

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

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

1. NAZIV LIJEKA

Mysimba 8 mg/90 mg tablete s produljenim oslobađanjem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

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

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta s produljenim oslobađanjem

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

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

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

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

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

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

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

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

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

Potreba za nastavkom liječenja će biti procijenjena nakon 16 tjedana (vidjeti dio 4.1) a zatim ponovno procjenjivana godišnje. Kardiovaskularni rizici lijeka Mysimba pri primjeni duljoj od godinu dana

nisu u potpunosti poznati. Liječenje lijekom Mysimba treba prekinuti nakon godinu dana ako bolesnik nije uspio održati gubitak od barem 5 % početne tjelesne težine (vidjeti dio 4.1). Prije nastavka liječenja zdravstveni radnik, u suradnji s bolesnikom, treba provesti godišnju procjenu kako bi se osiguralo da nije došlo do negativnih promjena u kardiovaskularnom riziku (vidjeti dio 4.4) te da se gubitak težine održava u skladu s ovim dijelom.

Ako propustite dozu

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

Posebne populacije

Stariji bolesnici (preko 65 godina)

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

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Naltrekson/bupropion je kontraindiciran u bolesnika sa završnim stadijem zatajenja bubrega (vidjeti dio 4.3). U bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega, maksimalna preporučena dnevna doza naltreksona/bupropiona iznosi dvije tablete (jedna tableta ujutro i jedna tableta uvečer) (vidjeti dijelove 4.4, 4.8 i 5.2). Preporučuje se da bolesnici s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega započnu liječenje jednom tabletom ujutro tijekom prvog tjedna liječenja, a zatim povećaju na jednu tabletu ujutro i jednu uvečer od drugog tjedna na dalje. Smanjenje doze nije potrebno za bolesnike s blagim oštećenjem funkcije bubrega. Za osobe u kojih je rizik od oštećenja funkcije bubrega povećan, naročito u bolesnika s dijabetesom ili starijih osoba, procijenjena brzina glomerularne filtracije se mora utvrditi prije početka liječenja s naltrekson/bupropionom.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Naltrekson/bupropion je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.3). Naltrekson/bupropion se ne preporučuje bolesnicima s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.4. i 5.2). U bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre, najviša preporučena dnevna doza naltreksona/bupropiona je dvije tablete (jedna ujutro i jedna uvečer) (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Preporučuje se da bolesnici s blagim oštećenjem funkcije jetre započnu liječenje jednom tabletom ujutro tijekom prvog tjedna liječenja, a zatim povećaju na jednu tabletu ujutro i jednu uvečer od drugog tjedna nadalje. Stupanj oštećenja funkcije jetre mora se procijeniti pomoću Child-Pugh klasifikacije.

Pedijatrijska populacija

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

Način primjene

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

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu(e) tvar(i) ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Bolesnici s nekontroliranom hipertenzijom (vidjeti dio 4.4)
- Bolesnici s trenutnim poremećajem napadaja ili napadajima u anamnezi (vidjeti dio 4.4)
- Bolesnici s poznatim tumorom središnjeg živčanog sustava
- Bolesnici koji se podvrgavaju akutnom ustezanju od alkohola ili benzodiazepina
- Bolesnici s bipolarnim poremećajem u anamnezi
- Bolesnici koji dobivaju istodobno liječenje s bupropionom ili naltreksonom
- Bolesnici s trenutnom ili prethodnom dijagnozom bulimije ili anoreksije nervoze

- Bolesnici trenutno ovisni o primjeni opioida, uključujući lijekove koji sadrže opioide, bolesnici liječeni agonistima opioida koji se koriste kod ovisnosti o opioidima (npr. metadon, buprenorfin) ili bolesnici u akutnom ustezanju od opioida (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5)
- Bolesnici koji primaju istodobno inhibitore monoaminooksidaze (MAOI). Mora proći najmanje 14 dana između prekida MAOI-a i započinjanja liječenja s naltrekson/bupropionom (vidjeti dio 4.5)
- Bolesnici s teškim oštećenjem jetre (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).
- Bolesnici sa završnim stadijem zatajenja bubrega (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

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

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

Samoubojstvo i suicidalno ponašanje

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

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

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

Napadaji

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

Rizik od napadaja je također povezan sa čimbenicima bolesnika, kliničkoj situaciji i istodobnoj primjeni drugih lijekova, što se mora uzeti u obzir kod izbora bolesnika koji će biti liječeni

naltrekson/bupropionom. Naltrekson/bupropion se mora prekinuti i ne smije se ponovno započeti u bolesnika koji dožive napadaj dok se liječe lijekom. Treba biti oprezan kod propisivanja naltrekson/bupropiona bolesnicima sa predisponirajućim čimbenicima koji mogu povećati rizik od napadaja, uključujući:

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

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

Bolesnici koji primaju opioide

Potrebno je upozoriti bolesnike da ne koriste opioide tijekom liječenja naltrekson/bupropionom (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Naltrekson/bupropion se ne smije davati bolesnicima koji su trenutno ovisni o primjeni opioida, uključujući lijekove koji sadrže opioide ili bolesnicima liječenim agonistima opioida korištenim kod ovisnosti o opioidima (npr. metadon, buprenorfin) ili bolesnicima u akutnom ustezanju od opioida (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Naltrekson/bupropion se može koristiti s oprezom nakon što je uporaba opioida prekinuta najmanje 7 do 10 dana kako bi se spriječila precipitacija simptoma ustezanja. Kada se sumnja na uporabu opioida, može se obaviti test kako bi se potvrdio klirens opioidnih lijekova prije započinjanja liječenja naltrekson/bupropionom. Ako je potrebna terapija opioidima nakon započinjanja liječenja, liječenje s naltrekson/bupropionom se mora prekinuti. Nakon istodobne primjene naltrekson/bupropiona i opioida zabilježene su ozbiljne, po život opasne reakcije kao što su napadaj i serotoniniski sindrom. Tijekom liječenja naltrekson/bupropionom prijavljena je nedovoljna intra/postoperativna analgezija opioidima.

U bolesnika kojima je potrebno povremeno liječenje opioidima (npr. zbog kirurškog postupka), liječenje naltrekson/bupropionom treba prekinuti najmanje 3 dana prije, a dozu opioida se ne smije povišiti iznad standardne doze. Tijekom kliničkih ispitivanja s naltrekson/bupropionom, istodobna uporaba opioida ili lijekova nalik opioidima, uključujući analgetike ili antitusike je bila isključena. Ipak, oko 12 % ispitanika je uzelo istodobno opioide ili lijekove nalik opioidima dok su sudjelovali u kliničkim ispitivanjima s naltrekson/bupropionom, od kojih je većina nastavila liječenje u ispitivanju bez prekida doze naltrekson/bupropiona i bez nepovoljnih posljedica.

Pokušaj prevladavanja blokade

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

Alergijske reakcije

U kliničkim ispitivanjima s bupropionom su prijavljene anafilaktoidne/anafilaktičke reakcije okarakterizirane simptomima kao što su pruritus, urtikarija, angioedem, i dispneja koji su zahtijevali liječenje. Osim toga, nakon stavljanja lijeka u promet bilo je i rijetkih spontanijh prijava multififormnog eritema i anafilaktičkog šoka povezanih s bupropionom. Bolesnik treba prestati uzimati naltrekson/bupropion i obratiti se liječniku ako tijekom liječenja razvije alergijske ili

anafilaktoidne/anafilaktičke reakcije (npr. kožni osip, pruritus, koprivnjaču, bol u prsištu, edem, i nedostatak zraka).

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

Teške kožne nuspojave

Teške kožne nuspojave (engl. *Severe cutaneous adverse reaction*, SCAR) kao što su Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) i akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP), koje mogu biti opasne po život ili smrtonosne, prijavljene su u vezi s liječenjem naltreksonom/bupropionom. Bolesnike treba informirati o znakovima i simptomima te ih pažljivo pratiti zbog moguće pojave kožnih reakcija. Ako se pojave znakovi ili simptomi koji ukazuju na te reakcije, odmah treba prekinuti primjenu naltreksona/bupropiona i razmotriti zamjensko liječenje (ako je prikladno). Ako se u bolesnika razvije ozbiljna reakcija poput SJS-a ili AGEP-a povezana s primjenom naltreksona/bupropiona, ta terapija se u tog bolesnika nikada ne smije ponovno započeti.

