

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

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

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Mysimba 8 mg/90 mg retard tabletta

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

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

Ismert hatású segédanyag:

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

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Retard tabletta.

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

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

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

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

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

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

#### Adagolás

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

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

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

A kezelés folytatásának szükségességét 16 hét elteltével értékelni kell (lásd 4.1 pont), és évente újra kell értékelni. Az egy évnél hosszabb ideig tartó Mysimba-kezelés cardiovascularis kockázatait még nem határozták meg teljes mértékben. Ha a betegek nem tartják fenn a kezdeti testtömegük legalább 5%-os csökkenését a Mysimba-kezelést egy év után abba kell hagyni (lásd 4.1. pont). A kezelés folytatásának mérlegelésekor az egészségügyi szakembernek a beteggel megbeszélve éves értékelést kell végeznie, annak biztosítása érdekében, hogy nem következik be kedvezőtlen változás a szív- és érrendszeri kockázatban (lásd 4.4. pont), és hogy a testtömegcsökkenés az ebben a szakaszban meghatározottak szerint fennmarad.

#### *Kihagyott dózis*

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

#### Különleges betegcsoportok

##### *Idősek (65 év felettek)*

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

##### *Veseelégtelenségben szenvedő betegek*

A naltrexon/bupropion kombináció végstádiumú veseelégtelenségben szenvedő betegek esetében ellenjavallt (lásd 4.3 pont). Közepes vagy súlyos fokú veseelégtelenségben szenvedő betegeknek a naltrexon/bupropion maximális ajánlott napi dózisa két tabletta (egy tabletta reggel és egy tabletta este) (lásd 4.4, 4.8 és 5.2 pont). A közepesen súlyos vagy súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegek számára ajánlott, hogy a kezelés az első héten reggelente egy tablettával kezdődjön, és ez emelkedjen reggel egy tablettára és este egy tablettára a 2. héttől kezdődjően. Enyhe fokú veseelégtelenségben szenvedő betegek esetében nem szükséges dózismódosítás. Veseelégtelenség fokozott kockázatának kitett, különösen diabetikus vagy idősebb egyének esetében a naltrexon/bupropion kombinációval végzendő terápia megkezdése előtt meg kell határozni a becsült glomerulusfiltrációs rátát (eGFR).

##### *Májelégtelenségben szenvedő betegek*

A naltrexon/bupropion kombináció súlyos májelégtelenségben szenvedő betegeknek ellenjavallt (lásd 4.3 pont). A naltrexon/bupropion kombináció közepes fokú májelégtelenségben szenvedő betegek számára nem javasolt (lásd 4.4 és 5.2 pont). Az enyhe májelégtelenségben szenvedő betegeknek a naltrexon/bupropion maximális ajánlott napi dózisa két tabletta (egy tabletta reggel és egy tabletta este) (lásd 4.4 és 5.2 pont). Enyhe májelégtelenségben szenvedő betegek számára ajánlott, hogy a kezelés az első héten reggelente egy tablettával kezdődjön, és ez emelkedjen reggel egy tablettára és este egy tablettára a 2. héttől kezdődjően. A májelégtelenség mértékét a Child–Pugh-pontszám alapján kell felmérni.

##### *Gyermekek és serdülők*

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

#### Az alkalmazás módja

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

### **4.3 Ellenjavallatok**

- A készítmény hatóanyagá(i)val vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

- Kezeletlen hypertóniában szenvedő betegek (lásd 4.4 pont).
- Aktuálisan fennálló vagy az anamnézisben szereplő görcsrohamokban szenvedő betegek (lásd 4.4 pont).
- Ismert központi idegrendszeri tumorban szenvedő betegek.
- Olyan betegek, akik hirtelen abbahagyják az alkoholfogyasztást vagy benzodiazepinek alkalmazását.
- Olyan betegek, akiknek a kórelőzményében bipoláris betegség szerepel.
- Bármilyen, bupropion vagy naltrexont tartalmazó egyidejű kezelésben részesülő betegek.
- Olyan betegek, akiknél aktuálisan bulimia vagy anorexia nervosa áll fenn, illetve akiknél korábban ilyen betegséget diagnosztizáltak.
- Aktuálisan opioid-függő betegek, ideértve az opioid-tartalmú gyógyszereket, az opioid függőség kezelésében alkalmazott agonistákkal (például metadon, buprenorfin) kezelt betegeket, illetve az akut opioid megvonásban szenvedő betegeket (lásd 4.4 és 4.5 pont).
- Egyidejűleg alkalmazott monoamin-oxidáz-inhibitor- (MAOI) terápiában részesülő betegek. A MAOI abbahagyása és a naltrexonnal/bupropionnal végzett kezelés megkezdése között legalább 14 napnak kell eltelnie (lásd 4.5 pont).
- Súlyos májkárosodásban szenvedő betegek (lásd 4.2 és 5.2 pont).
- Végstádiumú veseelégtelenségben szenvedő betegek (lásd 4.2 és 5.2 pont).

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

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

A kezelést abba kell hagyni, amennyiben probléma merül fel a folyamatban lévő kezelés biztonságosságával vagy tolerálhatóságával kapcsolatban, beleértve a vérnyomásemelkedéssel kapcsolatban felmerülő aggodalmat (lásd 4.8 pont).

##### Öngyilkosság és öngyilkos viselkedés

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

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

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

##### Görcsrohamok

A bupropion alkalmazása görcsrohamok dózisfüggő kockázatával jár, ami a 300 mg-os bupropion retard tabletta esetében 0,1%-os becsült görcsroham incidenciát eredményez. 180 mg bupropion egyszeri dózisának naltrexon/bupropion tabletta formájában történő beadását követően a bupropion és metabolitjainak plazmakoncentrációja hasonló a 150 mg-os bupropion retard tabletta egyszeri dózisának beadása után megfigyelt koncentrációkhoz, ugyanakkor nem végeztek vizsgálatot a naltrexon/bupropion tabletta ismételt adagolása esetén létrejövő bupropion és bupropion-metabolit koncentrációk retard bupropion tablettához viszonyított meghatározására. Mivel nem ismert, hogy a bupropion alkalmazása mellett észlelt görcsroham-kockázat a bupropionnal vagy a bupropion egyik metabolitjával áll-e összefüggésben, és nincsenek olyan adatok, amelyek az ismételt adagolás mellett

létrejövő plazmakoncentrációk hasonlóságát igazolnák, nem biztos, hogy a naltrexon/bupropion ismételt adagokban történő alkalmazása a görcsrohamok hasonló előfordulási gyakoriságával jár-e, mint a bupropion 300 mg retard tablettáé. A görcsrohamok incidenciája klinikai vizsgálatokban a naltrexon/bupropion kombinációval kezelt vizsgálati alanyoknál körülbelül 0,06% (2/3239 vizsgálati alany), ezzel szemben placebo alkalmazása mellett 0,0% (0/1515 vizsgálati alany) volt. Ez a görcsroham-incidencia, valamint egy nagy esetszámú cardiovascularis kimeneteleket értékelő vizsgálatnál (cardiovascular outcomes trial, CVOT) a naltrexon/bupropion-kombinációval kezelt vizsgálati alanyoknál kapott görcsroham-incidencia nem volt magasabb a bupropion egyedüli szerként, engedélyezett adagokban történő alkalmazása mellett tapasztalt görcsroham-gyakoriságnál.

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

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

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

### Opioidokkal kezelt betegek

A betegeket figyelmeztetni kell arra, hogy ne alkalmazzanak egyidejűleg opioidokat a naltrexon-/bupropion-kezelés alatt (lásd 4.3 és 4.5 pont).

A naltrexon/bupropion kombinációt tilos aktuálisan opioid-függő betegeknél alkalmazni, ideértve az opioid-tartalmú gyógyszereket, az opioid függőség kezelésében alkalmazott agonistákkal (például metadon, buprenorfin) kezelt betegeket, illetve az akut opioid megvonásban szenvedő betegeket (lásd 4.3 és 4.5 pont).

