najmanjših kvadratov	-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)

IZ, interval zaupanja.

95-odstotni intervali zaupanja so izračunani kot povprečna vrednost po metodi najmanjših kvadratov  $\pm 1,96 \times$  standardna napaka.

<sup>+</sup> Preiskovanci, ki so bili randomizirani, za katere je bila izmerjena izhodiščna telesna masa in za katere je bila izmerjena najmanj ena poizhodiščna telesna masa med določeno fazo zdravljenja. Rezultati temeljijo na metodi prenosa zadnjega opazovanja naprej (LOCF).

<sup>++</sup> Preiskovanci, ki imajo izmerjeno izhodiščno in poizhodiščno telesno maso ter so zaključili 56-tedensko (študije NB-301, NB-302 in NB-304) ali 28-tedensko (NB-303) zdravljenje.

\* Razlika glede na placebo,  $p < 0,001$ .

Študije NB-301, NB-302 in NB-303 so bile izvedene z debelimi preiskovanci in s preiskovanci s čezmerno telesno maso oziroma debelimi preiskovanci s soobolenji. Študija NB-302 je vključevala intenzivnejši program za spremembo vedenja, primarni cilj študije NB-303 pa je bil pri 28. tednu, da je bila omogočena ponovna randomizacija v skupine z različnimi odmerki v poznejši fazi študije. Študija NB-304 je bila izvedena s preiskovanci, ki so imeli čezmerno telesno maso oziroma so bili debeli in so imeli sladkorno bolezen tipa 2.

Odstotek preiskovancev, ki so zmanjšali telesno maso za  $\geq 5\%$  ali  $\geq 10\%$  glede na izhodiščno vrednost, je bil pri uporabi naltreksona/bupropiona večji kot pri uporabi placeba v vseh štirih preskušanjih 3. faze glede debelosti (Preglednica 3).

Preglednica 3.

Odstotek (%) preiskovancev, ki so zmanjšali telesno maso za  $\geq 5\%$  in  $\geq 10\%$  od izhodiščne vrednosti do 56. tedna v študijah 3. faze NB-301, NB-302 in NB-304 ter od izhodiščne vrednosti do 28. tedna v študiji 3. faze NB-303

	56-tedenski podatki						28-tedenski podatki	
	NB-301		NB-302		NB-304		NB-303	
	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO
<b>Randomizirana populacija<sup>+</sup></b>								
N	583	581	591	202	335	170	1001	495
Zmanjšanje telesne mase za $\geq 5\%$	31*	12	46**	34	28*	14	42*	14
Zmanjšanje telesne mase za $\geq 10\%$	17*	5	30*	17	13**	5	22*	6
<b>Preiskovanci, ki so zaključili študijo<sup>++</sup></b>								
N	296	290	301	106	175	100	619	319
Zmanjšanje telesne mase za $\geq 5\%$	62	23	80	60	53	24	69	22
Zmanjšanje telesne mase za $\geq 10\%$	34	11	55	30	26	8	36	9

<sup>+</sup> Po metodi prenosa začetnega opazovanja naprej (BOCF)

<sup>++</sup> Preiskovanci, ki imajo izmerjeno izhodiščno in poizhodiščno telesno maso ter so zaključili 56-tedensko (študije NB-301, NB-302 in NB-304) ali 28-tedensko (NB-303) zdravljenje.

\* Razlika glede na placebo,  $p < 0,001$

\*\* Razlika glede na placebo,  $p < 0,01$

Študije NB-301, NB-302 in NB-303 so bile izvedene z debelimi preiskovanci in s preiskovanci s čezmerno telesno maso oziroma debelimi preiskovanci s soobolenji. Študija NB-302 je vključevala intenzivnejši program za spremembo vedenja, primarni cilj študije NB-303 pa je bil pri 28. tednu, da je bila omogočena ponovna randomizacija v skupine z različnimi odmerki v poznejši fazi študije. Študija NB-304 je bila izvedena s preiskovanci, ki so imeli čezmerno telesno maso oziroma so bili debeli in so imeli sladkorno bolezen tipa 2.

Od preiskovancev, pri katerih so preverili podatke v 16. tednu v štirih kliničnih preskušanjih 3. faze, je 50,8 % tistih, ki so bili randomizirani za prejemanje naltreksona/bupropiona, zmanjšalo svojo izhodiščno telesno maso za  $\geq 5\%$  v primerjavi z 19,3 % preiskovancev, ki so prejeli placebo (odzivni preiskovanci 16. tedna). Po enem letu je povprečno zmanjšanje telesne mase (po metodi LOCF) pri teh odzivnih preiskovancih 16. tedna, ki so prejeli naltrekson/bupropion, znašalo 11,3 %, ob tem pa jih je 55 % zmanjšalo telesno maso za  $\geq 10\%$ . Poleg tega so odzivni preiskovanci 16. tedna, ki so prejeli naltrekson/bupropion, zabeležili visoko stopnjo zadržanja, saj je 87 % preiskovancev zaključilo 1-letno zdravljenje. Prag zmanjšanja telesne mase  $\geq 5\%$  v 16. tednu je imel pozitivno napovedno vrednost 86,4 %, negativno napovedno vrednost pa 84,8 %, za oceno, ali bo preiskovanec, zdravljen z naltreksonom/bupropionom, dosegel zmanjšanje telesne mase za najmanj 5 % v 56. tednu. Pri bolnikih, ki niso izpolnjevali merila zgodnjega odziva, niso ugotovili večje tolerance ali težav glede varnosti v primerjavi z bolniki, ki so imeli ugoden zgodnji odziv.

*Učinki na kardiovaskularne in presnovne parametre*

Za obseg pasu (vključno s preiskovanci s sladkorno boleznijo tipa 2), trigliceride, HDL-C in razmerje LDL-C/HDL-C so opazili izboljšave pri preiskovancih, zdravljenih z naltreksonom/bupropionom, v primerjavi z uporabo placeba v vseh študijah 3. faze (Preglednica 4). Za trigliceride, HDL-C in razmerje LDL-C/HDL-C so opazili izboljšave pri preiskovancih, zdravljenih z naltreksonom/bupropionom, ki so imeli diagnozo izhodiščne dislipidemije ne glede na zdravljenje dislipidemije. Spremembe povprečnega krvnega tlaka so opisane v poglavju 4.4. Poleg tega so pri preiskovancih, ki niso imeli sladkorne bolezni tipa 2, opazili znižanje vrednosti insulina na tešče in HOMA-IR, merila insulinske rezistence, pri preiskovancih, zdravljenih z naltreksonom/bupropionom.