Povišenje krvnog tlaka

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

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

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

Bolesti srca i krvnih žila

Nema kliničkog iskustva koje bi ustanovilo sigurnost naltrekson/bupropiona u bolesnika s nedavnim infarktom miokarda u anamnezi, nestabilne bolesti srca ili kongestivnog zatajenja srca NYHA stupnja III ili IV. Naltrekson/bupropion treba koristiti s oprezom u bolesnika s aktivnom bolešću koronarnih arterija (npr. trenutna angina ili nedavni infarkt miokarda u anamnezi) ili s cerebrovaskularnom bolesti u anamnezi.

Brugadin sindrom

Bupropion može razotkriti Brugadin sindrom, rijetku nasljednu bolest srčanih natrijevih kanala s karakterističnim promjenama na EKG-u (blok desne grane i elevacija ST segmenta u desnim prekordijalnim odvodima) koja može dovesti do srčanog zastoja ili iznenadne smrti. Preporučuje se postupati uz oprez u bolesnika koji imaju Brugadin sindrom ili pozitivnu obiteljsku anamnezu srčanog zastoja ili iznenadne smrti.

Hepatotoksičnost

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

Stariji bolesnici

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

Oštećenje bubrega

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

Oštećenje jetre

Naltrekson/bupropion nije opsežno ispitan u ispitanika s oštećenjem jetre. Naltrekson/bupropion je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem jetre, i ne preporučuje se u bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre (vidjeti dijelove 4.2, 4.3, i 5.2). U bolesnika s blagim oštećenjem jetre, najviša preporučena dnevna doza za naltrekson/bupropion mora se smanjiti jer ti bolesnici mogu imati više koncentracije lijeka što bi moglo rezultirati povećanjem učestalosti nuspojava (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Serotoninski sindrom

Postoje izvješća nakon stavljanja lijeka u promet o serotoninskom sindromu, potencijalno po život opasnom stanju, kada se naltrekson/bupropion istodobno davao sa serotonergičkim lijekom, poput selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (engl. *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors*, SSRIs), inhibitora ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (engl. *Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors*, SNRI) i opioda (npr. tramadol, metadon) (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8). Ako je klinički opravdano istodobno liječenje drugim serotonergičkim lijekovima, savjetuje se pažljivo promatranje bolesnika, posebno tijekom početka liječenja i povećanja doze.

Serotoninski sindrom može uključivati promjene mentalnog statusa (npr. uznemirenost, halucinacije, koma), nestabilnost autonomnog živčanog sustava (npr. tahikardija, nestabilan krvni tlak, hipertermija), neuromuskularne abnormalnosti (npr. hiperrefleksija, nekoordiniranost, rigidnost) i/ili gastrointestinalne simptome (npr. mučnina, povraćanje, proljev). Ako se sumnja na serotoninski sindrom, mora se razmotriti prekid terapije.

Neuropsihijatrijski simptomi i aktivacija manije

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

Kod primjene naltreksona/bupropiona prijavljeni su napadaji panike, osobito u bolesnika s psihijatrijskim poremećajima u anamnezi. Slučajevi su se uglavnom javljali tijekom početne faze titracije i nakon promjena doze. Naltrekson/bupropion treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s anamnezom psihijatrijskih poremećaja.

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

Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Primjena naltrekson/bupropiona povezana je sa somnolencijom i epizodama gubitka svijesti, ponekad uzrokovanih napadajima. Bolesnicima treba savjetovati oprez prilikom upravljanja vozilima ili rada sa strojevima tijekom liječenja naltrekson/bupropionom, posebice na početku liječenja ili tijekom faze titracije. Bolesnicima koji dožive omaglicu, somnolenciju, gubitak svijesti ili napadaj treba savjetovati izbjegavanje upravljanja vozilima ili rada sa strojevima sve dok te nuspojave ne prestanu. Kao druga mogućnost, može se razmotriti prestanak liječenja (vidjeti dijelove 4.7 i 4.8).

Laktoza

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Edukativni materijali

Svi liječnici koji namjeravaju propisivati lijek Mysimba moraju se pobrinuti da su primili i da su upoznati s edukativnim materijalom za liječnike. Liječnici su dužni bolesniku objasniti i s njim raspraviti koristi i rizike terapije lijekom Mysimba, u skladu s informacijama navedenima u sažetku opisa svojstava lijeka i vodiču za propisivanje (kontrolni popis za liječnike).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Inhibitori monoaminooksidaze (MAOI)

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

Opioidi

Naltrekson/bupropion je kontraindiciran u bolesnika trenutno ovisnih o primjeni opioida, uključujući lijekove koji sadrže opioide, bolesnika liječenih agonistima opioida koji se koriste kod ovisnosti o opioidima (npr. metadon, buprenorfin), ili u bolesnika u akutnom ustezanju od opioida (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4). Zbog antagonističkog učinka naltreksona na opioidni receptor, bolesnici koji uzimaju naltrekson/bupropion možda neće imati potpunu korist od liječenja s lijekovima koji sadrže opioide kao što su lijekovi protiv kašlja i prehlade, pripravci protiv proljeva i opioidni analgetici.

Lijekovi koji se metaboliziraju putem enzima citokroma P450 (CYP)

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

CYP2D6 supstrati

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

Istodobnoj primjeni bupropiona s lijekovima koji se metaboliziraju putem CYP2D6 izoenzima uključujući određene antidepresive (selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina i mnoge tricikličke antidepresive, npr. dezipramin, imipramin, paroksetin), antipsihotike (npr. haloperidol, risperidon i tioridazin), beta blokatore (npr. metoprolol) i antiaritmike tipa 1C (npr. propafenon i flekainid), treba pristupiti s oprezom i treba ih započeti u nižim dozama raspona doze lijeka koji se daje istodobno. Iako se citalopram primarno ne metabolizira preko CYP2D6, u jednom ispitivanju, bupropion je povećao C_{max} i AUC citaloprama za 30 % odnosno 40 %.

Postoje izvješća nakon stavljanja lijeka u promet o serotoninском sindromu, potencijalno po život opasnom stanju, kada se naltrekson/bupropion istodobno davao sa serotonergičkim lijekom, poput selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SSRIs), inhibitora ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI) i opioda (npr. tramadol, metadon) (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Lijekovi koji zahtijevaju metaboličku aktivaciju putem CYP2D6 kako bi bili učinkoviti, (npr. tamoksifen), mogu imati smanjenu djelotvornost kada se daju istodobno s inhibitorima CYP2D6, kao što je bupropion. Ako se naltrekson/bupropion dodaje režimu liječenja bolesnika koji već prima lijek metaboliziran putem CYP2D6, mora se razmotriti smanjenje doze prvotnog lijeka i to naročito za istodobno uzimane lijekove s uskim terapijskim indeksom. Kada je to moguće, treba razmotriti mogućnost terapijskog praćenja lijeka za lijekove s uskim terapijskim indeksom, kao što su triciklički antidepresivi.

CYP2B6 induktori, inhibitori i supstrati

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

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

Istodobna primjena lijekova koji mogu inhibirati metabolizam bupropiona putem CYP2B6 izoenzima (npr. CYP2B6 supstrati: ciklofosamid, ifosfamid i CYP2B6 inhibitori: orfenadrin, tiklopidin, klopogrel), mogu dovesti do povećanih razina bupropiona u plazmi i smanjenih razina aktivnog metabolita hidroksibupropiona. Kliničke posljedice inhibicije metabolizma bupropiona putem enzima CYP2B6 i posljedične promjene u omjeru bupropion-hidroksibupropion trenutno nisu poznate, ali mogu potencijalno dovesti do smanjenja djelotvornosti naltrekson/bupropiona.