A megvonási tünetek provokálásának elkerülése érdekében a naltrexon/bupropion kombináció óvatosan, az opioid használat 7–10 napos elhagyását követően alkalmazható. Opioid-használat gyanúja esetén a naltrexon/bupropion-kezelés megkezdése előtt tesztet lehet végezni annak igazolására, hogy az opioid gyógyszer kiürült a szervezetből. Amennyiben a kezelés elindítása után opioid-terápiára van szükség, a naltrexon/bupropion-kezelést le kell állítani. Súlyos, életveszélyes reakciókat, például görcsrohamot és szerotonin-szindrómát figyeltek meg naltrexon/bupropion és opioidok együttes alkalmazását követően. A naltrexon/bupropion-kezelés során elégtelen intra-/posztoperatív opioid fájdalomcsillapításról számoltak be

Intermittáló opioid-kezelést igénylő betegek esetében (pl. műtét eljárás miatt) a naltrexon/bupropion-terápiát meg kell szakítani legalább 3 nappal a kezelés megkezdése előtt, és az opioid dózist nem szabad a szokásos dózis fölé emelni. A naltrexon/bupropion kombinációval végzett klinikai vizsgálatok során az opioid és opioid-rokon gyógyszerek, köztük analgetikumok, illetve köhögéscsillapító szerek egyidejű alkalmazása kizáró tényező volt. Ugyanakkor a vizsgálati alanyok körülbelül 12%-a szedett egyidejűleg opioid vagy opioid-rokon gyógyszert a naltrexon/bupropion kombinációval végzett klinikai vizsgálatokban való részvétele alatt, és többségük káros következmények és a naltrexon/bupropion dózis megszakítása nélkül folytatta a vizsgálati kezelést.

### Blokád áttörésének megkísérlése

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

### Allergiás reakciók

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

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

### Bőrt érintő, súlyos mellékhatások (SCAR)

A naltrexon/bupropion kombinációval történő kezelés kapcsán beszámoltak bőrt érintő, súlyos mellékhatásokról (severe cutaneous adverse reaction, SCAR), így Stevens–Johnson-szindrómáról (SJS) és akut generalizált exanthemás pustulosisról (AGEP), amelyek életveszélyesek vagy halálos kimenetelűek lehetnek.

Fel kell hívni a betegek figyelmét a jelekre és tünetekre, és ellenőrizni kell a fellépő bőrreakciókat. Ha ilyen reakciókra utaló jelek vagy tünetek lépnek fel, azonnal le kell állítani a naltrexon/bupropion kombinációs kezelést és alternatív terápiát kell fontolóra venni (ahogy az alkalmazható). Ha a betegnél súlyos reakció, így például SJS vagy AGEP alakult ki a naltrexon/bupropion kombinációs kezeléssel, a kezelést egyáltalán nem szabad újraindítani ennél a betegnél.

### Vérnyomás-emelkedés

A naltrexon/bupropion kombinációval végzett III. fázisú klinikai vizsgálatok során a kiindulási szisztolés és diasztolés vérnyomás átlagának átmeneti, legfeljebb 1 Hgmm-es emelkedését figyelték meg a korai szakaszban. Egy, a cardiovascularis esemény nagyobb kockázatának kitett betegek cardiovascularis kimeneteleit értékelő vizsgálatban (cardiovascular outcomes trial, CVOT) a szisztolés és a diasztolés vérnyomásnak a kiindulási értékhez viszonyított, körülbelül 1 Hgmm-es átlagos növekedést figyeltek meg a placebóhoz képest. A klinikai gyakorlatban a bupropiont tartalmazó egyéb készítmények alkalmazása során néhány esetben súlyos és akut kezelést igénylő hypertoniáról számoltak be. Továbbá a forgalomba hozatalt követően hypertoniás krízis eseteiről számoltak be a naltrexon/bupropion kombináció kezdeti dózisemelési fázisában.

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

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

### Cardiovascularis betegség

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

#### Brugada-szindróma

A bupropion felfedheti a Brugada-szindrómát, amely a szív nátriumcsatornáinak egy, jellegzetes EKG-elváltozással (jobb Tawara-szár-blokk és ST-eleváció a jobb oldali precordialis elvezetésekben) járó ritka, örökletes betegsége; a betegség szívmegálláshoz, illetve hirtelen halálhoz is vezethet.

Elővigyázatosság javasolt Brugada-szindrómában szenvedő betegeknél, illetve olyanoknál, akiknek a családi anamnézisében előfordult szívmegállás vagy hirtelen halál.

#### Hepatotoxicitás

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

#### Idősek

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

#### Vesekárosodás

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

#### Májkárosodás

A naltrexon/bupropion kombinációt májkárosodásban szenvedő vizsgálati alanyoknál kiterjedten nem értékelték. A naltrexon/bupropion kombináció ellenjavallt súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetében, és nem javasolt közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegek számára (lásd 4.2, 4.3 és 5.2 pont). Az enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknél a naltrexon/bupropion maximális ajánlott napi dózisát csökkenteni kell, mivel ezeknél a betegeknél magasabb lehet a gyógyszer koncentrációja, ami a mellékhatások fokozódásához vezethet (lásd a 4.2 és 5.2 pontokat).

#### Szerotonin-szindróma

A forgalomba hozatalt követően szerotonin-szindrómáról számoltak be, egy potenciálisan életveszélyes állapotról olyan esetekben, amikor a naltrexon/bupropion kombinációt szerotonerg szerekkel, így például szelektív szerotonin-visszavétel-gátlókkal (SSRI), szerotonin-norepinefrin-visszavétel-gátlókkal (SNRI) és opioidokkal (e.g. tramadol, metadon) együtt adták (lásd a 4.5 és 4.8 pontokat). Ha más szerotonerg szerekkel való együttes kezelés klinikailag indokolt, a beteg gondos megfigyelése javasolt, különös tekintettel a kezelés elindításának és a dózisemelés időszakára.

A szerotonin-szindróma magában foglalhatja a mentális állapot változásait (pl. nyugtalanság, hallucinációk, kóma), autonóm instabilitást (pl. tachycardia, labilis vérnyomás, hyperthermia), neuromuscularis rendellenességeket (pl. hyperreflexia, koordinációzavar, merevség) és/vagy emésztőrendszeri tüneteket (pl. hányinger, hányás, hasmenés). Ha fennáll a szerotonin-szindróma gyanúja, fontolóra kell venni a terápia megszakítását.

#### Neuropszichiátriai tünetek és mánia aktiválódása

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

A naltrexon/bupropion alkalmazásakor pánikrohamokról számoltak be különösen azoknál a betegeknél, akiknek a kórelőzményében pszichiátriai rendellenességek szerepelnek. Az esetek többnyire a kezdeti titrálási fázisban és dóziszváltoztatásokat követően fordultak elő. A naltrexont/bupropiont óvatosan kell alkalmazni azoknál a betegeknél, akiknek a kórelőzményében pszichiátriai rendellenességek szerepelnek.

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

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

A naltrexon/bupropion alkalmazása somnolentiával és eszméletvesztés-epizódokkal társul, amelyet néha görcsroham okoz. A beteget figyelmeztetni kell, hogy naltrexon/bupropion kezelés alatt óvatosan járjanak el gépjárművezetés és gépkezelés közben, különösen a kezelés elején vagy a dózisemelési fázisban. A szédülést, somnolentiát, eszméletvesztés vagy görcsrohamot tapasztaló betegeket figyelmeztetni kell, hogy ne vezessenek gépjárművet vagy kezeljenek gépeket, amíg ezek a mellékhatások el nem múlnak. Alternatív megoldásként megfontolható a kezelés leállítása (lásd 4.7 és 4.8 pont).

#### Laktóz

Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, teljes laktázhiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

#### Oktatási anyagok

Minden orvosnak, aki a Mysimba-t kívánja felírni, meg kell győződnie arról, hogy megkapta és megismerte az orvosoknak szóló felvilágosító anyagot. Az orvosoknak el kell magyarázniuk és meg kell beszélniük a beteggel a Mysimba-terápia előnyeit és kockázatait az SmPC-ben és a felírási útmutatóban (Orvosoknak szóló felírási ellenőrzőlista) foglaltak szerint.

### **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

#### Monoamin-oxidáz-inhibitorok (MAOI)

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

#### Opioidok

A naltrexon/bupropion kombináció ellenjavallt olyan betegeknél akik opioid-függők, ideértve az opioid-tartalmú gyógyszereket, az opioid függőség kezelésében alkalmazott agonistákkal(például metadon, buprenorfin) kezelt betegeket, illetve az akut opioid megvonásban szenvedő betegeket (lásd 4.3 és 4.4 pont). A naltrexon opioid-receptoron kifejtett antagonistá hatása miatt a naltrexon/bupropion kombinációt szedő betegeknél előfordulhat, hogy az opioid tartalmú

gyógyszerekkel, például köhögéscsillapítókkal és nátha elleni gyógyszerekkel, hasmenés elleni készítményekkel és opioid fájdalomcsillapítókkal végzett kezelés nem fejt ki teljes hatását.