### *Učinki na glikemični nadzor pri debelih preiskovancih s sladkorno boleznijo tipa 2*

Po 56 tednih zdravljenja preiskovancev s sladkorno boleznijo tipa 2 (NB-304) so pri uporabi naltreksona/bupropiona ugotovili izboljšave pri parametrih glikemičnega nadzora v primerjavi z uporabo placeba (Preglednica 4). Večje izboljšave za HbA1c v primerjavi z uporabo placeba so opazili pri prvem poizhodiščnem merjenju (16. teden,  $p < 0,001$ ). Povprečna sprememba za HbA1c glede na izhodiščno vrednost v 56. tednu je znašala -0,63 % pri preiskovancih, zdravljenih z naltreksonom/bupropionom, v primerjavi z vrednostjo -0,14 % ( $p < 0,001$ ) pri preiskovancih, ki so prejeli placebo. Pri preiskovancih z izhodiščno vrednostjo HbA1c  $> 8$  % (64 mmol/mol) so spremembe za HbA1c v končni točki znašale pri uporabi naltreksona/bupropiona -1,1 % in pri uporabi placeba -0,5 %. Za vrednosti glukoze na tešče, insulina na tešče, HOMA-IR in odstotek preiskovancev, ki potrebujejo urgentne antiidiabetike, so opazili izboljšave pri preiskovancih, zdravljenih z naltreksonom/bupropionom, v primerjavi z uporabo placeba.

#### Preglednica 4.

Spremembe kardiovaskularnih in presnovnih parametrov od izhodiščne vrednosti do 56. tedna v študijah 3. faze NB-301, NB-302 in NB-304 ter od izhodiščne vrednosti do 28. tedna v študiji 3. faze NB-303

	56-tedenski podatki						28-tedenski podatki	
	NB-301		NB-302		NB-304		NB-303	
	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO
<b>Celotna analiza<sup>+</sup></b>								
N	471	511	482	193	265	159	825	456
Obseg pasu, cm	-6,2*	-2,5	-10,0*	-6,8	-5,0*	-2,9	-6,2*	-2,7
Trigliceridi, sprememba v %	-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
Razmerje LDL-C/HDL-C	-0,21*	-0,05	-0,05*	0,12	-0,15*	0,04	-0,15*	0,07
HbA1c, %	Ni podatka.				-0,6*	-0,1	Ni podatka.	
Glukoza na tešče, mg/dl	-3,2*	-1,3	-2,4	-1,1	-11,9	-4,0	-2,1	-1,7
Insulin na tešče, sprememba v %	-17,1*	-4,6	-28,0*	-15,5	-13,5	-10,4	-14,1*	-0,5
HOMA-IR, sprememba v %	-20,2*	-5,9	-29,9*	-16,6	-20,6	-14,7	-16,4*	-4,2

+ Po metodi prenosa zadnjega opazovanja v zvezi z zdravilom naprej (LOCF).

\* P-vrednost  $< 0,05$  (nominalne vrednosti) v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo.

Študije NB-301, NB-302 in NB-303 so bile izvedene z debelimi preiskovanci in s preiskovanci s čezmerno telesno maso oziroma debelimi preiskovanci s soobolenji. Študija NB-302 je vključevala intenzivnejši program za spremembo vedenja, primarni cilj študije NB-303 pa je bil pri 28. tednu, da je bila omogočena ponovna randomizacija v skupine z različnimi odmerki v poznejši fazi študije. Študija NB-304 je bila izvedena s preiskovanci, ki so imeli čezmerno telesno maso oziroma so bili debeli in so imeli sladkorno bolezen tipa 2.

### *Učinki na sestavo telesa*

V podskupini preiskovancev so sestavo telesa izmerili z dvoenergijsko rentgensko absorpciometrijo (DEXA) (naltrekson/bupropion = 79 preiskovancev in placebo = 45 preiskovancev) in večplastno računalniško tomografijo (CT) (naltrekson/bupropion = 34 preiskovancev in placebo = 24 preiskovancev). Ocena DEXA je pokazala, da je bilo zdravljenje z naltreksonom/bupropionom povezano z večjimi zmanjšanimi glede na izhodiščno vrednost za skupno telesno maščevje in visceralno maščobno tkivo v primerjavi z uporabo placeba. Po pričakovanjih so pri preiskovancih, zdravljenih z naltreksonom/bupropionom, ugotovili večje povprečno povečanje odstotka skupne puste telesne mase glede na izhodiščno vrednost v primerjavi s preiskovanci, ki so prejeli placebo. Ti rezultati kažejo,

da je zmanjšanje skupne telesne mase večinoma posledica zmanjšanja maščobnega tkiva, vključno z visceralnim maščevjem.

### Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Mysimba za eno ali več podskupin pediatrične populacije glede debelosti (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2). Kombinacija naltrekson/bupropion se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Rezultati študije relativne biološke uporabnosti z enkratnim odmerkom pri zdravih preiskovancih so pokazali, da so tablete kombinacije naltrekson/bupropion, ob prilagoditvi na velikost odmerkov, glede povprečnega razmerja  $AUC_{0-\infty}$  in 90-odstotnega intervala zaupanja biološko enakovredne tabletam naltreksona s takojšnjim sproščanjem (IR) ali tabletam bupropiona s podaljšanim sproščanjem (PR), če se uporabljajo kot samostojno zdravilo.

### *Absorpcija:*

Po enkratni peroralni aplikaciji tablet kombinacije naltrekson/bupropion pri zdravih preiskovancih so bile najvišje koncentracije naltreksona dosežene približno 2 uri po aplikaciji kombinacije naltrekson/bupropion, najvišje koncentracije bupropiona pa približno 3 ure po aplikaciji kombinacije naltrekson/bupropion. Pri biološki uporabnosti (izmerjeni z AUC) naltreksona oziroma bupropiona pri kombinirani uporabi v primerjavi s samostojno uporabo niso ugotovili nobenih razlik. Vendar se je ob upoštevanju podaljšanega sproščanja naltreksona/bupropiona vrednost  $C_{max}$  za naltrekson izrazito zmanjšala v primerjavi s samostojno uporabo tablet s takojšnjim sproščanjem, ki vsebujejo 50 mg naltreksonijevega klorida (približno 2-kratna sprememba po prilagoditvi odmerka). Vrednost  $C_{max}$  za bupropion pri uporabi kombinacije naltrekson/bupropion (180 mg bupropionijevega klorida) je bila enakovredna vrednosti  $C_{max}$  pri uporabi bupropiona s podaljšanim sproščanjem (150 mg bupropionijevega klorida), kar kaže, da je vrednost  $C_{max}$  za bupropion, dosežena pri uporabi kombinacije naltrekson/bupropion (360 mg bupropionijevega klorida/dan), primerljiva z vrednostjo, doseženo pri samostojni uporabi komercialno dostopnih tablet bupropiona s podaljšanim sproščanjem (300 mg bupropionijevega klorida/dan).