OCT2 supstrati

Bupropion i njegovi metaboliti kompetitivno inhibiraju OCT2 u bazolateralnoj membrani bubrežnih tubula odgovornih za lučenje kreatinina, na način sličan OCT2 supstratu cimetidinu. Dakle, blaga povećanja kreatinina uočena nakon dugotrajnog liječenja s naltrekson/bupropionom su vjerojatno posljedica inhibicije OCT2 i ne ukazuju na promjene u klirensu kreatinina. Uporaba

naltrekson/bupropiona s drugim OCT2 supstratima (npr. metformin) u kliničkim ispitivanjima nisu ukazala na potrebu za prilagodbom doze ili drugim mjerama opreza.

Druge interakcije

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

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

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

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

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

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

Istodobna primjena naltreksona/bupropiona s digoksinom može smanjiti razine digoksina u plazmi. Pratite razine digoksina u plazmi u bolesnika koji se istodobno liječe naltreksonom/bupropionom i digoksinom. Liječnici trebaju biti svjesni da razine digoksina mogu porasti nakon prekida liječenja naltreksonom/bupropionom, a bolesnika treba nadzirati zbog moguće toksičnosti digoksina.

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

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

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

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni naltrekson/bupropiona u trudnica ograničeni. Kombinacija nije ispitana u ispitivanjima reproduktivne toksičnosti. Ispitivanja na životinjama s naltreksonom pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3); ispitivanja na životinjama s bupropionom ne daju jasan dokaz štetnog učinka na reprodukciju. Potencijalni rizik za ljude nije poznat.

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

Dojenje

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

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

Plodnost

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

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Naltrekson/bupropion utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Kad se upravlja vozilima ili se radi sa strojevima mora se uzeti u obzir da se tijekom liječenja može pojaviti omaglica, somnolencija, gubitak svijesti i napadaj.

Bolesnike treba upozoriti vezano uz upravljanje vozilima ili rad sa opasnim strojevima za slučaj da naltrekson/bupropion možda u njih bude utjecao na sposobnost sudjelovanja u takvim aktivnostima (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

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

Tablični popis nuspojava

Sigurnosni profil naltrekson/bupropiona (NB) sažet u tablici 1 u nastavku temelji se na kliničkim ispitivanjima provedenim s fiksnom kombinacijom doza (nuspojave s incidencijom od najmanje 0,1 % te dvostruko višom od one s placebom) i/ili izvorima podataka nakon stavljanja lijeka u promet. Popis pojmova u tablici 2 pruža informacije o nuspojavama pojedinačnih sastavnica naltreksona (N) i bupropiona (B) identificiranih u njihovim odobrenim sažecima opisa svojstava lijeka za različite indikacije.

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

Tablica 1. Nuspojave prijavljene u ispitanika koji su primali naltrekson/bupropion, kao fiksnu kombinaciju

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji krvi i limfnog sustava	rijetko	smanjen hematokrit smanjen broj limfocita
	nepoznato	limfadenopatija
Poremećaji imunološkog sustava	manje često	reakcije preosjetljivosti urtikarija
	rijetko	angiodem
	rijetko	dehidracija
Poremećaji metabolizma i prehrane	rijetko	dehidracija
Psihijatrijski poremećaji	često	anksioznost nesanica
	manje često	abnormalni snovi agitacija, promjene raspoloženja nervoza napetost disocijacija (osjećaj odvojenosti)
	rijetko	halucinacije
	nepoznato	napadaj panike
	nepoznato	afektivni poremećaji agresija konfuzno stanje deluzije depresija dezorijentiranost poremećaj pažnje neprijateljstvo gubitak libida noćne more paranoja psihotični poremećaj suicidalne misli* pokušaj suicida suicidalno ponašanje
	nepoznato	afektivni poremećaji agresija konfuzno stanje deluzije depresija dezorijentiranost poremećaj pažnje neprijateljstvo gubitak libida noćne more paranoja psihotični poremećaj suicidalne misli* pokušaj suicida suicidalno ponašanje
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često	glavobolja
	često	omaglica tremor disgeuzija letargija somnolencija
	manje često	intencijski tremor poremećaj ravnoteže amnezija
	rijetko	gubitak svijesti parestezija presinkopa napadaj** sinkopa

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
	nepoznato	distonija gubitak pamćenja parkinsonizam nemir serotoninski sindrom****
Poremećaji oka	nepoznato	iritacija oka bol u oku ili astenopija oticanje oka pojačano suženje fotofobija zamagljen vid
Poremećaj uha i labirinta	često	tinitus vertigo
	manje često	bolesti kretanja
	nepoznato	nelagoda u uhu bol u uhu
Srčani poremećaji	često	palpitacije ubrzani rad srca
	manje često	tahikardija
Krvožilni poremećaji	često	navala vrućine hipertenzija***** povećan krvni tlak
	nepoznato	fluktuacija krvnog tlaka
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta	nepoznato	kašalj disfonija dispneja nazalna kongestija nazalna nelagoda orofaringealna bol rinoreja poremećaj sinusa kihanje zijevanje
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	mučnina zatvor povraćanje
	često	suha usta bol u gornjem dijelu abdomena bol u abdomenu
	manje često	neugoda u abdomenu dispepsija podrigivanje
	rijetko	hematohezija hernija oticanje usana bol u donjem dijelu abdomena zubni karijes*** zubobolja***
	nepoznato	dijareja flatulencija hemoroidi ulkus

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji jetre i žuči	manje često	kolecistitis povišen ALT povišen AST povišeni jetreni enzimi
	rijetko	oštećenje jetre uzrokovano lijekovima
	nepoznato	hepatitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često	hiperhidroza pruritus alopecija osip
	nepoznato	Akne multiformni eritem i Stevens-Johnsonov sindrom kožni eritemski lupus pogoršanje sindroma sistemskog eritemskog lupusa akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	rijetko	bol čeljusti
	nepoznato	Artralgija bol u preponama mijalgija rabdomioliza
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	manje često	povećan kreatinin u krvi
	rijetko	hitnost mokrenja
	nepoznato	dizurija, polakizurija, učestalo mokrenje i/ili zadržavanje mokraće
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	manje često	erektilna disfunkcija
	rijetko	neredovita mjesečnica, vaginalno krvarenje, vulvovaginalna suhoća
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	često	umor, osjećaj nervoze, razdražljivost
	manje često	astenija, abnormalni osjećaj, osjećaj vrućine, povećan apetit, žeđ
	rijetko	bol u prsištu, periferna hladnoća, pireksija
	nepoznato	zimica, povećana energija

- * Slučajevi suicidalnih misli i suicidalnog ponašanja prijavljeni su tijekom NB terapije (vidjeti dio 4.4)
- ** Incidencija napadaja je otprilike 0,1 % (1/1000). Najčešći tip napadaja je generalizirani kloničko-tonički napadaji, vrsta napadaja koja može rezultirati u nekim slučajevima u postiktalnom konfuzijom ili poremećajem pamćenja (vidjeti dio 4.4).
- *** Zubobolja i zubni karijes, iako ne ispunjavaju kriterije za uključivanje u ovu tablicu, navedeni su na temelju podskupine bolesnika sa suhim ustima, u kojoj se uočila veća incidencija zubobolje i zubnog karijesa u ispitanika liječenih sa NB naspram placeba.
- **** Serotoninski sindrom može se javiti kao posljedica interakcije između bupropiona i serotonergičkog lijeka (npr. selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SSRIs) ili inhibitora ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRIs) i opioda) (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5)).
- ***** Slučajevi hipertenzivne krize nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su tijekom početne faze titracije.

Budući da je NB fiksna kombinacija dvije djelatne tvari, osim nuspojava navedenih u tablici 1, mogu se pojaviti dodatne nuspojave uočene s jednim od sastojaka. Dodatne nuspojave koje se mogu pojaviti

s jednom ili drugom komponentom (bupropion ili naltrekson) kad se primjenjuju u drugim indikacijama osim pretilosti sažeti su u tablici 2.

Tablica 2. Nuspojave prijavljene za pojedinačne komponente naltrekson i bupropion navedene u njihovim odobrenim sažecima opisa svojstava lijeka.