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

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

#### CYP2D6-szubsztrátok

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

A bupropion és a CYP2D6 izoenzim által metabolizált gyógyszerek, köztük egyes antidepresszánsok (SSRI-k és számos triciklusos antidepresszáns, pl. dezipramin, imipramin, paroxetin), antipszichotikumok (pl. haloperidol, riszperidon és tioridazin), béta-blokkolók (pl. metoprolol) és 1C-típusú antiaritmiás szerek (pl. propafenon, flekainid) együttes alkalmazása során óvatosság szükséges, és az adagolást az egyidejűleg adott gyógyszer dózistartományának alsó határán kell kezdeni. Bár a citaloprámot nem elsősorban a CYP2D6 metabolizálja, egy vizsgálatban a bupropion 30%-kal növelte a citaloprám  $C_{max}$ -értékét, és 40%-kal az AUC-értékét.

A forgalomba hozatalt követően szerotonin szindrómáról számoltak be, egy potenciálisan életveszélyes állapotról olyan esetekben, amikor a naltrexon/bupropion kombinációt szerotonerg szerekkel, így például szelektív szerotonin-visszavétel-gátlókkal (SSRI-k), szerotonin-norepinefrin-visszavétel-gátlókkal (SNRI-k) és opioidokkal (pl. tramadol, metadon) együtt adták (lásd a 4.4 és 4.8 pontokat).

A hatásuk kifejtéséhez CYP2D6 általi metabolikus aktivációt igénylő gyógyszerek (pl. tamoxifen) hatásossága csökkenhet, amennyiben alkalmazásuk CYP2D6-inhibitorokkal, pl. bupropionnal egyidejűleg történik. Ha a naltrexon/bupropion kombinációval olyan beteg kezelését egészítik ki, aki már kap a CYP2D6 izoenzim által metabolizált gyógyszert, akkor az eredetileg alkalmazott gyógyszer – különösen a szűk terápiás indexű, egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek – esetében mérlegelendő a dóziscsökkentés szükségessége. A szűk terápiás indexű gyógyszerek, például a triciklusos antidepresszánsok esetében mérlegelendő a terápiás gyógyszer-szint monitorozás lehetősége, amennyiben ez megvalósítható.

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

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

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

egészséges önkénteseknél két héten át, naponta egyszer alkalmazott 600 mg efivarenz körülbelül 55%-kal csökkentette a bupropion-expozíciót.

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

#### OCT2-szubsztrátok

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

#### Egyéb interakciók

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

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

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

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

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

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

A naltrexon/bupropion és a digoxin egyidejű alkalmazása csökkentheti a plazma digoxinszintjét. A naltrexon/bupropion kombinációval és digoxinnal együttesen kezelt betegeknél a plazma digoxinszintjét monitorozni kell. A kezelőorvosok figyelmét fel kell hívni, hogy a naltrexon/bupropion-kezelés abbahagyásakor a digoxinszint emelkedhet, és a betegeknél monitorozni kell a digoxin-toxicitás esetleges kialakulását.

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

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

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

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

##### Terhesség

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

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

##### Szoptatás

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

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

##### Termékenység

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

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

A naltrexon/bupropion kombináció befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Gépjárművezetés, illetve gépek kezelése során figyelembe kell venni, hogy a kezelés során szédülés, somnolentia, eszméletvesztés és görcsroham léphet fel.

A betegeket figyelmeztetni kell a gépjárművezetéssel vagy a veszélyes gépek kezelésével kapcsolatban, amennyiben a naltrexon/bupropion befolyásolhatja ezen tevékenységek végzésének képességét (lásd 4.4 és 4.8 pont).

#### **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

##### A biztonságossági profil összefoglalása

Klinikai vizsgálatokban a naltrexon/bupropion-kezelésben részesülő vizsgálati alanyok 23,8%-a, placebóval kezelt vizsgálati alanyoknak pedig 11,9%-a hagyta abba a kezelést nemkívánatos mellékhatás miatt. A naltrexon/bupropion kombináció esetében a leggyakoribb mellékhatások a

hányinger (nagyon gyakori), obstipatio (nagyon gyakori), hányás (nagyon gyakori), szédülés (gyakori) és szájszárazság (gyakori) voltak. A naltrexon/bupropion kombinációval végzett kezelés abbahagyásához vezető leggyakoribb mellékhatások közé a hányinger (nagyon gyakori), fejfájás (nagyon gyakori), szédülés (gyakori) és hányás (nagyon gyakori) tartozott.

#### A mellékhatások táblázatos felsorolása

A naltrexon/bupropion (NB) 1. táblázatban összefoglalt, alább bemutatott biztonságossági profilja fix dózisú kombináció alkalmazásával végzett klinikai vizsgálatok adatain (legalább 0,1%-os incidenciájú és placebóhoz képest kétszeres gyakorisággal észlelt mellékhatások) és/vagy a forgalomba hozatalt követően rendelkezésre álló adatforrásokból származó adatokon alapul. A 2. táblázat önálló naltrexon (N) és bupropion (B) hatóanyag alkalmazásával járó, a különböző javallatokra vonatkozó engedélyezett alkalmazási előírásaikban szereplő mellékhatásokról is információkat szolgáltat.

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

**1. táblázat. Naltrexon/bupropion rögzített dózisú kombinációjában részesülő vizsgálati alanyoknál jelentett mellékhatások**

| Szervrendszeri kategória                                | Gyakoriság     | Mellékhatás                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|---------------------------------------------------------|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek | Ritka          | csökkent hematokritérték, csökkent lymphocytaszám                                                                                                                                                                                                                                    |
|                                                         | Nem ismert     | lymphadenopathia                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Immunrendszeri betegségek és tünetek**                  | Nem gyakori    | túlérzékenység, csalánkiütés                                                                                                                                                                                                                                                         |
|                                                         | Ritka          | angiooedema                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek       | Ritka          | kiszáradás                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Pszichiátriai kórképek                                  | Gyakori        | szorongás, insomnia                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|                                                         | Nem gyakori    | szokatlan álmok, agitatio, disszociáció (elkülönülés érzése), hangulat-ingadozások, idegesség, feszült idegállapot                                                                                                                                                                   |
|                                                         | Ritka          | hallucináció                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|                                                         | Nem ismert     | Pánikroham                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                                                         | Nem ismert     | affektív zavarok<br>agresszió<br>zavart állapot<br>téveszmék<br>depresszió<br>dezorientáció<br>figyelemzavar<br>ellenségesség<br>libidó elvesztése<br>rémálmok,<br>paranoia<br>pszichotikus zavar<br>öngyilkossági gondolatok*<br>öngyilkossági kísérlet<br>öngyilkossági viselkedés |
| Idegrendszeri betegségek és tünetek                     | Nagyon gyakori | fejfájás                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|                                                         | Gyakori        | szédülés,<br>tremor<br>dysgeusia<br>letargia,<br>somnolentia                                                                                                                                                                                                                         |
|                                                         | Nem gyakori    | intenciós tremor<br>egyensúlyzavar<br>amnesia                                                                                                                                                                                                                                        |
|                                                         | Ritka          | eszméletvesztés<br>paresthesia<br>presyncope<br>görcsrohamok**<br>syncope                                                                                                                                                                                                            |
|                                                         | Nem ismert     | dystonia<br>memóriazavar<br>parkinsonismus<br>nyugtalanág                                                                                                                                                                                                                            |

| Szervrendszeri kategória                                        | Gyakoriság     | Mellékhatás                                                                                                                                                                  |
|-----------------------------------------------------------------|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                 |                | serotonin-szindróma****                                                                                                                                                      |
| Szembetegségek és szemészeti tünetek                            | Nem ismert     | szemirritáció<br>szemfájdalom vagy asthenopia<br>szemduzzanat<br>fokozott könnytermelés<br>photophobia<br>homályos látás                                                     |
| A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei      | Gyakori        | tinnitus<br>vertigo                                                                                                                                                          |
|                                                                 | Nem gyakori    | tengeribetegség                                                                                                                                                              |
|                                                                 | Nem ismert     | diszkomfortérzés a fülben, fülfájás                                                                                                                                          |
| Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek                 | Gyakori        | palpitatio, fokozott szívfrekvencia                                                                                                                                          |
|                                                                 | Nem gyakori    | tachycardia                                                                                                                                                                  |
| Érbetegségek és tünetek                                         | Gyakori        | hőhullám<br>hypertonia*****<br>vérnyomás-emelkedés                                                                                                                           |
|                                                                 | Nem ismert     | vérnyomás-ingadozás                                                                                                                                                          |
|                                                                 |                |                                                                                                                                                                              |
| Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek | Nem ismert     | köhögés<br>dysphonia<br>dyspnoe<br>orrduzzanat<br>kellemetlen érzés az orrban<br>oropharyngealis fájdalom<br>orrfolyás<br>az orrmelléküregek betegsége<br>tüszögés<br>ásítás |
| Emésztőrendszeri betegségek és tünetek                          | Nagyon gyakori | hányinger<br>obstipatio<br>hányás                                                                                                                                            |
|                                                                 | Gyakori        | szájszárazság<br>gyomortáji fájdalom<br>hasi fájdalom                                                                                                                        |
|                                                                 | Nem gyakori    | hasi diszkomfort<br>dyspepsia<br>eructatio                                                                                                                                   |
|                                                                 | Ritka          | haematochezia<br>hernia<br>ajakduzzanat<br>alhasi fájdalom<br>fogszuvasodás***<br>fogfájás***                                                                                |
|                                                                 | Nem ismert     | hasmenés<br>flatulencia<br>aranyeres csomók<br>fekély                                                                                                                        |
| Máj- és epebetegségek, illetve tünetek                          | Nem gyakori    | cholecystitis<br>emelkedett GPT (ALAT)-érték<br>emelkedett GOT (ASAT)-érték<br>emelkedett májenzimszintek                                                                    |
|                                                                 | Ritka          | gyógyszer okozta májkárosodás                                                                                                                                                |
|                                                                 | Nem ismert     | hepatitis                                                                                                                                                                    |