Naltrekson in bupropion se iz prebavil dobro absorbirata (>90-odstotna absorpcija), vendar ima naltrekson izrazit učinek prvega prehoda, zato je sistemska biološka uporabnost omejena, saj le v 5–6 % doseže sistemske krvni obtok v nespremenjeni obliki.

### *Vpliv hrane:*

Pri uporabi kombinacije naltrekson/bupropion skupaj z obrokom z veliko vsebnostjo maščob se je vrednost AUC za naltrekson povečala 2,1-krat in vrednost  $C_{max}$  3,7-krat, vrednost AUC za bupropion pa se je povečala 1,4-krat in vrednost  $C_{max}$  1,8-krat. V stanju dinamičnega ravnovesja je hrana vplivala na povečanje AUC in  $C_{max}$ : vrednost AUC za naltrekson se je povečala 1,7-krat, vrednost  $C_{max}$  1,9-krat, vrednost AUC za bupropion pa se je povečala 1,1-krat in  $C_{max}$  1,3-krat. Klinične izkušnje vključujejo raznolike razmere glede zaužitja hrane in podpirajo uporabo tablet kombinacije naltrekson/bupropion skupaj s hrano.

### *Porazdelitev:*

Povprečni volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja pri peroralni aplikaciji naltreksona in bupropiona v obliki kombinacije naltrekson/bupropion,  $V_{ss}/F$ , je za naltrekson znašal 5.697 litrov, za bupropion pa 880 litrov.

Vezava na proteine v plazmi pri naltreksonu (21 %) oziroma bupropionu (84 %) ni izdatna, kar pomeni, da je možnost interakcij med zdravili zaradi izrinjanja majhna.

### *Biotransformacija in izločanje:*

Po enkratni peroralni aplikaciji tablet kombinacije naltrekson/bupropion pri zdravih preiskovancih je povprečni razpolovni čas izločanja  $T_{1/2}$  znašal približno 5 ur za naltrekson in 21 ur za bupropion.

### Naltrekson

Glavni presnovek naltreksona je 6-beta-naltreksol. Čeprav je šibkejši od naltreksona, se 6-beta-naltreksol izloča počasneje, zato cirkulira s precej višjimi koncentracijami kot naltrekson. Naltrekson in 6-beta-naltreksol se ne presnavljata z encimi citokroma P450, *in vitro* študije pa kažejo, da ni možnosti zaviranja ali indukcije pomembnih izoencimov. Naltrekson se primarno presnavlja v 6-beta-naltreksol prek dihidrodiol dehidrogenaz (DD1, DD2 in DD4). Drugi pomembni presnovni poti sta tvorba presnovkov 2-hidroksi-3-O-metil naltrekson in 2-hidroksi-3-O-metil-6-beta-naltreksol, ki jih posredujejo katehol-O-metil transferaze (COMT), in glukuronidacija, ki poteka prek UGT1A1 in UGT2B7.

Naltrekson in njegovi presnovki se primarno izločajo skozi ledvice (37 do 60 % odmerka). Izpeljana vrednost za izločanje naltreksona po peroralni aplikaciji skozi ledvice s prilagoditvijo za vezavo na proteine v plazmi znaša 89 ml/min. Encim, ki je odgovoren za glavno pot izločanja, ni znan. Izločanje z blatom je manj pomembna pot izločanja.

### Bupropion

Bupropion se obsežno presnavlja s tremi aktivnimi presnovki: hidroksibupropionom, treohidrobupropionom in eritrohidrobupropionom. Presnovki imajo daljše razpolovne čase izločanja kot bupropion in se akumulirajo v večji meri. *In vitro* ugotovitve kažejo, da je CYP2B6 glavni izoencim, vpleten v tvorbo hidroksibupropiona, medtem ko so CYP1A2, 2A6, 2C9, 3A4 in 2E1 manj vpleteni. Nasprotno pa v literaturi poročajo, da se tvorba treohidrobupropiona posreduje prek 11-beta-hidroksisteroid dehidrogenaze 1. Presnovna pot, prek katere se tvori eritrohidrobupropion, ni znana.

Bupropion in njegovi presnovki zavirajo encim CYP2D6. Vezava hidroksibupropiona na proteine v plazmi je podobna vezavi bupropiona (84 %), druga dva presnovka pa beležita približno polovično vezavo.

Po peroralni uporabi 200 mg <sup>14</sup>C-bupropionijevega klorida pri človeku se je 87 % radioaktivnega odmerka izločilo z urinom, 10 % pa z blatom. Delež peroralnega odmerka bupropiona, ki se je izločil v nespremenjeni obliki, je znašal 0,5 %, kar je v skladu z obsežno presnovo bupropiona.

### Akumulacija:

Po aplikaciji kombinacije naltrekson/bupropion dvakrat dnevno se naltrekson ne akumulira, medtem ko se 6-beta-naltreksol sčasoma akumulira. Na podlagi razpolovnega časa se ocenjuje, da 6-beta-naltreksol doseže koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja v približno 3 dneh. Presnovki bupropiona (in v manjši meri nepresnovljen bupropion) pa se akumulirajo in dosežejo koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja v približno enem tednu. V nobeni študiji niso vrednosti AUC ali C<sub>max</sub> za tablete kombinacije naltrekson/bupropion s podaljšanim sproščanjem primerjali z uporabo tablet bupropiona s podaljšanim sproščanjem ali tablet naltreksona s takojšnjim sproščanjem kot samostojnih zdravil v shemi večkratnega odmerjanja (tj. v stanju dinamičnega ravnovesja).

### Posebne populacije

*Spol in rasa:* Analiza zbranih podatkov o kombinaciji naltrekson/bupropion ni pokazala nobenih pomembnih razlik glede farmakokinetičnih parametrov bupropiona ali naltreksona, ki bi se nanašale na spol ali raso. Vendar so bili v večjem obsegu v raziskave vključeni samo preiskovanci bele in črne rase. Odmerkov ni treba prilagajati glede na spol ali raso.

*Starostniki:* Farmakokinetične lastnosti kombinacije naltrekson/bupropion pri starostnikih niso bile ovrednotene. Ker se presnovni produkti naltreksona in bupropiona izločajo z urinom in ker je pri starostnikih bolj verjetno, da imajo zmanjšano ledvično funkcijo, je treba previdno določiti odmerek, koristno pa je tudi spremljati ledvično funkcijo. Kombinacije naltrekson/bupropion ne priporočajo za bolnike, starejše od 75 let.