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
Infekcije i infestacije	manje često	oralni herpes (N) atletsko stopalo (N)
Poremećaji krvi i limfnog sustava	manje često	idiopatska trombocitopenična purpura (N)
Poremećaji imunološkog sustava	vrlo rijetko	Teže reakcije preosjetljivosti uključujući angioedem, dispneju/bronhospazam i anafilaktički šok. Artralgija, mijalgija i vrućica također su prijavljene uz osip i druge simptome koji upućuju na odgođenu preosjetljivost. Ovi simptomi mogu sličiti serumskoj bolesti (B).
Poremećaji metabolizma i prehrane	često	smanjen apetit (N)
	manje često	anoreksija (B) poremećaji glukoze u krvi (B)
Psihijatrijski poremećaji	često	poremećaj koncentracije (B)
	manje često	deluzije (B) depersonalizacija (B) poremećaj libida (N) paranoja (B)
Poremećaji živčanog sustava	manje često	ataksija (B) nekoordiniranost (B)
Poremećaji oka	manje često	poremećaj vida (B)
Srčani poremećaji	često	promjene u elektrokardiogramu (N)
Krvožilni poremećaji	manje često	posturalna hipotenzija (B) vazodilatacija (B)
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	manje često	pojačan sputum (N)
Poremećaji probavnog sustava	često	poremećaji okusa (B)
Poremećaji jetre i žuči	manje često	povišen bilirubin u krvi (N) žutica (B)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	manje često	pogoršanje psorijaze (B) seboreja (N)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	manje često	trzanje (B)
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	često	odgođena ejakulacija (N)
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	manje često	povećanje tjelesne težine (N)

Opis odabranih nuspojava

Napadaji

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

Gastrointestinalne nuspojave

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

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

Ostale učestale nuspojave

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

Stariji bolesnici

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

Dijabetes tipa 2

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

Oštećenje funkcije bubrega

Bolesnici s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega imali su veću incidenciju gastrointestinalnih nuspojava i nuspojava središnjeg živčanog sustava, tako da su ovi bolesnici općenito imali manju podnošljivost naltrekson/bupropiona u ukupnoj dnevnoj dozi od 32 mg naltreksonklorida/360 mg bupropionklorida, što se smatra posljedicom većih koncentracija aktivnih metabolita u plazmi. Vrste

događaja podnošljivosti su bile slične događajima uočenih kod bolesnika s normalnom funkcijom bubrega (vidjeti dijelove 4.2, 4.4, i 5.2).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

4.9 Predoziranje

Iskustvo predoziranja u ljudi

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

Bupropion

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

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

Naltrekson

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

Liječenje predoziranja

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

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

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: lijekovi protiv pretilosti osim dijetetskih proizvoda, lijekovi protiv pretilosti koji djeluju centralno, ATK oznaka: A08AA62.

Mehanizam djelovanja i farmakodinamički učinci

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

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

Klinička djelotvornost i sigurnost

Učinci naltrekson/bupropiona na gubitak težine, održavanje težine, opseg struka, sastav tijela, markere povezane s pretilosti za kardiovaskularne i metaboličke parametre i procjene koje izvještavaju bolesnici su ispitani u dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju pretilosti faze 2 i faze 3 (BMI raspon 27-45 kg/m²) s trajanjem ispitivanja od 16 do 56 tjedna, randomizirano na naltreksonklorid (16 do 50 mg/dan) i/ili bupropionklorid (300 do 400 mg/dan) ili placebo.

Učinak na gubitak težine i održavanje težine

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

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

U kombiniranim ispitivanjima faze 3, prosječna dob je bila 46 godina, 83 % su bile žene, a 77 % su bili bijelci, 18 % su bili crnci i 5 % su bili drugih rasa. Srednja vrijednost početnog BMI je bila 36 kg/m², a srednja vrijednost opsega struka je bila 110 cm. Dva koprimaryna ishoda su bili postotak promjene od početne tjelesne težine i udio ispitanika koji su postigli ukupno smanjenu tjelesnu težinu od ≥ 5 %. Sažeci podataka za srednje vrijednosti promjene tjelesne težine odražavaju populaciju s namjerom liječenja (engl. *Intent-to-Treat*, ITT), definiranu kao ispitanici koji su bili

randomizirani i imali su mjerenje tjelesne težine na početku te barem jedno mjerenje tjelesne težine nakon početnog tijekom definirane faze liječenja, pomoću analize zadnjeg zapažanja prenesenog dalje (engl. *last observation carried forward*, LOCF) kao i analizu ispitanika koji su završili ispitivanje. Sažeci udjela ispitanika koji su postigli $\geq 5\%$ ili $\geq 10\%$ smanjenje tjelesne težine koriste analizu početnog zapažanja prenesenog dalje (engl. *baseline observation carried forward*, BOCF) svih randomiziranih ispitanika. Sveukupno pridržavanje je bilo slično između ispitivanja i slično između liječenih skupina. Stope pridržavanja liječenja za integrirana ispitivanja faze 3 su bile: 67 % NB naspram 74 % placebo 16. tjedan, 63 % NB naspram 65 % placebo 26. tjedan, 55 % NB naspram 55 % placebo 52. tjedan.

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

Naltrekson/bupropion također je procijenjen u kombinaciji s intenzivnim savjetovanjem promjene ponašanja u ispitivanju NB-302. Sukladno tome, došlo je do veće srednje vrijednosti gubitka težine od početne vrijednosti za liječenje s naltrekson/bupropionom (-8,1 %) u usporedbi s ispitivanjem NB-301 (-5,4 %) 56. tjedan, a za placebo (-4,9 %) u usporedbi s ispitivanjem NB-301 (-1,3 %).

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

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

	Podaci 56. tjedana						Podaci 28. tjedana	
	NB-301		NB-302		NB-304		NB-303	
	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO
Komplet analize namjere liječenja⁺								
N	538	536	565	196	321	166	943	474
Početna vrijednost (kg)	99,8	99,5	100,3	101,8	104,2	105,3	100,4	99,4
LS srednja vrijednost (95% CI) % promjene od početne	-5,4* (-6,0, -4,8)	-1,3 (-1,9, -0,7)	-8,1* (-8,8, -7,4)	-4,9 (-6,1, -3,7)	-3,7* (-4,3, -3,1)	-1,7 (-2,5, -0,9)	-5,7* (-6,1, -5,3)	-1,9 (-2,4, -1,4)
Komplet analize onih koji su završili ispitivanje⁺⁺								
N	296	290	301	106	175	100	619	319
Početna vrijednost (kg)	99,8	99,2	101,2	100,4	107,0	105,1	101,2	99,0
LS srednja vrijednost (95% CI) % promjene od početne	-8,1 (-9,0, -7,2)	-1,8 (-2,7, -0,9)	-11,5 (-12,6, -10,4)	-7,3 (-9,0, -5,6)	-5,9 (-6,8, -5,0)	-2,2 (-3,4, -1,0)	-7,8 (-8,3, -7,3)	-2,4 (-3,0, -1,8)

CI, Interval pouzdanosti; LS (engl. *Least Squares*), najmanji kvadrati.

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

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

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

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

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

Postotak ispitanika s $\geq 5\%$ ili $\geq 10\%$ gubitkom tjelesne težine od početne vrijednosti su bile veće s naltrekson/bupropionom u usporedbi s placebom u sva četiri ispitivanja pretilosti faze (Tablica 4.).

Tablica 4. Postotak (%) ispitanika s gubitkom $\geq 5\%$ i $\geq 10\%$ tjelesne težine od početka do 56. tjedna u ispitivanjima faze 3 NB-301, NB-302, i NB-304, i od početka do 28. tjedna u ispitivanju faze 3 NB-303.