| Szervrendszeri kategória                                           | Gyakoriság  | Mellékhatás                                                                                                                                                                                         |
|--------------------------------------------------------------------|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei                 | Gyakori     | hyperhidrosis<br>pruritus<br>alopecia<br>bőrkiütés                                                                                                                                                  |
|                                                                    | Nem ismert  | akne<br>erythema multiforme és Stevens–Johnson-szindróma<br>lupus erythematosus bőrtünetei<br>systemás lupus erythematosus szindróma súlyosbodása<br>akut generalizált exanthemás pustulosis (AGEP) |
| A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei         | Ritka       | állkapocsfájdalom                                                                                                                                                                                   |
|                                                                    | Nem ismert  | arthralgia<br>ágyéktáji fájdalom<br>myalgia,<br>rhabdomyolysis                                                                                                                                      |
| Vese- és húgyúti betegségek és tünetek                             | Nem gyakori | emelkedett kreatininszint                                                                                                                                                                           |
|                                                                    | Ritka       | sürgető vizeleti inger                                                                                                                                                                              |
|                                                                    | Nem ismert  | dysuria<br>pollakiuria<br>gyakori vizeletürítés és/vagy vizeletretenció                                                                                                                             |
| A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek | Nem gyakori | erectilis disfunctio                                                                                                                                                                                |
|                                                                    | Ritka       | szabálytalan menstruáció<br>vaginalis vérzés<br>vulvovaginalis szárazság                                                                                                                            |
| Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók           | Gyakori     | kimerültség<br>ijedősség<br>ingerlékenység                                                                                                                                                          |
|                                                                    | Nem gyakori | gyengeség<br>furcsa érzés<br>melegségérzés<br>fokozott étvágy<br>szomjúság                                                                                                                          |
|                                                                    | Ritka       | mellkasi fájdalom<br>hűvös végtagok<br>pyrexia                                                                                                                                                      |
|                                                                    | Nem ismert  | hidegrázás<br>fokozott energikusság                                                                                                                                                                 |

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

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

\*\*\* A fogfájás és a fogszuvasodás – bár a táblázatban történő szerepeltetésük kritériumai nem teljesülnek – felsorolásra kerültek a szájszárazságot tapasztaló betegek alcsoportja alapján, melyben az NB kombinációval kezelt esetében magasabb volt a fogfájás és a fogszuvasodás incidenciája a placebóval kezeltkéhez képest.

\*\*\*\* Szerotonin-szindróma léphet fel a bupropion és szerotonerg szerek ( pl. szelektív szerotonin-visszavétel-gátlók (SSRI), szerotonin-norepinefrin-visszavétel-gátlók (SNRI) és opioidok kölcsönhatásának következtében (lásd a 4.4 és 4.5 pontokat)).

\*\*\*\*\* A forgalomba hozatalt követően beszámoltak hypertóniás krízis eseteiről a kezdeti dózisemelési fázisban.

Mivel az NB a két hatóanyag rögzített kombinációja, az 1. táblázatban felsorolt mellékhatásokon kívül az egyik hatóanyaggal kapcsolatban további mellékhatások is előfordulhatnak. A nem elhízással kapcsolatos javallat esetén az egyes hatóanyagok (bupropion vagy naltrexon) esetében fellépő további nemkívánatos hatásokat a 2. táblázat foglalja össze.

**2. táblázat. A naltrexon és bupropion hatóanyagoknak a megfelelő jóváhagyott alkalmazási előírásokban külön-külön azonosított mellékhatásai.**

| Szervrendszeri kategória                                              | Gyakoriság   | Mellékhatás                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----------------------------------------------------------------------|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Fertőző betegségek és parazitafertőzések                              | Nem gyakori  | szájherpesz (N)<br>tinea pedis (N)                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek               | Nem gyakori  | idiopathiás thrombocytopeniás purpura (N)                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Immunrendszeri betegségek és tünetek                                  | Nagyon ritka | súlyosabb túlérzékenységi reakciók, köztük angioödéma, dyspnoe/bronchospasmus és anaphylaxiás sokk. Ízületi fájdalom, izomfájdalom és láz is előfordult a bőrkiütéssel és egyéb késleltetett túlérzékenységre utaló tünetekkel kapcsolatban. Ezek a tünetek hasonlíthatnak a szérumbetegségre. (B) |
| Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek                     | Gyakori      | csökkent étvágy (N)                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|                                                                       | Nem gyakori  | anorexia (B)<br>vércukorszint-zavarok (B)                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Pszichiátriai kórképek                                                | Gyakori      | koncentrációs zavar (B)                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                                                                       | Nem gyakori  | téveszmék (B)<br>deperszonalizáció (B)<br>libidózavar (N)<br>paranoid gondolatok (B)                                                                                                                                                                                                               |
| Idegrendszeri betegségek és tünetek                                   | Nem gyakori  | ataxia (B)<br>koordinációs zavar (B)                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Szembetegségek és szemészeti tünetek                                  | Nem gyakori  | látászavar (B)                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek                       | Gyakori      | változás az elektrokardiogramon (N)                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Érbetegségek és tünetek                                               | Nem gyakori  | posturalis hypotensio (B)<br>vasodilatatio (B)                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek       | Nem gyakori  | fokozott köpetürítés (N)                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Emésztőrendszeri betegségek és tünetek                                | Gyakori      | ízérzészavarok (B)                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Máj- és epebetegségek, illetve tünetek                                | Nem gyakori  | bilirubinvérszint emelkedése (N)<br>icterus (B)                                                                                                                                                                                                                                                    |
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei                    | Nem gyakori  | psoriasis exacerbatio (B), seborrhea (N)                                                                                                                                                                                                                                                           |
| A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei | Nem gyakori  | rángatózás (B)                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek    | Gyakori      | késlekedő ejakuláció (N)                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók              | Nem gyakori  | testtömeg-növekedés (N)                                                                                                                                                                                                                                                                            |

## *Kiválasztott mellékhatások ismertetése*

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

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

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

## *Idősek*

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

## *2-es típusú diabetes*

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

## *Vesekárosodás*

Közepes fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél magasabb volt a gastrointestinalis és központi idegrendszerrel kapcsolatos nemkívánatos mellékhatások incidenciája, ezért ezek a betegek kevésbé tolerálták a naltrexon-hidroklorid/bupropion-hidroklorid kombinációt 32 mg naltrexon/ 360 mg

bupropion napi összdózisban, amiért az aktív metabolitok magasabb plazmakoncentrációit tartják felelősnek. A rosszabb tolerálhatóságot mutató események típusai hasonlóak voltak a normális veseműködésű betegeknek megfigyeltékhez (lásd 4.2, 4.4 és 5.2 pont).

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

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

### **4.9 Túladagolás**

#### A túladagolással kapcsolatos humán tapasztalatok

A bupropion és naltrexon kombinációban történő alkalmazására vonatkozóan nincs klinikai tapasztalat a túladagolás tekintetében. A kombinációban alkalmazott bupropion és naltrexon maximális napi dózisa klinikai vizsgálatokban 50 mg naltrexon-hidrokloridból és 400 mg bupropion-hidrokloridból állt. A kombinációban alkalmazott bupropion és naltrexon túladagolásának súlyosabb klinikai következményei valószínűleg a bupropionnal állnak összefüggésben.