*Kadilci:* Analiza zbranih podatkov o kombinaciji naltrekson/bupropion ni pokazala nobenih pomembnih razlik glede plazemskih koncentracij bupropiona ali naltreksona pri kadilcih v primerjavi

z nekadilci. Vpliv kajenja na farmakokinetične lastnosti bupropiona so preučevali pri 34 zdravih preiskovancih obeh spolov; 17 jih je bilo kroničnih kadilcev, 17 pa nekadilcev. Po peroralni aplikaciji enkratnega odmerka 150 mg bupropionijevega klorida niso ugotovili statistično značilnih razlik pri vrednostih  $C_{max}$ , razpolovnega časa,  $T_{max}$ , AUC ali pri očistku bupropiona ali njegovih aktivnih presnovkov pri kadilcih v primerjavi z nekadilci.

*Jetrna okvara:* Farmakokinetični podatki za kombinacijo naltrekson/bupropion pri bolnikih z jetrno okvaro niso na voljo. Na podlagi podatkov, razpoložljivih v objavljeni literaturi, in na podlagi obstoječih informacij o zdravilih za posamezni učinkovini je sistemska izpostavljenost pomembneje večja pri preiskovancih s cirozo, ki imajo zmerno do hudo jetrno okvaro, tako za bupropion in presnovke (dva- do trikrat) kot za naltrekson in presnovke (do 10-krat večja). Kombinacija naltrekson/bupropion je kontraindicirana pri bolnikih s hudo jetrno okvaro, pri bolnikih z blago ali zmerno jetrno okvaro pa se ne priporoča.

*Ledvična okvara:* Farmakokinetična študija enkratnega odmerka za kombinacijo naltrekson/bupropion je bila izvedena pri preiskovancih z blago, zmerno in hudo ledvično okvaro, v primerjavi s preiskovanci z normalnim delovanjem ledvic. Rezultati študije so pokazali, da se je površina pod krivuljo za naltrekson in presnovke v plazmi ter za bupropion in presnovke v plazmi povečala za manj kot dvakrat pri bolnikih z zmerno in hudo ledvično okvaro, manjša povečanja pa so opazili pri bolnikih z blago okvaro ledvic. Na podlagi teh rezultatov ni priporočil o prilagajanju odmerka za bolnike z blago okvaro ledvic. Za bolnike z zmerno ali hudo okvaro ledvic je treba največji priporočeni dnevni odmerek kombinacije naltrekson/bupropion zmanjšati (glejte poglavje 4.2). Kombinacija naltrekson/bupropion je kontraindicirana pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic (glejte poglavje 4.3).

### 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Učinkov kombinirane uporabe bupropiona in naltreksona na živalih niso preučevali.

Predklinični podatki o posameznih sestavinah na osnovi običajnih študij varnosti, farmakologije, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Učinke so v predkliničnih študijah opazili samo pri izpostavljenosti, ki je močno presežala največjo izpostavljenost pri človeku, kar kaže na majhen pomen za klinično uporabo. Vendar obstajajo dokazi o hepatotoksičnosti pri povečevanju odmerka, kajti pri osebah, ki so prejemale terapevtske in večje odmerke, so opazili reverzibilno zvišanje jetrnih encimov (glejte poglavji 4.4 in 4.8). V študijah na živalih z bupropionom so opazili jetrne spremembe, toda te kažejo na delovanje induktorja jetrnih encimov. Pri priporočenih odmerkih za človeka pa bupropion ne sproži lastne presnove. To pomeni, da imajo ugotovitve na laboratorijskih živalih, ki se nanašajo na jetra, omejen pomen pri ovrednotenju in ocenjevanju tveganja za bupropion.

#### Vpliv na sposobnost razmnoževanja:

Uporaba naltreksona (100 mg/kg/dan, približno 30-kratnik odmerka naltreksona v obliki kombinacije naltrekson/bupropion po merilu mg/m<sup>2</sup>) je povzročila znatno povečanje pogostnosti namišljene brejosti pri podganah. Prišlo je tudi do zmanjšanja stopnje brejosti pri samicah podgan, ki so se parile. Pri tej velikosti odmerkov ni bilo vpliva na plodnost samcev. Pomen teh izsledkov za plodnost pri človeku ni znan.

Pokazalo se je, da ima naltrekson embriocidne učinke pri podganah, ki so prejemale naltrekson v odmerku 100 mg/kg/dan (30-kratnik odmerka kombinacije naltrekson/bupropion) pred in med gestacijo, ter pri kuncih, ki so prejemali naltrekson v odmerku 60 mg/kg/dan (36-kratnik odmerka kombinacije naltrekson/bupropion) v obdobju organogeneze.

Študija plodnosti za bupropion pri podganah, ki so prejemale odmerke do 300 mg/kg/dan oziroma 8-kratnik odmerka bupropiona, ki ga vsebuje kombinacija naltrekson/bupropion, ni pokazala nobenih znakov zmanjšane plodnosti.

#### Genotoksičnost:

Naltrekson je imel negativne rezultate pri naslednjih *in vitro* študijah genotoksičnosti: preskus bakterijske reverzne mutacije (Amesov test), preskus dedne translokacije, preskus izmenjave med sestrskima kromatidama v celicah CHO in preskus genske mutacije mišjega limfoma. Naltrekson je imel negativne rezultate tudi pri *in vivo* poskusu na mišjem mikronukleusu. Pozitivne rezultate pa je imel naltrekson pri naslednjih preskusih: preskus recesivne letalne frekvence pri vinskih mušicah, nespecifične poškodbe DNA pri testih popraviljanja z *E. coli* in celicami WI-38 ter analiza urina za metilirane ostanke histidina. Klinični pomen teh dvoumnih ugotovitev ni znan.

Podatki o genotoksičnosti kažejo, da je bupropion šibek bakterijski mutagen, toda ne mutagen sesalcev, zato kot genotoksično zdravilo pri človeku ni relevanten. Študije na miših in podganah potrjujejo odsotnost kancerogenih učinkov pri teh vrstah.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Jedro tablete:

cisteinijev klorid  
mikrokristalna celuloza  
hidroksipropilceluloza  
magnezijev stearat  
brezvodna laktoza  
laktoza monohidrat  
krospovidon vrste A  
indigotin (E132)  
hipromeloza  
dinatrijev edetat  
koloidni silicijev dioksid

#### Filmska obloga:

polivinilalkohol  
titanov dioksid (E171)  
makrogol 3350  
smukec  
indigotin (E132)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

30 mesecev

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 30°C.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Pretisni omoti PVC/PCTFE/PVC/aluminij.  
Velikost pakiranja: 28, 112 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/14/988/001-002

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 26 marec 2015

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.



## **PRILOGA II**

- A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

## **A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov izdelovalca (izdelovalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

Central Pharma Contract Packaging Ltd.  
Caxton Road, Bedford, Bedfordshire, MK41 0XZ  
Velika Britanija

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo redno posodobljeno poročilo o varnosti zdravila za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet. Zatem jih mora predložiti v skladu z zahtevami, določenimi v seznamu referenčnih datumov Unije (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES in objavljenem na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

- **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Če predložitve PSUR in posodobitev RMP sovpadata, se lahko predložita sočasno.