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

⁺ S početnim zapažanjem prenesenim dalje (BOCF)

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

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

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

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

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

Učinak na kardiovaskularne i metaboličke parametre

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

Utjecaj na kontrolu glikemije u pretilih ispitanika s dijabetesom tipa 2

Nakon 56 tjedana liječenja u bolesnika s dijabetesom tipa 2 (NB-304), naltrekson/bupropion je pokazao poboljšanja parametara glikemijske kontrole u usporedbi s placebom (Tablica 4). Veće poboljšanje HbA1c u odnosu na placebo uočeno je u prvom mjerenju nakon početnog (16. tjedan, $p < 0,001$). Srednja vrijednost promjene HbA1c od početne razine 56. tjedan je bila -0,63 % u ispitanika liječenih naltrekson/bupropionom u odnosu na ispitanike na placebo -0,14 % ($p < 0,001$). U ispitanika s početnim HbA1c > 8 % (64 mmol/mol), promjene HbA1c pri ishodu bile su -1,1 % odnosno 0,5 % za naltrekson/bupropion u odnosu na placebo. Poboljšanja su opažena za glukozu natašte, inzulin natašte, HOMA-IR i postotak ispitanika kojima je trebalo hitno liječenje dijabetesa lijekovima a koji su liječeni naltrekson/bupropionom naspram placeba.

Tablica 5. Promjene kardiovaskularnih i metaboličkih parametara od početka do 56. tjedna u ispitivanjima faze 3 NB-301, NB-302, i NB-304, i od početka do 28. tjedna u ispitivanju faze 3 NB-303.

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

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

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

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

Učinak na sastav tijela

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

Pedijatrijska populacija

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

5.2 Farmakokinetička svojstva

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

Apsorpcija

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

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

Učinak hrane

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

Distribucija

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

Biotransformacija i eliminacija

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

Naltrekson

Glavni metabolit naltreksona je 6-beta-naltreksol. Iako slabije djelotvoran od naltreksona, 6-beta-naltreksol se eliminira sporije i stoga cirkulira pri puno višim koncentracijama od naltreksona. Naltrekson i 6-beta-naltreksol se ne metaboliziraju putem enzima citokroma P450 i *in vitro* ispitivanja

pokazuju da ne postoji mogućnost za inhibiciju ili indukciju važnih izoenzima. Naltrekson se prvenstveno metabolizira u 6-beta-naltreksol pomoću dihidrodiol dehidrogenaza (DD1, DD2 i DD4). Drugi glavni metabolički putevi su stvaranje metabolita 2-hidroksi-3-O-metil naltreksona i 2-hidroksi-3-O-metil-6-beta-naltreksola, vjerojatno posredstvom katekol-O-metil transferaze (COMT), i glukuronidacijom vjerojatno posredstvom UGT1A1 i UGT2B7.

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

Bupropion

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

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

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

Akumulacija

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

Posebne populacije

Spol i rasa

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

Starije osobe

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

Pušači

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

Oštećenje jetre

Provedena su farmakokinetička ispitivanja jedne doze naltreksona/bupropiona u bolesnika s oštećenjem jetre. Rezultati ovog ispitivanja pokazali su da je u bolesnika s blagim oštećenjem jetre (Child-Pugh rezultat 5-6 [stadij A]) postojao blagi porast koncentracija naltreksona, dok su koncentracije bupropiona i većine ostalih metabolita uglavnom su bile usporedive i ne više nego dvostruke u odnosu na one kod bolesnika s normalnom funkcijom jetre. U bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh rezultat 7-9 [stadij B]) i teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh rezultat 10 ili viši [stadij C]), porast maksimalne koncentracije naltreksona od ~6 i ~30 puta uočen je u bolesnika s umjerenim odnosno teškim oštećenjem jetre, dok je porast koncentracije bupropiona bio ~2 puta u obje skupine. Porast od ~2 i ~4 puta za područje ispod krivulje za bupropion uočen je u bolesnika s umjerenim odnosno teškim oštećenjem. Nije bilo konzistentnih promjena metabolita naltreksona ili bupropiona povezanih s različitim stupnjevima oštećenja jetre. Naltrekson/bupropion je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (vidjeti dio 4.3) i ne preporučuje se u bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre (vidjeti dio 4.4). U bolesnika s blagim oštećenjem jetre preporučena najviša dnevna doza naltreksona/bupropiona mora se smanjiti (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje bubrega

Farmakokinetičko ispitivanje jedne doze provedeno je za naltrekson/bupropion u ispitanika s blagim, umjerenim i teškim oštećenjem bubrega, u usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom bubrega. Rezultati ovog ispitivanja pokazali su da je površina ispod krivulje za naltrekson i metabolite u plazmi te za bupropion i metabolite u plazmi bila povećana za manje od dva puta u bolesnika s umjerenim i teškim oštećenjem bubrega, a manja povećanja opažena su u bolesnika s blagim oštećenjem bubrega. Na temelju ovih rezultata, ne preporučuje se prilagodba doze za bolesnike s blagim oštećenjem bubrega. Za bolesnike s umjerenim ili teškim oštećenjem bubrega, maksimalnu preporučenu dnevnu dozu naltreksona/bupropiona potrebno je smanjiti (vidjeti dio 4.2). Naltrekson/bupropion je kontraindiciran u bolesnika sa završnim stadijem zatajenja bubrega (vidjeti dio 4.3).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Učinci kombinirane uporabe bupropiona i naltreksona nisu ispitivane u životinja.

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

Reproduktivna toksičnost

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

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

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

Genotoksičnost

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

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

cisteinhidroklorid
celuloza, mikrokristalična
hidroksipropilceluloza
magnezijev stearat
laktoza, bezvodna
laktoza monohidrat
krospovidon vrste A
indigo carmine aluminium lake (E132)
hipromeloza
dinatrijev edetat
silicijev dioksid, koloidni

Filmska ovojnica:

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

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

30 mjeseci

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/PCTFE/PVC/aluminij blisteri.

Veličina pakiranja: 28, 112 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Orexigen Therapeutics Ireland Limited
9-10 Fenian Street,
Dublin 2,
D02 RX24
Irska

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

EU/1/14/988/001-002

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 26. ožujka 2015.

Datum posljednje obnove odobrenja: 16. siječnja 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

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

PRILOG II.

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

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

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

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107(c) stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

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

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

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

Ažurirani RMP treba dostaviti:

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

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

Vodič za propisivanje će sadržavati sljedeće ključne elemente:

- podsjetnik na indikaciju i potrebu za prekidom liječenja, ako postoji zabrinutost za sigurnost i podnošljivost liječenja koje je u tijeku, ili ako su nakon 16 tjedana bolesnici izgubili manje od 5% svoje početne tjelesne težine ili ako tijekom godišnje procjene bolesnici nisu održali gubitak od najmanje 5 % svoje početne tjelesne težine;
- podsjetnik na kontraindikacije, upozorenja i mjere opreza kao i karakteristike bolesnika koje stavljaju bolesnika u viši rizik od nuspojava na lijek Mysimba, kako bi se pomoglo osigurati odgovarajući odabir bolesnika.

Kartica za bolesnika sadržavat će sljedeće ključne elemente:

- Informaciju za zdravstvene radnike da koriste lijek Mysimba, za slučaj operacije. Mysimba može blokirati učinak opioda koji se mogu koristiti tijekom i nakon operacije u sklopu anestezije ili terapije boli.
- Liječnik Vam može savjetovati da prestanete uzimati lijek Mysimba najmanje 3 dana prije operacije.
- Nosite karticu za bolesnika uvijek sa sobom.
- Uvijek pažljivo pročitajte uputu o lijeku.