#### *Bupropion*

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

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

#### *Naltrexon*

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

#### A túladagolás kezelése

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

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

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

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: Elhízás elleni szerek, kivéve a diétás készítmények, a centrálisan ható elhízás elleni készítmények,

ATC kód: A08AA62 Hatásmechanizmus és farmakodinámiás hatások

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

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

#### Klinikai hatásosság és biztonságosság

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

#### *A testtömegcsökkenésre és testtömegfenntartásra gyakorolt hatások*

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

A naltrexon/bupropion III. fázisú vizsgálataiban során a 4536 vizsgálati alanyból álló teljes populáció 25%-ánál állt fenn hypertonia, 33%-ánál volt 100 mg/dl (5,6 mmol/l) vagy ezt meghaladó az éhomi vércukorszint a vizsgálat kezdetén, 54%-ának volt dyslipidaemiája a vizsgálatba való belépésekor, és 11%-ának volt 2-es típusú diabetes.

Az összevont III. fázisú vizsgálatokban a betegek átlagos életkora 46 év volt, 83%-uk volt nő, 77%-uk fehér bőrű, 18%-uk fekete bőrű, 5%-uk pedig egyéb rasszba tartozott. Az átlagos kiindulási

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

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

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

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

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

|                                                                        | 56. heti adatok       |                      |                         |                      |                       |                      | 28. heti adatok       |                      |
|------------------------------------------------------------------------|-----------------------|----------------------|-------------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|
|                                                                        | NB-301                |                      | NB-302                  |                      | NB-304                |                      | NB-303                |                      |
|                                                                        | NB                    | PBO                  | NB                      | PBO                  | NB                    | PBO                  | NB                    | PBO                  |
| <b>Kezelésbe bevont (Intent-to-treat) elemzési csoport<sup>+</sup></b> |                       |                      |                         |                      |                       |                      |                       |                      |
| N                                                                      | 538                   | 536                  | 565                     | 196                  | 321                   | 166                  | 943                   | 474                  |
| Kiindulás (kg)                                                         | 99,8                  | 99,5                 | 100,3                   | 101,8                | 104,2                 | 105,3                | 100,4                 | 99,4                 |
| LS átlag (95%-os CI) %-os változása a kiinduláshoz képest              | -5,4*<br>(-6,0; -4,8) | -1,3<br>(-1,9; -0,7) | -8,1*<br>(-8,8; -7,4)   | -4,9<br>(-6,1; -3,7) | -3,7*<br>(-4,3; -3,1) | -1,7<br>(-2,5; -0,9) | -5,7*<br>(-6,1; -5,3) | -1,9<br>(-2,4; -1,4) |
| <b>A kezelést befejezők elemzési csoportja<sup>++</sup></b>            |                       |                      |                         |                      |                       |                      |                       |                      |
| N                                                                      | 296                   | 290                  | 301                     | 106                  | 175                   | 100                  | 619                   | 319                  |
| Kiindulás (kg)                                                         | 99,8                  | 99,2                 | 101,2                   | 100,4                | 107,0                 | 105,1                | 101,2                 | 99,0                 |
| LS átlag (95%-os CI) %-os változása a kiinduláshoz képest              | -8,1<br>(-9,0; -7,2)  | -1,8<br>(-2,7; -0,9) | -11,5<br>(-12,6; -10,4) | -7,3<br>(-9,0; -5,6) | -5,9<br>(-6,8; -5,0)  | -2,2<br>(-3,4; -1,0) | -7,8<br>(-8,3; -7,3)  | -2,4<br>(-3,0; -1,8) |

CI, konfidencia-intervallum; LS: legkisebb négyzet (Least Squares).

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

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

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

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

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

A kiindulási értékhez képest legalább 5%-os vagy 10%-os testtömegcsökkenést elérő vizsgálati alanyok százalékos aránya mind a négy III. fázisú obesitas vizsgálatban magasabb volt a naltrexon/bupropion kombinációval végzett kezelés mellett, mint placebo alkalmazása mellett (4. táblázat).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

A naltrexon/bupropion kombinációval kezelt vizsgálati alanyoknál az összes III. fázisú vizsgálatban javulást figyeltek meg a placebóval kezeltkezőkhöz képest a derékkörfogatban (köztük a 2-es típusú diabetesben szenvedőknél is), a triglyceridszintben, a HDL-C-szintben, valamint az LDL-C/HDL-arányban (lásd 5. táblázat). A triglyceridszintben, a HDL-C-szintben, valamint az LDL-C/HDL-arányban bekövetkező javulást a dyslipidaemia elleni kezeléstől függetlenül megfigyelték azoknál a naltrexon/bupropion kombinációval kezelt vizsgálati alanyoknál, akiknél a

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

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

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

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

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

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

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

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

#### A testösszetételre gyakorolt hatás

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

#### Gyermekek és serdülők

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

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

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

#### Felszívódás:

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

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

#### Étkezés hatása:

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

### Eloszlás:

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

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

### Biotranszformáció és elimináció:

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

### Naltrexon

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

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

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

### Bupropion

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

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

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

### Akkumuláció:

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

## Különleges betegcsoportok

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

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

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

*Májkárosodás:* Májkárosodásban szenvedő betegek esetén egyszeri adagolású farmakokinetikai vizsgálatot folytattak le a naltrexon/bupropion alkalmazásával. E vizsgálat eredményei azt bizonyították, hogy enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknél (5-6 Child–Pugh-pontszám [A osztály]) a naltrexon-koncentráció mérsékelt emelkedése volt tapasztalható, de a bupropion és a legtöbb egyéb metabolit koncentrációja többnyire összehasonlítható volt, és nem nőtt több mint kétszeresére a normál májfunkcióval rendelkező betegekhez képest. A közepesen súlyos (7-9 Child–Pugh-pontszámú [B osztály]) és a súlyos (10 vagy magasabb Child–Pugh-pontszámú [C osztály]) májkárosodásban szenvedő betegeknél a naltrexon megfigyelt maximális koncentrációja rendre ~6-szoros és ~30-szoros volt, míg a bupropion növekedése mindkét csoportnál ~2-szeres volt. A közepesen súlyos és a súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél a bupropion görbe alatti területének rendre ~2- és ~4-szeres növekedését figyelték meg. A naltrexon vagy a bupropion metabolitok változása nem volt összhangban a májkárosodás mértékének változásával. A naltrexon/bupropion ellenjavallt súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 4.3 pont), és nem javasolt közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 4.4 pont). Az enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknél csökkenteni kell a naltrexon/bupropion javasolt maximális napi dózisát (lásd 4.2 pont).

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

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

A kombinációban adott bupropion és naltrexon hatásait állatkísérletekben nem vizsgálták.

Az egyes összetevőkre vonatkozó hagyományos – biztonságossági, farmakológiai, ismételt dózistoxicitási, genotoxicitási és karcinogénitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű

adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Nem-klinikai vizsgálatok során csak a maximális humán expozíciót jóval meghaladónak ítélt expozíció mellett figyeltek meg hatásokat, melyeknek a klinikai alkalmazás szempontjából csekély a jelentőségük. Néhány jel ugyanakkor arra utal, hogy a dózis növekedésével hepatotoxicitás lép fel, mivel embernél a májenzimek reverzibilis megemelkedését tapasztalták terápiás és a terápiásnál magasabb dózisok alkalmazása mellett (lásd 4.4 és 4.8 pont). Bupropion alkalmazása mellett májváltozásokat tapasztaltak állatkísérletekben, de ezek májenziminduktor hatást tükröznek. Embernél az ajánlott dózisban alkalmazva a bupropion nem indukálja saját metabolizmusát. Ez arra enged következtetni, hogy laboratóriumi állatoknál a májműködéssel kapcsolatos leletek csak korlátozott jelentőséggel bírnak a bupropion értékelése és kockázati felmérése szempontjából.

#### Reproduktív toxicitás:

A naltrexon (napi 100 mg/ttkg dózisban, ami  $\text{mg}/\text{m}^2$  alapon számolva a naltrexon/bupropion készítményben lévő naltrexon-dózis kb. 30-szorosának felel meg) patkányoknál jelentős mértékben növelte az áterhességek számát. A pároztatott nőstény patkányoknál a vemhességi ráta is csökkent. Ezen a dózisszinten nem volt észlelhető a hím állatok fertilitására gyakorolt hatás. E megfigyelések relevanciája a humán fertilitás szempontjából nem ismert.

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

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

#### Genotoxicitás:

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

A genotoxicitási adatok azt mutatják, hogy a bupropion gyenge mutagén baktériumoknál, de nem mutagén emlőseknél, és ezért nem sorolható a humán genotoxikus szerek közé. Egerekkel és patkányokkal végzett vizsgálatok megerősítették, hogy a bupropion ezeknél a fajoknál nem karcinogén.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

#### Tablettamag:

ciszteín-hidroklorid  
mikrokristályos cellulóz  
hidroxipropilcellulóz  
magnézium-sztearát  
vízmentes laktóz  
laktóz-monohidrát  
„A” típusú kroszpovidon  
indigókármin alumínium lakk (E132)  
hipromellóz

dinátrium-edetát  
kolloid szilícium-dioxid

Filmbevonat:

polivinil-alkohol  
titán-dioxid (E171)  
makrogol (3350)  
talkum  
indigókármin alumínium lakk (E132)

## **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

## **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

30 hónap

## **6.4 Különleges tárolási előírások**

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

## **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

PVC/PCTFE/PVC/alumínium buboréksomagolás.  
Kiszerelés: 28 vagy 112 db tabletta.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

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

Nincsenek különleges előírások.