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da v vsaki državi članici, kjer se zdravilo Mysimba trži, vsi zdravniki, za katere se pričakuje, da bodo predpisovali zdravilo Mysimba, prejmejo navodila za predpisovalce zdravila. Pred začetkom trženja zdravila Mysimba v posamezni državi članici morata imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in pristojni nacionalni organ sporazumno določiti vsebino in obliko navodil za predpisovalce zdravila.

Navodila za predpisovalce zdravila morajo vsebovati naslednje bistvene elemente:

- opomnik glede indikacije in potrebe po prekinitvi zdravljenja, če obstajajo pomisleki glede varnosti ali prenašanja potekajočega zdravljenja ali če po 16 tednih bolniki izgubijo manj kot 5 % izhodiščne telesne mase;
- opomnik glede kontraindikacij, opozoril in previdnostnih ukrepov ter značilnosti bolnikov, pri katerih obstaja večje tveganje za pojav neželenih učinkov pri uporabi zdravila Mysimba, da se zagotovi ustrezna izbira bolnikov.

- **Obveznost izvedbe ukrepov po pridobitvi dovoljenja za promet**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

<b>Opis</b>	<b>Do datuma</b>
<p><i>Študija o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet:</i></p> <p>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora opraviti multicentrično, randomizirano, dvojno slepo, s placebom nadzorovano študijo 4. faze in predložiti njene rezultate za ocenitev vpliva naltreksona s podaljšanim sproščanjem/bupropiona s podaljšanim sproščanjem na pojav hudih srčnožilnih neželenih učinkov (MACE) pri preiskovancih s čezmerno telesno maso in debelih preiskovancih. Študijo mora redno nadzorovati odbor za spremljanje podatkov (DMC). O protokolu študije, vključno z bistvenimi vidiki listine DMC, se je treba dogovoriti pred začetkom študije.</p>	<p>Predložitev končnega poročila o študiji do 31. marca 2022</p> <p>Predložitev protokola do 31. marca 2015</p>

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Mysimba 8 mg/90 mg tablete s podaljšanim sproščanjem  
naltreksonijev klorid/bupropionijev klorid

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje 8 mg naltreksonijevega klorida, kar ustreza 7,2 mg naltreksona, in 90 mg bupropionijevega klorida, kar ustreza 78 mg bupropiona.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje laktozo. Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

112 tablet s podaljšanim sproščanjem  
28 tablet s podaljšanim sproščanjem

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
Peroralna uporaba.  
Tablet ne smete prerezati, žvečiti ali zdrobiti.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 30°C.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

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

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

mysimba  
8 mg/90 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:  
SN:  
NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI  
DVOJNEM TRAKU**

**PRETISNI OMOT**

**1. IME ZDRAVILA**

Mysimba 8 mg/90 mg tablete s podaljšanim sproščanjem  
naltreksonijev klorid/bupropionijev klorid

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Orexigen

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**



## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### Mysimba 8 mg/90 mg tablete s podaljšanim sproščanjem naltreksonijev klorid/bupropionijev klorid

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

#### **Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Mysimba in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Mysimba
3. Kako jemati zdravilo Mysimba
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Mysimba
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo Mysimba in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo Mysimba vsebuje 2 učinkovini: naltreksonijev klorid in bupropionijev klorid, uporablja pa se pri debelih odraslih ali odraslih s čezmerno telesno maso za uravnavanje telesne mase skupaj z dieto z zmanjšano vsebnostjo kalorij in telesno dejavnostjo. To zdravilo učinkuje na predele v možganih, vključene v nadzor vnosa hrane in porabe energije.

Debelost pri odraslih, starejših od 18 let, je opredeljena z indeksom telesne mase, ki je večji ali enak 30, odrasli, ki so starejši od 18 let in imajo čezmerno telesno maso, pa so opredeljeni z indeksom telesne mase, ki je večji ali enak 27 in manjši od 30. Indeks telesne mase se izračuna z izmerjeno telesno maso (kg), deljeno z izmerjeno višino na kvadrat (m<sup>2</sup>).

Zdravilo Mysimba je odobreno za uporabo pri bolnikih z izhodiščnim indeksom telesne mase, ki znaša 30 ali več; uporabiti ga je mogoče tudi pri tistih, ki imajo indeks telesne mase med 27 in 30, če imajo dodatna obolenja, povezana s telesno maso, kot so nadzorovan visok krvni tlak (hipertenzija), sladkorna bolezen tipa 2 ali visoke ravni lipidov (maščob) v krvi.

Zdravnik vam lahko po 16-ih tednih ukine zdravilo Mysimba, če niste zmanjšali svoje izhodiščne telesne mase za vsaj 5 %. Zdravnik vam lahko priporoči prenehanje zdravljenja tudi, če obstajajo pomisleki glede zvišanega krvnega tlaka ali drugi pomisleki glede varnosti ali vašega prenašanja tega zdravila.

#### **2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Mysimba**

##### **Ne jemljite zdravila Mysimba:**

- če ste alergični na naltrekson, bupropion ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če imate nenormalno visok krvni tlak (hipertenzijo), ki ni nadzorovan z zdravilom;

- če imate bolezen, ki povzroča krče (epileptične napade) ali če ste kdaj imeli krče;
- če imate možganski tumor;
- če običajno zaužijete veliko alkohola in ste pravkar prenehali uživati alkohol ali ga nameravate prenehati uživati, ko boste jemali zdravilo Mysimba;
- če ste nedavno prenehali jemati pomirjevala ali zdravila za zdravljenje tesnobe (še posebej benzodiazepine) ali če jih nameravate prenehati jemati, ko boste jemali zdravilo Mysimba;
- če imate bipolarno motnjo (izredna nihanja razpoloženja);
- če jemljete katera koli druga zdravila, ki vsebujejo bupropion ali naltrekson;
- če imate motnje hranjenja ali ste jih imeli v preteklosti (na primer bulimijo ali anoreksijo nervozo);
- če ste trenutno odvisni od kroničnega zdravljenja z opiaty ali opiatnimi agonisti (na primer metadonom) ali če prestatate akutno odtegnitev (hitra ukinitve);
- če jemljete zdravila za zdravljenje depresije ali Parkinsonove bolezni, imenovana zaviralci monoaminooksidaze (MAO), ali ste jih jemali v zadnjih 14 dneh;
- če imate hudo obolenje jeter;
- če imate obolenje ledvic v končni fazi.

### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred začetkom jemanja zdravila Mysimba se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. To je pomembno, ker je pri nekaterih stanjih verjetnost za pojav neželenih učinkov večja (glejte tudi poglavje 4).