- **Obaveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja**

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

Opis	Do datuma
<i>Intervencijsko ispitivanje sigurnosti primjene lijeka nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (PASS):</i> Kako bi se dodatno procijenila dugoročna kardiovaskularna sigurnost, uključujući pojavu velikih štetnih kardiovaskularnih događaja (engl. <i>major adverse cardiovascular events</i>, MACE) povezanih s kombinacijom naltreksonklorida s produljenim oslobađanjem (ER) i bupropionklorida ER u liječenju pretilih ili prekomjerno teških bolesnika, nositelj odobrenja dužan je dostaviti rezultate prospektivnog, randomiziranog, dvostruko slijepog, placebo kontroliranog ispitivanja CVOT-3 – INFORMUS.	Dostaviti konačno izvješće ispitivanja do 31. prosinca 2028.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKA KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

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

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

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

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

28 tableta s produljenim oslobađanjem
112 tableta s produljenim oslobađanjem

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

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

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

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

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

Orexigen Therapeutics Ireland Limited
9-10 Fenian Street,
Dublin 2,
D02 RX24
Irska

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

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

mysimba
8 mg/90 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI

1. NAZIV LIJEKA

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

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Orexigen

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

KARTICA BOLESNIKA

KARTICA ZA BOLESNIKA**Mysimba®**

tablete s produljenim oslobađanjem

naltreksonklorid/bupropionklorid

- Informacija za zdravstvene radnike da koriste lijek Mysimba, za slučaj operacije. Mysimba može blokirati učinak opioda koji se mogu koristiti tijekom i nakon operacije u sklopu anestezije ili terapije boli.
- Liječnik Vam može savjetovati da prestanete uzimati lijek Mysimba najmanje 3 dana prije operacije.
- Nosite karticu za bolesnika uvijek sa sobom.
- Uvijek pažljivo pročitajte uputu o lijeku.

Popunite ovaj dio ili zatražite od svog liječnika da to učini

Ime i prezime:

Ime i prezime liječnika:

Telefon liječnika:

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacija za bolesnika

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

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

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

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

Što se nalazi u ovoj uputi:

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

1. Što je Mysimba i za što se koristi

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

Pretilost u odraslih iznad 18 godina je definirana kao indeks tjelesne mase veći od ili jednak 30, a prekomjerna težina u odraslih iznad 18 godina je definirana kao indeks tjelesne mase veći ili jednak 27 i manji od 30. Indeks tjelesne mase izračunava se kao izmjerena tjelesna težina (kg) podijeljena sa izmjerenim kvadratom visine (m²).

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

Lijek Mysimba se može obustaviti od strane liječnika nakon 16 tjedana, ako niste izgubili barem 5 posto svoje početne tjelesne težine. Vaš liječnik može preporučiti prestanak liječenja i ako niste održali gubitak od najmanje 5 % svoje početne tjelesne težine nakon godine dana liječenja ili ako postoji zabrinutost oko povišenog krvnog tlaka, ili druge zabrinutosti oko sigurnosti i podnošljivosti ovog lijeka.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Mysimba

Nemojte uzimati lijek Mysimba:

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

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

Upozorenja i mjere opreza

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

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

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

Napadaji

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

Trebate obavijestiti svog liječnika prije uzimanja ovog lijeka:

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

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

Reakcije preosjetljivosti

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

Ozbiljne kožne reakcije, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom i akutnu generaliziranu egzantematoznu pustulozu (AGEP), prijavljene su u vezi s liječenjem lijekom Mysimba. Prestanite uzimati lijek Mysimba i odmah potražite medicinsku pomoć ako primijetite bilo koje od simptoma povezanih s tim ozbiljnim kožnim reakcijama opisanim u dijelu 4.

Morate razgovarati sa svojim liječnikom naročito ako:

- imate **povišeni krvni tlak** prije uzimanja lijeka Mysimba, jer se može pogoršati. Prije nego što počnete uzimati lijek Mysimba i dok ga uzimate mjerit će Vam se krvni tlak i puls. Ako se Vaš krvni tlak ili puls znatno povećaju, možda ćete morati prestati uzimati lijek Mysimba.
- ako imate nekontroliranu **bolest koronarnih arterija** (bolest srca uzrokovana lošim protokom krvi u krvnim žilama srca) sa simptomima kao što su angina (karakterizirana bolom u prsištu) ili nedavni srčani udar.

- već imate ili ste imali stanje koje utječe na cirkulaciju krvi u mozgu (**cerebrovaskularne bolesti**).
- imate bilo kakvih **problema s jetrom** prije nego što počnete uzimati lijek Mysimba.
- imate bilo kakvih **problema s bubrezima** prije nego što počnete uzimati lijek Mysimba.
- imate povijest **manije** (osjećaj euforije ili pretjerane uzbuđenosti što uzrokuje neuobičajeno ponašanje)
- Ako uzimate lijekove protiv **depresije**, primjena ovih lijekova zajedno s lijekom Mysimba može dovesti do serotoniniskog sindroma, stanja potencijalno opasnog po život (pogledajte „Drugi lijekovi i lijek Mysimba“ u ovom dijelu i dijelu 4.)

Brugadin sindrom

- ako imate stanje koje se zove Brugadin sindrom (rijedak nasljedni sindrom koji utječe na srčani ritam) ili ako je netko u Vašoj obitelji doživio srčani zastoj ili iznenadnu smrt

Starije osobe

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

Djeca i adolescenti

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

Drugi lijekovi i lijek Mysimba

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

Nemojte uzimati lijek Mysimba s:

- **Inhibitorima monoaminooksidaze** (lijekovi za liječenje depresije ili Parkinsonove bolesti) kao što su fenelzin, selegilin ili rasagilin. Morate prestati uzimati te lijekove najmanje 14 dana prije početka uzimanja lijeka Mysimba (pogledajte „Nemojte uzimati lijek Mysimba“).
- **Lijekovima koji sadrže opioide**, na primjer za liječenje kašlja i prehlade (kao što su smjese koje sadrže dekstrometorfan ili kodein), ovisnosti o primjeni opioida (kao što je metadon ili buprenorfin), boli (na primjer, tramadol, morfin ili kodein), proljeva (na primjer, paregorik). Morate prestati uzimati bilo koje opioidne lijekove najmanje 7-10 dana prije početka uzimanja lijeka Mysimba. Vaš liječnik može obaviti testove kako bi osigurao da se Vaše tijelo očistilo od tih lijekova prije nego počnete liječenje.

Ako Vam je potrebna terapija opioidima (na primjer tijekom operacije) dok uzimate lijek Mysimba, morate prestati uzimati lijek Mysimba najmanje 3 dana prije započinjanja terapije opioidima ili kirurškog postupka. Naltrekson koji je sadržan u lijeku Mysimba blokira djelovanje opioida nekoliko dana nakon što prestanete uzimati lijek Mysimba.

Uzimanje lijeka Mysimba zajedno s lijekovima za liječenje depresije i opioidima može uzrokovati ozbiljne, po život opasne reakcije poput serotoniniskog sindroma i napadaja (pogledajte dio 2. Obavijestite svog liječnika ako...), (pogledajte „Moguće nuspojave“).

Ako uzmete veće doze opioida za prevladavanje tih učinaka naltreksona, možete doživjeti akutnu intoksikaciju opioidima koja može biti opasna za život. Nakon što prestanete liječenje lijekom Mysimba možete biti osjetljiviji na niske doze opioida (pogledajte „Nemojte uzimati lijek Mysimba“).

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

- Lijekovi koji mogu, kada se koriste sami ili u kombinaciji s naltrekson/ bupropionom, povećati **rizik od napadaja**, kao što su:
 - lijekovi za depresiju i druge probleme mentalnog zdravlja;
 - steroidi (osim kapi, krema, ili losiona za oči i stanja kože ili inhalatori za poremećaje disanja poput astme);
 - lijekovi koji se koriste za sprječavanje malarije;