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

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

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

EU/1/14/988/001-002

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

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 26 Március 2015  
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 16 Január 2020

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

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

## **II. MELLÉKLET**

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

## **A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

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

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

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

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

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

- **Kockázatkezelési terv**

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

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

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

- **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

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

A gyógyszerrendelési útmutatónak tartalmaznia kell a következő elemeket:

- emlékeztetőt a javallatra, valamint a kezelés abbahagyásának szükségességét, amennyiben probléma merül fel a folyamatban lévő kezelés biztonságosságát vagy tolerálhatóságát illetően, vagy ha 16 hét elteltével kevesebb mint 5%-kal csökkent a a beteg kiindulási testtömege, vagy ha az éves értékelés során a betegek nem tartották fenn a kezdeti testtömegük legalább 5%-ának csökkenését;

- emlékeztetőt a az ellenjavallatokra, a figyelmeztetésekre és óvintézkedésekre, valamint – a kezelésre megfelelő betegek kiválasztásának biztosítása érdekében – azokra a betegjellemzőkre, amelyek fennállása esetén a betegnél nagyobb kockázattal alakulnak ki a Mysimba mellékhatásai.

A betegkártyának a következő kulcsfontosságú elemeket kell tartalmaznia:

- Műtét esetén tájékoztassa az egészségügyi szakembert arról, hogy Ön Mysimba-t alkalmaz. A Mysimba blokkolhatja a műtét alatt és után az altatás és fájdalomcsillapítás részeként esetlegesen alkalmazott az opioidok hatását.
- Kezelőorvosa javasolhatja, hogy legalább 3 nappal a műtét előtt hagyja abba a Mysimba alkalmazását.
- A betegkártyát mindig magával kell vinnie.
- Mindig figyelmesen olvassa el a betegtájékoztatót.

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

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

| Leírás                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Lejárat napja                                                                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| <p><i>Engedélyezést követő biztonsági (PASS) vizsgálat:</i></p> <p>A hosszú távú cardiovascularis biztonságosság további jellemzése érdekében, beleértve a súlyos nemkívánatos cardiovascularis események (MACE) előfordulását a naltrexon-hidroklorid elnyújtott hatóanyagleadású (ER) és bupropion-hidroklorid ER kombinációjával kapcsolatban elhízott vagy túlsúlyos betegek kezelésében, a forgalomba hozatali engedély jogosultjának (MAH) be kell nyújtania a CVOT-3 - INFORMUS prospektív, randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálat eredményeit.</p> | <p>A végső vizsgálati jelentés benyújtásának határideje: 2028. december 31.</p> |

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

## **A. CÍMKESZÖVEG**

## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

### **KÜLSŐ DOBOZ**

#### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

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

#### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

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

#### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Laktózt tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

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

28 db retard tabletta  
112 db retard tabletta

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

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

#### **8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

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

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

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

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

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

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

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

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

mysimba  
8 mg/90 mg

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

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC:  
SN:  
NN:

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

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

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

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

Orexigen

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

|                    |
|--------------------|
| <b>BETEGKÁRTYA</b> |
|--------------------|

**BETEGKÁRTYA****Mysimba**

retard tableta

**naltrexon-hidroklorid/bupropion-hidroklorid**

- Műtét esetén tájékoztassa az egészségügyi szakembert arról, hogy Ön Mysimba-t alkalmaz. A Mysimba blokkolhatja a műtét alatt és után az altatás és fájdalomcsillapítás részeként esetlegesen alkalmazott opioidok hatását.
- Kezelőorvosa javasolhatja, hogy legalább 3 nappal a műtét előtt hagyja abba a Mysimba alkalmazását.
- A betegkártyát mindig magával kell vinnie.
- Mindig figyelmesen olvassa el a betegtájékoztatót.

**Kérjük, töltsse ki ezt a részt vagy kérje meg rá a kezelőorvosát:**

Név:

Kezelőorvos neve:

Kezelőorvos telefonszáma:

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

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

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

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

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

#### **A betegtájékoztató tartalma:**

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

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

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

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

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

A Mysimba-kezelést 16 hét elteltével leállíthatja a kezelőorvosa, ha nem csökkent legalább 5%-kal az Ön kiindulási testtömege. Kezelőorvosa akkor is ajánlhatja Önnek a kezelés befejezését, ha a 1 éves kezelés után sem sikerült fenntartani a kezdeti testtömeg legalább 5 százalékanak csökkenését, vagy ha vérnyomás-emelkedéssel, vagy a gyógyszer biztonságosságával vagy tolerálhatóságával kapcsolatos egyéb probléma merül fel.

## 2. Tudnivalók a Mysimba szedése előtt

### Ne szedje a Mysimba-t:

- ha allergiás a naltrexonra, a bupropionra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére;
- ha kórosan magas vérnyomása (hipertónia) van, amely gyógyszerekkel nincs megfelelően beállítva;
- ha olyan állapot áll fenn Önnél, amely görcsrohamokat okoz, vagy ha kórelőzményében görcsrohamok szerepelnek;
- ha agydaganata van;
- ha általában nagy mennyiségű alkoholt fogyaszt, mostanában hagyta abba az alkoholfogyasztást, vagy a Mysimba szedése alatti időszakban szeretne leszokni;
- ha a közelmúltban abbahagyta nyugtatók vagy szorongás kezelésére szolgáló gyógyszerek szedését (különösen benzodiazepinek esetében), vagy ha a Mysimba szedésének időszakában tervezi ezeket abbahagyni;
- ha szélsőséges hangulatingadozásokban (bipoláris betegségben) szenved vagy szenvedett;
- ha bármilyen egyéb, bupropion- vagy naltrexon-tartalmú gyógyszereket szed;
- ha jelenleg vagy korábban táplálkozási zavarban szenved (például bulimia vagy anorexia nervóza);
- ha jelenleg opioid-függőségben szenved vagy opioidokat szed a függőség kezelése érdekében (például metadon vagy buprenorfin), vagy ha hirtelen abbahagyta szedésüket és jelenleg elvonási tüneteket tapasztal;
- ha úgynevezett monoamin-oxidáz gátló (MAOI) típusú gyógyszereket szed depresszió vagy Parkinson-kór kezelésére, vagy ilyen gyógyszereket szedett az elmúlt 14 napban;
- ha súlyos májbetegsége van;
- ha végstádiumú vesebetegsége van.

### Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Mysimba szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

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

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

### Görcsrohamok

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

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

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

### Túlérzékenységi reakciók

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

A Mysimba-kezeléssel kapcsolatban beszámoltak súlyos bőrreakciókról, így Stevens–Johnson-szindrómáról és úgynevezett akut generalizált exantémás pusztulózisról (AGEP). Azonnal hagyja abba a Mysimba szedését és forduljon orvoshoz, ha ezen súlyos bőrreakcióknak a 4. pontban leírt bármelyik tünetét észleli.

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

- ha a Mysimba szedése előtt **magasvérnyomás-betegségben** szenved, mert ez rosszabbodhat. A Mysimba szedésének megkezdése előtt, valamint a szedése alatt ellenőrizni fogják vérnyomását és szívverését. Ha jelentős mértékben emelkedik a vérnyomása vagy gyorsul a szívverése, akkor előfordulhat, hogy abba kell hagynia a Mysimba szedését;
- ha kezeletlen **koszorúér-betegsége** van (olyan szívbetegség, amelyet a szív ereiben fennálló elégtelen véráramlás okoz) például anginás tünetekkel (mellkasi fájdalom jellemzi), vagy ha a közelmúltban szívrohama volt;
- ha az agyi véráramlást befolyásoló betegsége (**cerebrovaszkuláris betegség**) van vagy volt korábban;
- ha a Mysimba szedésének megkezdése előtt bármilyen **májbetegsége** van;
- ha a Mysimba szedésének megkezdése előtt bármilyen **vesebetegsége** van;
- ha kórelőzményében **mánia** szerepel (emelkedett hangulat vagy túlzott izgatottság, ami furcsa viselkedést okoz).
- Ha **depresszió** kezelésére szed gyógyszereket, az ilyen gyógyszerek együttes használata a Mysimba-val szerotonin-szindrómához, egy potenciálisan életveszélyes állapothoz vezethet (lásd az „Egyéb gyógyszerek és a Mysimba” c. részt ebben a pontban, valamint a 4. pontot).