Če ste **depresivni, imate samomorilne misli oziroma ste že poskušali storiti samomor ali imate kakršne koli duševne motnje**, morate o tem obvestiti svojega zdravnika, preden začnete jemati to zdravilo.

### **Krči (epileptični napadi)**

Pokazalo se je, da zdravilo Mysimba povzroča krče (epileptične napade) pri največ 1 od 1.000 bolnikov (glejte tudi poglavje 4). Preden začnete jemati to zdravilo, morate obvestiti svojega zdravnika:

- če ste imeli hudo poškodbo ali travmo glave;
- če redno uživate alkohol (glejte “Zdravilo Mysimba skupaj z alkoholom”);
- če redno jemljete zdravila za uspavanje (pomirjevala);
- če ste trenutno odvisni od kokaina ali drugih stimulativnih sredstev oziroma ste zasvojeni z njimi;
- če imate sladkorno bolezen, pri kateri uporabljate insulin ali peroralna zdravila, ki lahko povzročijo nizke ravni sladkorja v krvi (hipoglikemija), ali
- če jemljete zdravila, ki lahko povečajo tveganje za krče (glejte “Druga zdravila in zdravilo Mysimba”).

Če imate krče (epileptične napade), morate prenehati jemati zdravilo Mysimba in se nemudoma posvetovati s svojim zdravnikom.

Zdravilo Mysimba morate takoj prenehati jemati in se posvetovati z zdravnikom, če se pri vas pojavijo simptomi **alergijske reakcije**, kot so otekanje žrela, jezika, ustnic ali obraza, težave s požiranjem ali dihanjem, omotica, povišana telesna temperatura, izpuščaji, bolečine v sklepih ali mišicah, srbenje ali koprivnica, potem ko vzamete to zdravilo (glejte tudi poglavje 4).

### **Posvetujte se z zdravnikom še zlasti v naslednjih primerih:**

- če imate **visok krvni tlak** pred jemanjem zdravila Mysimba, kajti stanje se lahko poslabša; pred začetkom jemanja zdravila Mysimba in med jemanjem naj vam izmerijo krvni tlak in srčni utrip; če se vam krvni tlak ali srčni utrip izrazito poveča, boste morali prenehati jemati zdravilo Mysimba;
- če imate nenadzorovano **koronarno bolezen** (bolezen srca, ki jo povzroči slab pretok krvi skozi srčne žile) s simptomi, kot je angina pectoris (zanjo je značilna bolečina v prsnem košu) ali nedavni srčni infarkt;
- če imate ali ste imeli bolezen, ki vpliva na obtok krvi v možganih (**cerebrovaskularno bolezen**);

- če imate **težave z jetri**, preden začnete jemati zdravilo Mysimba;
- če imate **težave z ledvicami**, preden začnete jemati zdravilo Mysimba;
- če ste že imeli **manijo** (občutek vznosenosti ali prekomernega razburjenja, ki povzroči neobičajno vedenje).

### Starejše osebe

Če ste stari 65 let ali več, bodite previdni pri jemanju zdravila Mysimba. Če ste stari nad 75 let, se zdravilo Mysimba ne priporoča.

### Otroci in mladostniki

Pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, študije niso bile opravljene. Zato se zdravilo Mysimba pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, ne sme uporabljati.

### Druga zdravila in zdravilo Mysimba

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

### Zdravila Mysimba ne jemljite skupaj s/z:

- **zaviralci monoaminooksidaze** (zdravila za zdravljenje depresije ali Parkinsonove bolezni), kot so fenelzin, selegilin ali razagilin; ta zdravila morate prenehati jemati vsaj 14 dni pred začetkom jemanja zdravila Mysimba (glejte "Ne jemljite zdravila Mysimba");
- **opiat in zdravili, ki vsebujejo opiate**, na primer za zdravljenje kašlja in prehlada (kot so mešanice, ki vsebujejo dekstrometorfan ali kodein), zasvojenosti z opiatom (kot je metadon), bolečine (na primer morfin in kodein), driske (na primer paregorik). Vsako zdravilo, ki vsebuje opiate, morate prenehati jemati vsaj 7–10 dni pred začetkom jemanja zdravila Mysimba. Zdravnik bo morda opravil krvni test, da se prepriča, da je vaše telo izločilo ta zdravila pred začetkom zdravljenja. Naltrekson blokira učinke opiatov; če vzamete večje odmerke opiatov, da bi premostili te učinke naltreksona, se bo morda pri vas pojavila akutna zastrupitev z opiatom, ki je smrtno nevarna. Ko boste prekinili zdravljenje z zdravilom Mysimba, boste morda bolj občutljivi na manjše odmerke opiatov (glejte "Ne jemljite zdravila Mysimba").

### Obvestite svojega zdravnika, če jemljete katero koli izmed naslednjih zdravil, kajti zdravnik vas bo natančno spremljal zaradi neželenih učinkov:

- zdravila, ki lahko pri samostojni uporabi ali v kombinaciji z naltreksonom/bupropionom povečajo **tveganje za krče**:
  - zdravila za zdravljenje depresije in drugih duševnih težav;
  - steroidi (razen kapljic, krem ali mazil za bolezni oči in kože ali inhalatorjev za težave z dihanjem, kot je astma);
  - zdravila, ki se uporabljajo za preprečevanje malarije;
  - kinoloni (antibiotiki, kot je ciprofloksacin, za zdravljenje okužb);
  - tramadol (zdravilo za lajšanje bolečin, ki spada v razred opiatov);
  - teofilin (uporablja se za zdravljenje astme);
  - antihistaminiki (zdravila za zdravljenje senenega nahoda, srbenja in drugih alergijskih reakcij), ki povzročijo zaspanost (npr. klorfenamin); zdravila za znižanje ravni sladkorja v krvi (npr. insulin, sulfonilsečnine, kot sta gliburid ali glibenklamid, in meglitinidi, kot sta nateglinid ali repaglinid);
  - zdravila za uspavanje (pomirjevala, kot je diazepam);
- zdravila za zdravljenje **depresije** (kot so dezipramin, venlafaksin, imipramin, paroksetin, citalopram) ali drugih duševnih težav (kot so risperidon, haloperidol, tioridazin);
- nekatera zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje **visokega krvnega tlaka** (antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, kot je metoprolol, in klonidin, centralno delujoči antihipertenzivi);
- nekatera zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje **nepravilnega srčnega ritma** (kot sta propafenon in flekainid);
- nekatera zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje **raka** (kot so ciklofosfamid, ifosfamid, tamoksifen);

- nekatera zdravila za zdravljenje **Parkinsonove** bolezni (kot so levodopa, amantadin ali orfenadrin);
- tiklopidin ali klopidogrel, ki se v glavnem uporabljata za zdravljenje **bolezni srca ali možganske kapi**;
- zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje **okužbe s HIV in aidsa**, kot sta efavirenz in ritonavir;
- zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje **epilepsije**, kot so valproat, karbamazepin, fenitoin ali fenobarbital.