- kinoloni (antibiotici poput ciprofloksacina za liječenje infekcija);
- teofilin (koristi se u liječenju astme);
- antihistaminici (lijekovi za liječenje peludne groznice, svrbeži i drugih alergijskih reakcija) koji uzrokuju pospanost (npr. klorfenamin);
- lijekovi za smanjenje razine šećera u krvi (kao što su inzulin, sulfonilureje, kao što su gliburid ili gilbenklamid i meglitinidi poput nateglinida ili repaglinida);
- lijekovi koji Vam pomažu spavati (sedativi, kao što je diazepam).
- lijekovi za liječenje **depresije** (kao što su amitriptilin, desipramin, imipramin, venlafaksin, paroksetin, fluoksetin, citalopram, escitalopram) ili drugih problema mentalnog zdravlja (kao što su risperidon, haloperidol, tioridazin). Mysimba može uzajamno djelovati s nekim lijekovima koji se koriste za liječenje depresije, a vi možete osjetiti takozvani serotoniniski sindrom. Simptomi su promjene mentalnog statusa (npr. uznemirenost, halucinacije, koma) i drugi učinci, poput tjelesne temperature iznad 38 °C, porasta broja otkucaja srca, nestabilnog krvnog tlaka i pretjerani refleksi, mišićna ukočenost, nedostatak koordinacije i/ili gastrointestinalni simptomi (npr. mučnina, povraćanje, proljev) (pogledajte dio 4.)
- neki lijekovi za liječenje **povišenog krvnog tlaka** (beta-blokatori, kao što su metoprolol i klonidin, antihipertenziv koji djeluje centralno);
- neki lijekovi koji se koriste u liječenju **nepravilnog srčanog ritma** (kao što je propafenon, flekainid);
- neki lijekovi koji se koriste u liječenju **raka** (kao što su ciklofosamid, ifosfamid, tamoksifen);
- neki lijekovi protiv **Parkinsonove** bolesti (kao što su levodopa, amantadin i orfenadrin);
- tiklopidin i klopidoogrel, koji se uglavnom koriste u liječenju **srčanih bolesti ili moždanog udara**;
- lijekovi koji se koriste u liječenju **HIV infekcije i SIDA-e**, kao što su efavirenz i ritonavir;
- lijekovi koji se koriste u liječenju **epilepsije**, kao što su valproat, karbamazepin, fenitoin ili fenobarbital.

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

Lijek Mysimba može smanjiti učinkovitost drugih lijekova kada se uzima istodobno:

- **ako uzimate digoksin za srce**

Ako se ovo odnosi na Vas, obavijestite svog liječnika. Vaš liječnik može razmotriti prilagodbu doze digoksina.

Lijek Mysimba s alkoholom

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

Trudnoća i dojenje

Lijek Mysimba se ne smije koristiti tijekom trudnoće i/ili u žena koje trenutačno planiraju zatrudnjeti ni tijekom dojenja.

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Obratite se svom liječniku za savjet prije upravljanja vozilima ili rada sa strojevima jer lijek Mysimba može uzrokovati omaglicu i pospanost što može oslabjeti Vašu sposobnost koncentracije i reagiranja.

Nemojte upravljati vozilima, raditi s alatima ili strojevima, ili obavljati opasne aktivnosti sve dok ne saznate kako ovaj lijek utječe na Vas.

Ako doživite nesvjesticu, mišićnu slabost ili napadaje tijekom liječenja, nemojte upravljati vozilima ili raditi sa strojevima.

U slučaju sumnje, provjerite sa svojim liječnikom koji može razmotriti prekid liječenja, ovisno o Vašoj situaciji.

Lijek Mysimba sadrži laktozu (vrsta šećera)

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

3. Kako uzimati lijek Mysimba

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

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

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

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

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

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

Ako uzmete više lijeka Mysimba nego što ste trebali

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

Ako ste zaboravili uzeti lijek Mysimba

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

Ako prestanete uzimati lijek Mysimba

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

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

4. Moguće nuspojave

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

Ozbiljne nuspojave

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

- **Suicidalne misli i osjećaj depresije**
Učestalost nuspojava pokušaja samoubojstva, suicidalnog ponašanja i suicidalnih misli te osjećaja depresije nije poznata i ne može se procijeniti iz dostupnih podataka kod osoba koje uzimaju lijek Mysimba.
Prijavljeni su slučajevi depresije, suicidalnih misli, i pokušaja samoubojstva tijekom liječenja lijekom Mysimba. Ako razmišljate o samoozljeđivanju ili imate uznemirujuće misli, ili ako ste deprimirani i osjećajte se lošije ili su se pojavili novi simptomi, **odmah se obratite svom liječniku ili se javite u bolnicu**
- **Napadaji:**
Rijetko - mogu se pojaviti u do 1 na 1000 osoba koje uzimaju lijek Mysimba s rizikom od napadaja.
Simptomi napadaja su konvulzije i obično gubitak svijesti. Netko tko je imao napadaj može biti zbunjen nakon toga i možda se neće sjećati što se dogodilo. Napadaji će se vjerojatnije dogoditi ako se uzme previše lijeka, ako uzimate neke druge lijekove ili imate veći rizik od uobičajenog od napadaja (pogledajte dio 2).
- **Multiformni eritem i Stevens-Johnsonov sindrom**
Nepoznato – učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka kod osoba koje uzimaju lijek Mysimba.
Multiformni eritem je teško stanje kože koje može zahvatiti usta i druge dijelove tijela, s crvenim područjima koja često svrbe i koja počinju na udovima. Stevens-Johnsonov sindrom je rijetko stanje kože s teškim mjehurićima i krvarenjem na usnama, očima, ustima, nosu i genitalijama.
- **Akutna generalizirana egzantematozna pustuloza**
Nije poznato - učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka kod osoba koji uzimaju lijek Mysimba. Crveni, ljuskasti široko rasprostranjen osip s izbočinama ispod kože i mjehurićima praćen vrućicom. Simptomi se obično pojavljuju na početku liječenja.
- **Rabdomioliza**
Nepoznato - učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka kod osoba koje uzimaju lijek Mysimba.
Rabdomioliza je abnormalni raspad mišićnog tkiva koji može dovesti do problema s bubrezima. Simptomi uključuju teške grčeve u mišićima, bol u mišićima ili mišićnu slabost.
- **Kožni osip kod lupusa ili pogoršanje simptoma lupusa**
Nepoznato - učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka kod osoba koje uzimaju lijek Mysimba.
Lupus je poremećaj imunološkog sustava koji utječe na kožu i druge organe. Ako tijekom uzimanja lijeka Mysimba dođe do rasplamsavanja lupusa, pojave kožnog osipa ili lezija (posebno na mjestima izloženim suncu), odmah se obratite svom liječniku jer će možda biti potrebno prekinuti liječenje.
- **Serotoninski sindrom**, koji se može očitovati promjenama mentalnog statusa (npr. uznemirenost, halucinacije, koma) i drugim učincima, poput tjelesne temperature iznad 38 °C, porasta broja otkucaja srca, nestabilnog krvnog tlaka i pretjeranih refleksa, mišićne ukočenosti, nedostatka koordinacije i/ili gastrointestinalnih simptoma (npr. mučnina, povraćanje, proljev), dok uzimate Mysimbu zajedno s lijekovima koji se koriste za liječenje depresije (poput paroksetina, citaloprama, escitaloprama, fluoksetina, venlafaksina i opioda (pogledajte dio 2.).
Nepoznato - učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka kod ljudi koji uzimaju Mysimbu)

Druge nuspojave uključuju:

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

- mučnina, povraćanje
- zatvor
- glavobolja

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

- tjeskoba

- omaglica, osjećaj omaglice ili “vrtnje” (vrtoglavica)
- osjećaj nevoljnog drhtanja (tremor)
- poteškoće sa spavanjem (pazite da ne uzmete lijek Mysimba prije spavanja)
- promjena osjeta okusa (disgeuzija), suha usta
- teškoće u koncentraciji
- osjećaj umora (zamor i pospanosti), omamljenosti ili nedostatka energije (letargija)
- zujanje u ušima (tinitus)
- brzi ili nepravilni otkucaji srca
- navala vrućine
- povećan krvni pritisak (ponekad težak)
- bol u gornjem dijelu trbuha
- bol u trbuhu
- prekomjerno znojenje (hiperhidroza)
- osip, svrbež (pruritus)
- gubitak kose (alopecija)
- razdražljivost
- osjećaj nervoze

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

- koprivnjača (urtikarija)
- preosjetljivost
- abnormalni snovi
- osjećaj živčanosti, osjećaj odvojenosti, napetost, uznemirenost, promjene raspoloženja
- nevoljno drhtanje glave ili uda koje se povećava kada pokušavate izvršiti određenu funkciju (intencijski tremor)
- poremećaj ravnoteže
- gubitak pamćenja (amnezija)
- trnci ili obamrlost šaka i stopala
- bolest kretanja
- podrigivanje
- neugoda u trbuhu
- probavne smetnje
- upala žučnog mjehura (kolecistitis)
- povećana razina kreatinina u krvi (što znači gubitak funkcije bubrega)
- povećane razine jetrenih enzima i bilirubina, poremećaji jetre
- poteškoće postizanja ili održavanja erekcije
- osjećaj abnormalnosti, slabost (astenija)
- žeđ, osjećaj vrućine
- bol u prsnom košu
- povećani tek, dobitavanje na težini