#### **Brugada-szindróma**

- ha Önnek úgynevezett Brugada-szindrómának nevezett betegsége van (ez egy ritka, örökletes tünetegyüttes, amely a szívritmust befolyásolja), vagy ha a családjában már előfordult szív-megállás vagy hirtelen halál.

#### **Idősek**

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

#### **Gyermekek és serdülők**

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

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

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

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

- **Monoamin-oxidáz-gátlók** (depresszió vagy Parkinson-kór kezelésére szolgáló gyógyszerek), mint például fenelzin, szelegilin vagy razalgin. A Mysimba szedésének megkezdése előtt legalább 14 nappal abba kell hagynia ezen gyógyszerek szedését (lásd „Ne szedje a Mysimba-t”).
- **Opiooid-tartalmú gyógyszerek**, például köhögés és megfázás kezelésére szolgáló gyógyszerek (például dextrometorfánt vagy kodeint tartalmazó keverékek), opiooid-függőség kezelésére szolgáló gyógyszerek (például metadon vagy buprenorfin), fájdalomcsillapítók (például tramadol, morfin vagy kodein), hasmenés elleni szerek (például paregorik). A Mysimba szedésének megkezdése előtt legalább 7-10 nappal abba kell hagynia bármilyen opiooid típusú gyógyszer szedését. Kezelőorvosa vizsgálatot végeztethet, hogy meggyőződjön arról, hogy ezek a gyógyszerek a kezelés megkezdése előtt kiürültek a szervezetéből. Ha a Mysimba szedése alatt opiooidkezelésre van szüksége (például műtét során), az opiooidokkal történő kezelés vagy a műtéti beavatkozás megkezdése előtt legalább 3 nappal abba kell hagynia a Mysimba szedését. A Mysimba-ban található naltrexon a Mysimba szedésének abbahagyása után néhány napig gátolja az opiátok hatásait. A Mysimba depresszió és opiooidok kezelésére szolgáló gyógyszerekkel történő együttes alkalmazása súlyos, életveszélyes reakciókat, például

szerootonin-szindrómát és görcsrohamokat okozhat (lásd 2. pont: Tájékoztassa kezelőorvosát, amennyiben..) (lásd: „Lehetséges mellékhatások”).

Amennyiben Ön opioidokat vesz be nagyobb adagban, a naltrexon ezen hatásainak megszüntetésére, akkor heveny opioidmérgezés léphet fel, ami életveszélyes lehet. Miután befejezte a Mysimba-kezelést, érzékenyebb lehet az opioidok alacsonyabb adagjaival szemben (lásd „Ne szedje a Mysimba-t”).

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

- Olyan gyógyszerek, amelyek önmagukban, vagy naltrexon/bupropion kombinációval együtt alkalmazva fokozzák a **görcsrohamok kockázatát**, például:
  - depresszió és egyéb mentális egészségügyi problémák kezelésére szolgáló gyógyszerek;
  - szteroidok (kivéve a szem- és bőrbetegségek kezelésére szolgáló cseppet, krémet vagy oldatot, illetve a légzési problémák, például az asztma kezelésére szolgáló inhalátorokat);
  - malária megelőzésére szolgáló gyógyszerek;
  - kinolonok (fertőzések kezelésére szolgáló antibiotikumok, például ciprofloxacín);
  - teofilin (asztma kezelésére szolgál);
  - antihisztaminok (szénanátha, viszketés és egyéb allergiás reakciók kezelésére szolgáló gyógyszer) amely álmoságot okozhat (például klórfenamin); a vércukorszintet csökkentő gyógyszerek (például inzulin, szulfonilureák, mint például gliburid vagy glibenklamid, és meglitinidek, például nateglinid vagy repaglinid);
  - az elalvást segítő gyógyszerek (szedatívumok, például diazepam);
- **depresszió** kezelésére (például amitriptilin, dezipramin, imipramin, venlafaxin, paroxetin, fluoxetin, citalopram, eszitalopram) vagy egyéb mentális egészségügyi problémák kezelésére (mint például riperidon, haloperidol, tioridazin) szolgáló gyógyszerek. A Mysimba bizonyos, a depresszió kezelésére használt gyógyszerekkel kölcsönhatásba léphet, és ekkor Ön az úgynevezett szerootonin-szindróma tüneteit tapasztalhatja. Erre a következő tünetek jellemzőek: a mentális állapot változásai (például nyugtalanság, hallucinációk, kóma) valamint további hatások, mint a 38 °C feletti testhőmérsékletet, a szívverés felgyorsulása, instabil vérnyomás, reflexek fokozódása, izommerevség, koordinációs zavar és/vagy emésztőrendszeri tünetek (például hányinger, hányás, hasmenés) (lásd a 4. pontot);
- **magasvérnyomás-betegség** kezelésére szolgáló bizonyos gyógyszerek (béta-blokkolók, például metoprolol és klonidin, egy centrálisan ható, magas vérnyomás elleni szer);
- **szívritmuszavar** kezelésére szolgáló bizonyos gyógyszerek (például propafenon, flekainid);
- **daganatos megbetegedés** kezelésére szolgáló gyógyszerek (például ciklofoszfamid, ifoszfamid, tamoxifen);
- **Parkinson-kór** kezelésére szolgáló bizonyos gyógyszerek (például levodopa, amantadin vagy orfenadrin);
- tiklopidin vagy klopidoogrel, amelyek főként **szívbetegség vagy agyi érkatasztrófa** (sztrók) kezelésére szolgálnak;
- **HIV-fertőzés és AIDS** kezelésére alkalmazott gyógyszerek, például efavirenz és ritonavir;
- **epilepszia** kezelésére szolgáló gyógyszerek, például valproát, karbamazepin, fenitoin vagy fenobarbitál.

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

**A Mysimba csökkentheti más gyógyszerek hatásosságát, ha egyszerre szedik őket:**

- **Ha szívproblémákra szed digoxint**

Ha ez igaz Önre, akkor tájékoztassa kezelőorvosát. Kezelőorvosa fontolóra veheti a digoxin adagjának módosítását.

**A Mysimba egyidejű bevétele alkohollal**

A túlzott alkoholfogyasztás a Mysimba-val végzett kezelés során fokozhatja a görcsrohamok, mentális problémák kockázatát, valamint csökkentheti az alkohollal szembeni toleranciát. Kezelőorvosa javasolhatja, hogy ne fogyasszon alkoholt a Mysimba szedése alatt, illetve próbáljon a lehető

legkevesebbet inni. Ha jelenleg nagy mennyiségű alkoholt szokott fogyasztani, akkor ne hagyja abba hirtelen, mert ezzel görcsroham kockázatának teheti ki magát.

### **Terhesség és szoptatás**

A Mysimba nem alkalmazható a terhesség alatt, illetve olyan nőknél, akik jelenleg terhességet terveznek, továbbá nem alkalmazható szoptatás alatt sem.

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

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

Kérje kezelőorvosa tanácsát, mielőtt gépjárművet vezetne vagy gépeket kezelne, mivel a Mysimba-tól szédülhet, álmosná válhat, ami lecsökkentheti a figyelmét és a reakcióidejét.

Ne vezessen gépjárművet, ne használjon eszközöket vagy gépeket, illetve ne végezzen semmilyen veszélyes tevékenységet, amíg nem tudja, milyen hatással van Önre a gyógyszer.

Ha ájulást, izomgyengeséget vagy görcsrohamokat tapasztal a kezelés közben, ne vezessen, illetve ne használjon gépeket.

Ha kétségei merülnek fel, beszéljen kezelőorvosával, aki az Ön körülményeitől függően meg is szakíthatja a kezelést.

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

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

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

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

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

- **1. hét:** napi egy tabletta, reggel bevéve;
- **2. hét:** napi két tabletta, reggel egy és este egy;
- **3. hét:** napi három tabletta, reggel kettő és este egy;
- **4. hét és azt követően:** napi négy tabletta, reggel kettő és este kettő.