Zdravnik vas bo natančno spremljal zaradi neželenih učinkov in/ali bo morda prilagodil odmerek drugih zdravil ali zdravila Mysimba.

#### **Zdravilo Mysimba skupaj z alkoholom**

Čezmerna uporaba alkohola med zdravljenjem z zdravilom Mysimba lahko poveča tveganje krčev (epileptičnih napadov) ali duševnih motenj oziroma zmanjša toleranco za alkohol. Zdravnik vam bo morda svetoval, da v obdobju jemanja zdravila Mysimba ne uživajte alkohola oziroma da ga poskušate zaužiti čim manj. Če zdaj zaužijete veliko alkohola, ne prenehajte kar naenkrat, saj se s tem pojavi tveganje za krče.

#### **Nosečnost in dojenje**

Zdravilo Mysimba se ne sme uporabljati med nosečnostjo in v obdobju dojenja.

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

#### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Zdravilo Mysimba lahko povzroči občutek omotičnosti, ki oslabi vašo sposobnost koncentracije in reagiranja.

**Če ste omotični, ne smete voziti ali upravljati s stroji.**

#### **Zdravilo Mysimba vsebuje laktozo (vrsto sladkorja)**

Če so vam povedali, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred jemanjem tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

### **3. Kako jemati zdravilo Mysimba**

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Začetni odmerek je običajno ena tableta (8 mg naltreksonijevega klorida/90 mg bupropionijevega klorida) enkrat dnevno, in sicer zjutraj. Odmerek se prilagaja postopoma:

- **1. teden:** ena tableta enkrat dnevno, in sicer zjutraj;
- **2. teden:** ena tableta dvakrat dnevno, ena zjutraj in ena zvečer;
- **3. teden:** tri tablete vsak dan, dve zjutraj in ena zvečer;
- **4. teden in naprej:** dve tableti dvakrat dnevno, dve zjutraj in dve zvečer.

Največji priporočeni dnevni odmerek zdravila Mysimba je po dve tableti dvakrat dnevno.

Zdravnik bo po 16 tednih in vsako leto po uvedbi zdravljenja ocenil, ali smete še naprej jemati zdravilo Mysimba.

Če imate težave z **jetri** ali **ledvicami** ali če ste **starejši od 65 let**, bo zdravnik glede na resnost težav skrbno presodil, ali je to zdravilo primerno za vas, ali vam priporočil, da jemljete drugačen odmerek, in vas natančneje spremljal zaradi morebitnih neželenih učinkov. Zdravnik bo morda pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Mysimba pri vas izvedel krvni test, če imate visoko raven sladkorja v krvi (sladkorno bolezen) ali če ste stari več kot 65 let, tako da bo lahko presodil, ali smete jemati to zdravilo ali če potrebujete drugačen odmerek.

Zdravilo je namenjeno za peroralno uporabo. Tablete pogoltnite cele. Tablet ne smete prerezati, žvečiti ali zdrobiti. Priporoča se, da tablete jemljete skupaj s hrano.

#### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila Mysimba, kot bi smeli**

Če ste vzeli preveč tablet, se bodo pri vas bolj verjetno pojavili krči ali drugi neželeni učinki, podobni tistim, ki so opisani spodaj v poglavju 4. **Ne čakajte**, temveč se nemudoma obrnite na svojega zdravnika ali oddelek za nujno pomoč v najbližji bolnišnici.

#### **Če ste pozabili vzeti zdravilo Mysimba**

Preskočite izpuščen odmerek in ob predvidenem času vzemite naslednji odmerek. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

#### **Če ste prenehali jemati zdravilo Mysimba**

Zdravilo Mysimba boste morali jemati vsaj 16 tednov, da boste dosegli poln učinek. **Z jemanjem zdravila Mysimba ne smete prenehati, ne da bi se pred tem posvetovali s svojim zdravnikom.**

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

### **Resni neželeni učinki**

Nemudoma obvestite svojega zdravnika, če se pri vas pojavi kateri koli izmed naslednjih resnih neželenih učinkov:

#### **- krči (epileptični napadi):**

redki – pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov, ki jemljejo zdravilo Mysimba, s tveganjem za krče.

Simptomi krčev vključujejo konvulzije in običajno tudi izgubo zavesti. Oseba, pri kateri so se pojavili krči, je lahko po tem zmedena in se ne spomni, kaj se je zgodilo. Pojav krčev je bolj verjeten, če vzamete prevelik odmerek, če vzamete nekatera druga zdravila ali če je tveganje krčev pri vas večje kot običajno (glejte poglavje 2).

### **Med druge neželene učinke so vključeni:**

**zelo pogosti** neželeni učinki (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- občutek slabosti (navzea), bruhanje;
- bolečine v trebuhu;
- zaprtje;
- glavobol;
- težave s spanjem (zagotovite, da ne boste vzeli zdravila Mysimba malo pred odhodom v posteljo);
- tesnoba, agitacija;
- bolečine v sklepih in mišicah;

**pogosti** neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- majhno število nekaterih belih krvnih celic (zmanjšano število limfocitov);
- omotica, občutek omotice ali "vrtenja" (vertigo);
- občutek tresenja (tremor);
- povečana energija, razdražljivost;
- občutek depresije, razpoloženske motnje;
- mrzlica, povišana telesna temperatura;
- zmanjšan apetit, driska;
- spremembe okusa hrane (disgevizija), suha usta, zobobol;
- težave s koncentracijo;
- občutek utrujenosti, dremavosti ali pomanjkanja energije (letargija);

- zvonjenje v ušesih (tinitus);
- hiter ali nepravilen srčni utrip;
- vročinski oblivi;
- solzenje oči;
- bolečina v zgornjem delu trebuha;
- zapoznena ejakulacija;
- bolečina v prsnem košu, spremembe v zapisih elektrokardiograma (zapisi električne aktivnosti srca);
- čezmerno potenje (hiperhidroza);
- koprivnica, izpuščaji, srbenje (pruritus);
- izpadanje las (alopecija);