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

- niska količina određenih bijelih krvnih stanica (smanjeni broj limfocita)
- niski hematokrit (ukazuje na smanjenje volumena crvenih krvnih stanica)
- otekle vjeđe, lice, usne, jezik ili grlo što može uzrokovati velike poteškoće u disanju (angioedem)
- pretjerani gubitak vode u tijelu (dehidracija)
- halucinacije
- nesvjestica, gotovo nesvjestica (presinkopa), gubitak svijesti
- napadaji
- prolaz svježe krvi kroz anus obično u ili sa stolicom (hematohezija)
- ispupčenje organa ili tkiva koja okružuju organ kroz stijenku šupljine u kojoj se nalazi (kila)
- zubobolja
- zubni karijes, karijes
- bol u donjem dijelu trbuha
- oštećenje jetre radi toksičnosti lijeka
- bol u čeljusti

- poremećaj karakteriziran naglim neodgodivim nagonom za mokrenjem (hitnost mokrenja)
- neredovit menstrualni ciklus, vaginalno krvarenje, suhoća ženske stidnice i rodnice
- hladnoća u ekstremitetima (šake, stopala)

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka):

- otekle žlijezde na vratu, ispod pazuha ili u preponama (limfadenopatija)
- poremećaj raspoloženja
- iracionalne ideje (deluzije)
- psihoza
- osjećaj akutne i onesposobljujuće anksioznosti (napadaj panike)
- gubitak seksualne želje
- osjećaj neprijateljskog raspoloženja
- teška sumnjičavost (paranoja)
- agresija
- poremećaj pažnje
- noćne more
- smetenost, dezorijentiranost
- poremećaj pamćenja
- nemir
- ukočenost mišića, nekontrolirani pokreti, problemi s hodaњem ili koordinacijom
- zamućeni vid, bol u oku, nadražaj oka, oticanje oka, vlažne oči, osjetljivost na svjetlo (fotofobija))
- bol u uhu, neugoda u uhu
- poteškoće u disanju,
- neugoda u nosu, začepjenje nosa, curenje nosa, kihanje, poremećaj sinusa
- grlobolja, poremećaj glasa, kašalj, zijevanje
- hemoroidi, čirevi
- proljev
- vjetрови (flatulencija)
- hepatitis
- akne
- bol u preponama
- bol u mišićima
- bol u zglobovima
- abnormalno učestalo mokrenje, bolno mokrenje
- zimica
- povećana energija

Prijavlјivanje nuspojava

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

5. Kako čuvati lijek Mysimba

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata dјece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valјanosti navedenog na kutiji ili blisteru iza “EXP”. Rok valјanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mјeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

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

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što lijek Mysimba sadrži

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

Kako lijek Mysimba izgleda i sadržaj pakiranja

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

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Orexigen Therapeutics Ireland Limited
9-10 Fenian Street,
Dublin 2,
D02 RX24
Irska

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

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

Belgique/België/Belgien

GOODLIFE Pharma SA/NV
Tel. +3280079510

България

PharmaSwiss EOOD
Тел.: 08002100278

Česká republika

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

Danmark

Navamedic AB
Tel. +4580253432

Deutschland

Orexigen Therapeutics Ireland Limited
Tel. +44 1223771222

Eesti

B-LINK PHARMA UAB
Tel: 8000112023

Ελλάδα

Win Medica Pharmaceutical S.A.
Τηλ: +30 8003252735

Lietuva

B-LINK PHARMA UAB
Tel: 0880033407

Luxembourg/Luxemburg

GOODLIFE Pharma SA/NV
Tel. +352 800 23603

Magyarország

Bausch Health Magyarország Kft.
Tel: +36 680014337

Malta

Vivian Corporation Limited
Tel. +356 80062176

Nederland

Goodlife Pharma B.V
Tel. 8000200800

Norge

Navamedic AB
Tel. 800 315 11

Österreich

Kwizda Pharma GmbH
Tel. +43800232905

España

Orexigen Therapeutics Ireland Limited
Tel. +34 900 808 093

France

Orexigen Therapeutics Ireland Limited
Tel. +33 805543871

Hrvatska

Orexigen Therapeutics Ireland Limited
Tel. 0800200448

Ireland

Consilient Health Limited
Tel. +3531800849099

Ísland

Navamedic AB
Tel. 8004383

Italia

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

Κύπρος

C.G.Papaloisou Ltd
Tel: +35780091128

Latvija

B-LINK PHARMA UAB
Tel: 80005400

Liechtenstein

Orexigen Therapeutics Ireland Limited
Tel. +49 89121409178

Polska

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

Portugal

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

România

Orexigen Therapeutics Ireland Limited
Tel. 0040800896562

Slovenija

Orexigen Therapeutics Ireland Limited
Tel. +44 1223771222

Slovenská republika

Bausch Health Slovakia s.r.o.
Tel: +38680083132

Suomi/Finland

Navamedic AB
Puh. 0800416203

Sverige

Navamedic AB
Tel. +46200336733

United Kingdom (Northern Ireland)

Orexigen Therapeutics Ireland Limited
Tel. +44 20 3966 0116

Ova uputa je zadnji puta revidirana u .

Ostali izvori i informacija

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

Mišljenje CHMP-a

Budući da:

- CHMP je razmotrio postupak u skladu s člankom 20. Uredbe (EZ) br. 726/2004 za lijek Mysimba.

CHMP je pregledao sve dostupne podatke koje je dostavio nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet u vezi s dugoročnom kardiovaskularnom sigurnošću i djelotvornošću lijeka Mysimba u odobrenoj indikaciji. Navedeno je uključivalo podatke iz ključnih kliničkih ispitivanja, dodatnu post hoc analizu, podatke iz prijevremeno prekinutog ispitivanja CVOT-1, kao i podatke iz neintervencijskih ispitivanja, literature i izvješća o sigurnosti nakon stavljanja lijeka u promet. Nadalje, CHMP je razmotrio novi plan ispitivanja CVOT koji je predložio nositelj odobrenja kako bi se dodatno okarakterizirala dugoročna kardiovaskularna sigurnost i ispunio uvjet iz Priloga II.D za izdavanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

- CHMP smatra da dostupni podatci i dalje nisu dostatni kako bi se otklonio razlog za zabrinutost koji je već bio utvrđen u trenutku izdavanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet u pogledu dugoročne kardiovaskularne sigurnosti.
- Iako je ta nesigurnost i dalje prisutna, CHMP smatra da liječenje lijekom Mysimba treba prekinuti nakon godinu dana ako bolesnik nije zadržao gubitak od najmanje 5 % svoje početne tjelesne težine. Nadalje, pri godišnjoj procjeni nastavka liječenja, zdravstveni radnici trebaju pratiti izostanak negativnih promjena za kardiovaskularni rizik bolesnika i održavanje gubitka tjelesne težine od najmanje 5 % njihove početne težine. Procjenu treba provesti u razgovoru s bolesnikom.
- Konačno, CHMP smatra da je ispitivanje kardiovaskularne sigurnosti koje je u tijeku (INFORMUS), u skladu s njegovim dodatno izmijenjenim planom ispitivanja, prikladno za pribavljanje dokaza o dugoročnoj kardiovaskularnoj sigurnosti lijeka Mysimba. Dodatne relevantne analize koje nisu obuhvaćene planom ispitivanja bit će zatražene kada rezultati ispitivanja budu dostupni, ako to bude potrebno. Ukupno gledajući, ispitivanje se smatra prihvatljivim kao zamjena za ispitivanje CVOT koje je trenutačno određeno kao uvjet za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet.

U skladu s navedenim, Odbor je zaključio da je omjer koristi i rizika za lijek Mysimba povoljan, pod dogovorenim uvjetom za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet i uzimajući u obzir dogovorene izmjene informacija o lijeku i druge mjere minimizacije rizika.