A Mysimba maximális ajánlott napi adagja napi kétszer két tabletta.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### **4. Lehetséges mellékhatások**

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

#### **Súlyos mellékhatások**

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

- **Öngyilkossági gondolatok és lehangoltság érzése**  
A Mysimba-t szedő betegeknél a mellékhatások közül az öngyilkossági kísérletek, az öngyilkos viselkedés, az öngyilkossági gondolatok és a lehangoltság érzése előfordulásának gyakorisága nem ismert, a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg.  
A Mysimba-val történő kezelés során beszámoltak depresszióról, öngyilkossági gondolatokról és öngyilkossági kísérletekről. Ha felmerül Önben, hogy ártson magának vagy egyéb aggasztó gondolatai támadnak, illetve ha lehangoltnak érzi magát és azt veszi észre, hogy rosszabbul van vagy új tünetek jelentkeztek, **akkor azonnal forduljon kezelőorvosához vagy menjen be a kórházba.**
- **Görcsrohamok:**  
Ritka – Mysimba-t szedő, és a görcsroham kockázatának kitett 1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet.  
Görcsroham tünete lehet a rángatózás és általában eszméletvesztés. Akinél görcsroham zajlik, az a roham lezajlása után zavart lehet, és lehetséges, hogy nem fog rá emlékezni, hogy mi történt. A görcsrohamok valószínűsége nagyobb lehet, ha túl sokat vett be bizonyos egyéb gyógyszerekből, vagy ha a görcsroham szokásosnál nagyobb kockázatának van kitéve (lásd 2. pont).
- **Eritéma multiforme és Stevens–Johnson-szindróma**  
Nem ismert – a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg Mysimba-t szedő betegeknél.  
Az eritéma multiforme a bőr súlyos betegsége, mely érintheti a száját és a test egyéb részeit, és piros, gyakran viszkető foltok megjelenésével jár először a végtagokon. A Stevens–Johnson-szindróma egy ritka, súlyos hólyagképződéssel és az ajkak, szemek, száj, orr és nemi szervek vérzésével járó bőrbetegség.
- **Akut generalizált exantémás pusztulózis**  
Nem ismert – a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg Mysimba-t szedő betegeknél.  
Vörös, pikkelyes, kiterjedt kiütés bőr alatti dudorokkal és hólyagokkal, amit láz kísér. A tünetek általában a kezelés megkezdésével jelennek meg.
- **Rabdomiolízis**  
Nem ismert – a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg Mysimba-t szedő betegeknél.  
A rabdomiolízis az izomszövet kóros szétesésével járó betegség, mely veseproblémákhoz vezethet. Tünetei lehetnek az izomgörcsök, az izomfájdalom vagy az izomgyengeség.

- **Lupuszos bőrkiütés vagy a lupusz tüneteinek súlyosbodása**  
Nem ismert - a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg Mysimba-t szedő betegeknél. A lupusz a bőrt és más szerveket érintő immunrendszeri rendellenesség. Ha a lupusz fellángolását, bőrkiütést vagy elváltozásokat tapasztal (különösen a napfénynek kitett területeken) a Mysimba szedése alatt, azonnal forduljon kezelőorvosához, mivel szükséges lehet a kezelés leállítása.
- **Szerotonin-szindróma**, amely megnyilvánulhat a mentális állapot változásaiban (például nyugtalanság, hallucinációk, kóma) valamint további hatásokban, mint a 38 °C feletti testhőmérsékletben, a szívverés felgyorsulásában, instabil vérnyomásban, továbbá a reflexek felfokozódásában, izommerevségben, koordinációs zavarban és/vagy emésztőrendszeri tünetekben (például hányinger, hányás, hasmenés), amikor a Mysimba-t a depresszió kezelésére használt más gyógyszerekkel (például paroxetin, citaloprá, eszitaloprá, fluoxetin és venlafaxin és opioidok) együtt szedik (lásd a 2. pontot).  
Nem ismert – a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg a Mysimba-t szedőknél.

#### **Egyéb mellékhatások:**

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

- hányinger, hányás;
- székrekedés;
- fejfájás.

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

- szorongás;
- szédülés, forgó jellegű szédülés (vertigo);
- remegés (tremor);
- alvási nehézség (ügyeljen arra, hogy a lefekvés idejéhez közel ne vegyen be Mysimba-t);
- ízérzési zavar, szájszárazság;
- koncentrációs nehézség;
- fáradtságérzés (kimerültség), álmoság, kialvatlanság érzése vagy erőtlenség (letargia);
- fülcsengés (tinnitus);
- gyors vagy szabálytalan szívverés;
- hőhullámok;
- vérnyomás-emelkedés (néha súlyos);
- gyomortáji fájdalom;
- hasi fájdalom;
- fokozott verejtékezés (hiperhidrózis);
- bőrkiütés, viszketés (pruritus);
- hajhullás (alopécia);
- ingerlékenység;
- izgatottság érzése

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

- csalánkiütés;
- túlérzékenység;
- furcsa álmok;
- idegesség, elkülönülés érzése, feszült idegállapot, zaklatottság, hangulatingadozások;
- a fej vagy egy végtag remegése, amely célzott mozgás megkísérlésekor fokozódik (intenciós tremor);
- egyensúlyzavar;
- emlékezetkiesés (amnézia);
- a kéz vagy a lábfej bizsergése vagy zsibbadása;
- tengeribetegség;
- bőfőgés;
- kellemetlen érzés a hasban;
- emésztési nehézség;

- epehólyag-gyulladás (kolecisztitisz);
- emelkedett kreatininszint a vérben (veseműködési zavart jelez);
- emelkedett májenzim- és bilirubinszintek, májproblémák;
- nehézség a merevedés elérésében vagy fenntartásában;
- furcsa érzés, kóros gyengeség érzése (aszténia);
- szomjúság, melegségérzés;
- mellkasi fájdalom;
- fokozott étvágy, testtömeg-gyarapodás.

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

- egy bizonyos fehérvérsejttípus alacsony szintje a vérben (limfocitaszám csökkenése);
- csökkent hematokritérték (a vörösvértestek mennyiségének csökkenését jelzi a vérben);
- a szemhéj, az arc, az ajkak, a nyelv vagy a torok duzzanata, ami nagy nehézségeket okozhat a légzésnél (angioödéma);
- túlzott testfolyadék-vesztés (dehidratáció);
- hallucinációk;
- ájulás, ájulásközeletti állapot, eszméletvesztés;
- görcsök;
- friss vér ürülése a végbélnyíláson keresztül, általában székletben vagy azzal együtt (hematokézia);
- egy szerv vagy egy szervet magában foglaló szövet kitüremkedése a szervet normális esetben tartalmazó üreg falán keresztül (sérv);
- fogfájás;
- fogszuvasodás, foglyukak;
- alhasi fájdalom;
- gyógyszerokozta májkárosodás;
- állkapocsfájdalom;
- olyan rendellenesség, amelyet hirtelen sürgető vizeletürítési kényszer jellemez (vizeleti sürgetés);
- szabálytalan menstruációs ciklus, hüvelyi vérzés, a női külső nemi szerv és a hüvely szárazsága;
- hideg végtagok (kéz és láb).

**Nem ismert** gyakoriságú mellékhatások (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem becsülhető meg):

- duzzadt mirigyek a nyakban, hónaljban vagy ágyékban (limfadenopátia);
- hangulatzavarok;
- téveszmék (irracionális gondolatok);
- pszichózis;
- hirtelen kialakuló, a normális életvitelt nagyban korlátozó szorongás érzése (pánikroham);
- a szexuális vágy elvesztése;
- ellenségesség érzése;
- fokozott gyanakvás (paranoia);
- agresszió;
- figyelemzavar;
- rémálmok;
- zavartság, a tájékozódóképesség hiánya;
- memóriazavar;
- nyugtalanság;
- izommerevség, akaratlan mozgások, járás- vagy koordinációs problémák;
- homályos látás, szemfájdalom, szemirritáció, szemduzzanat, könnyezés, fokozott fényérzékenység (fotofóbia);
- fülfájdalom, kellemetlen érzés a fülben;
- ingadozó vérnyomás;
- légzési nehézség;
- kellemetlen érzés az orrban, orrdugulás, orrfolyás, tüsszentés, orrmelléküreg-betegség;
- torokfájás, rekettség, köhögés, ásítás;
- aranyeres csomók, fekély;

- hasmenés;
- bélgázképződés;
- májgyulladás;
- akné;
- ágyéktáji fájdalom;
- izomfájdalom;
- ízületi fájdalom;
- kórosan gyakori vizeletürítés, fájdalmas vizelet;
- hidegrázás;
- fokozott energikusság.

### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

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

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz a Mysimba?**

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

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

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

### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja és gyártó**

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

D02 RX24  
Írország

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

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

**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

**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

**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

**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. +38680083132

**Slovenská republika**

Bausch Health Slovakia s.r.o.  
Tel: +42800601203

**Suomi/Finland**

Navamedic AB  
Puh. 0800416203

**Sverige**

Navamedic AB  
Tel. +46200336733

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Orexigen Therapeutics Ireland Limited  
Tel. +44 20 3966 0116

**Liechtenstein**

Orexigen Therapeutics Ireland Limited

Tel. +49 89121409178

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

**Egyéb információforrások**

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