**občasni** neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- herpes na ustnicah (oralni herpes);
- srbenje, mehurji, razpoke in luščenje kože med prsti na nogi (atletsko stopalo ali tinea pedis);
- otekle bezgavke na vratu, pod pazduho ali v dimljah (limfadenopatija);
- prevelika izguba vode iz telesa (dehidracija);
- izguba apetita (anoreksija);
- povečan apetit, povečanje telesne mase;
- nenavadne sanje, nočne more;
- rdečica;
- občutek živčnosti, občutek odsotnosti, napetost, agitacija, nihanje razpoloženja, halucinacije, zmedenost, huda sumničavost (paranoja), dezorientiranost;
- izguba spolnega poželenja;
- tremor glave ali okončine, ki se okrepi, kadar poskušate narediti kako dejanje (intencijski tremor);
- motnje ravnotežja;
- izguba spomina (amnezija), psihična prizadetost;
- skorajšnja omedlevica (presinkopa);
- slabost zaradi vožnje;
- bolečina v ušesu, neprijeten občutek v ušesu;
- motnje vida, zamegljen vid, draženje oči, bolečina v očeh ali otekanje oči, povečana občutljivost za svetlobo (fotofobija);
- neprijeten občutek v nosu, zamašen nos, izcedek iz nosu, kihanje, težave s sinusi;
- vnetje žrela, povečano izločanje sluzi, ki jo izkašljate, težave z dihanjem, motnje glasu, kašelj, zehanje;
- nihanje krvnega tlaka ali zvišan krvni tlak (včasih huda oblika);
- bolečina v spodnjem delu trebuha;
- spahovanje;
- otekanje ustnic;
- izločanje sveže krvi skozi zadnjik, običajno v blatu ali z njim (hematohezija);
- izboklina organa ali tkiva, ki obkroža organ, skozi steno votline, kjer se običajno nahaja (hernija);
- vetrovi (flatulenca), hemoroidi, razjede, kavitete;
- vnetje žolčnika (holecistitis);
- težave s hrbtenico, ko se podporni diskus med kostema (vretencema) izboči (protruzija intervertebralnega diskusa);
- bolečina v čeljusti in v dimljah;
- težave, za katere je značilna nenadna nuja po uriniranju (siljenje na vodo), nenormalno pogosto uriniranje, boleče uriniranje;
- neredna menstruacija, krvavitev iz nožnice, suhost vulve in nožnice;
- težave z doseganjem ali ohranjanjem erekcije;
- neobičajno počutje, šibkost (astenija);
- žeja, občutek vročine;
- hladne okončine (dlani, stopala);
- zvišane ravni kreatinina v krvi (kažejo na okvaro ledvične funkcije);
- povišane vrednosti jetrnih encimov in bilirubina, motnje jetrne funkcije, hepatitis;

- zmanjšanje hematokrita (kaže na zmanjšanje volumna rdečih krvnih celic);
- akne, mastna koža;

**redki** neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov):

- neobičajna krvavitev ali podkožne modrice;
- spremembe ravni sladkorja v krvi;
- občutek razdraženosti ali sovražnosti;
- samomorilne misli, poskusi samomora, občutek opazovanja samega sebe zunaj telesa ali občutek neresničnosti okolja (depersonalizacija);
- togost mišic, nehotni gibi, težave s hojo ali koordinacijo;
- motnje spomina;
- omedlevica;
- ščemenje ali otrplost rok ali nog;
- razširjenje krvnih žil, nizek krvni tlak ob vstajanju s sedečega ali ležečega položaja (posturalna hipotenzija);
- porumenelost kože ali beločnic (zlatenica);
- multiformni eritem (huda kožna bolezen, ki lahko prizadene usta in druge dele telesa, z rdečimi, pogosto srbečimi pikami, ki se začnejo na okončinah), Stevens-Johnsonov sindrom (redka kožna bolezen s hudimi mehurji in krvavitvijo ustnic, očesa, ust, nosu in spolovil);
- poslabšanje psoriaze (zadebeljene lise rdeče kože);
- trzanje mišic;
- zastoj urina;

**zelo redki** neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov):

- otekanje vek, obraza, ustnic, jezika ali žrela, ki lahko povzroči velike težave z dihanjem (angioedem), nenadna smrtno nevarna alergijska reakcija (anafilaktični šok);
- fiksne, iracionalne ideje (blodnje), agresija;
- nenormalno razpadanje mišic, ki lahko povzroči težave z ledvicami (rabdomiolizo);

**neznana pogostnost** neželenih učinkov (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

- psihoza;
- neprijeten občutek v trebuhu;
- prebavne motnje.

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila Mysimba**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 30°C.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**



### **Kaj vsebuje zdravilo Mysimba**

- **Zdravilni učinkovini sta** naltreksonijev klorid in bupropionijev klorid. Ena tableta vsebuje 8 mg naltreksonijevega klorida, kar ustreza 7,2 mg naltreksona, in 90 mg bupropionijevega klorida, kar ustreza 78 mg bupropiona.
- **Druge sestavine zdravila (pomožne snovi) so:**  
**jedro tablete:** mikrokristalna celuloza, hidroksipropilceluloza, brezvodna laktoza, laktoza monohidrat (glejte poglavje 2 “Zdravilo Mysimba vsebuje laktozo”), cisteinijev klorid, krosповidon, magnezijev stearat, hipromeloza, dinatrijev edetat, koloidni silicijev dioksid in indigotin (E132); **filmska obloga:** polivinilalkohol, titanov dioksid (E171), makrogol 3350, smukec in indigotin (E132).

### **Izgled zdravila Mysimba in vsebina pakiranja**

Tablete zdravila Mysimba s podaljšanim sproščanjem so modre okrogle bikonveksne tablete, ki imajo na eni strani vtisnjeno oznako “NB-890”. Zdravilo Mysimba je na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo po 28, 112 tablet. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

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

### **Izdelovalec**

Central Pharma Contract Packaging Ltd.  
Caxton Road, Bedford, Bedfordshire, MK41 0XZ  
Velika Britanija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

#### **Belgique/België/Belgien**

Orexigen Therapeutics Ireland Limited  
Tel. 0800-795-10

#### **България**

PharmaSwiss EOOD  
Тел.: 00 800 21 00 173

#### **Česká republika**

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

#### **Danmark**

Navamedic AB  
Tel. 8025-3432

#### **Deutschland**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH  
Tel. 0800-183-2002

#### **Eesti**

PharmaSwiss Eesti OÜ  
Tel: 800 0100703

#### **Ελλάδα**

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

#### **España**

Laboratorios Farmacéuticos ROVI, S.A.

#### **Lietuva**

UAB „PharmaSwiss”  
Tel. 880 033 407

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Orexigen Therapeutics Ireland Limited  
Tel. 800-2-3603

#### **Magyarország**

Valeant Pharma Magyarország Kft.  
Tel: 06 8 010 9471

#### **Malta**

Orexigen Therapeutics Ireland Limited  
Tel. +44 1223771222

#### **Nederland**

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

#### **Norge**

Navamedic AB  
Tel. 800-69-888

#### **Österreich**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH  
Tel. 0800-298403

#### **Polska**

Valeant Pharma Poland sp. z o.o.

Tel.: 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

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

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {mesec LLLL}.**

**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:

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