

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

## 1. NÁZOV LIEKU

Mysimba 8 mg/90 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 8 mg naltrexónium-chloridu, čo je ekvivalentné 7,2 mg naltrexónu, a 90 mg bupropiónium-chloridu, čo je ekvivalentné 78 mg bupropiónu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 73,2 mg laktózy (pozri časť 4.4).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta s predĺženým uvoľňovaním.

Modrá, vypuklá, okrúhla tableta s priemerom 12-12,2 mm a vyrazeným nápisom „NB-890“ na jednej strane.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Mysimba je indikovaná ako doplnok k nízkokalorickej diéte a zvýšenej telesnej aktivite, na kontrolu hmotnosti u dospelých pacientov ( $\geq 18$  rokov) s počiatočným indexom telesnej hmotnosti (BMI)

- $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> (obezita), alebo
- $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> až  $< 30$  kg/m<sup>2</sup> (nadváha) pri súčasnej jednej alebo viacerých komorbiditách súvisiacich s telesnou hmotnosťou (napr. diabetes mellitus 2. typu, dyslipidémii, alebo kontrolovanej hypertenzii)

Liečba liekom Mysimba sa má po 16 týždňoch prerušiť, ak u pacienta nenastalo zníženie aspoň o 5 % počiatočnej telesnej hmotnosti (pozri časť 5.1).

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

#### Dávkovanie

Po začatí liečby sa má dávka počas 4-týždňového obdobia postupne zvyšovať nasledovne:

- 1. týždeň: jedna tableta ráno
- 2. týždeň: jedna tableta ráno a jedna tableta večer
- 3. týždeň: dve tablety ráno a jedna tableta večer
- 4. týždeň a ďalej: dve tablety ráno a dve tablety večer

Maximálna odporúčaná denná dávka lieku Mysimba je dve tablety užívané dvakrát denne s celkovou dávkou 32 mg naltrexóniumchloridu a 360 mg bupropióniumchloridu. Potreba pokračovať v liečbe sa má vyhodnotiť po 16 týždňoch (pozri časť 4.1) a opätovne vyhodnocovať každý rok.

#### *Vynechaná dávka*

V prípade vynechania dávky nesmie pacient užiť dávku navyše, ale má užiť nasledujúcu dávku vo zvyčajnom čase tak, ako je predpísaná.

#### Osobitné populácie

##### *Starší pacienti (nad 65 rokov)*

Naltrexón/bupropión sa má užívať s opatrnosťou u pacientov starších ako 65 rokov a neodporúča sa podávať pacientom starším ako 75 rokov (pozri časti 4.4, 4.8 a 5.2).

##### *Pacienti s poruchou funkcie obličiek*

Naltrexón/bupropión je kontraindikovaný u pacientov s koncovým štádiom renálneho zlyhania (pozri časť 4.3). U pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek sú dve tablety (jedna tableta ráno a jedna tableta večer) maximálnou odporúčanou dennou dávkou naltrexónu/bupropiónu (pozri časti 4.4, 4.8 a 5.2). U pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek sa odporúča začať liečbu jednou tabletou ráno počas prvého týždňa liečby a dávkovanie zvýšiť na jednu tabletu ráno a jednu tabletu večer od 2. týždňa. Zníženie dávky nie je nevyhnutné u pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek. U jednotlivcov, u ktorých je zvýšené riziko poruchy funkcie obličiek, najmä u pacientov s diabetes mellitus, alebo u starších osôb, sa má pred začatím liečby naltrexónom/bupropiónom stanoviť hodnota odhadovanej rýchlosti glomerulárnej filtrácie (eGFR).

##### *Pacienti s poruchou funkcie pečene*

Naltrexón/bupropión je kontraindikovaný u pacientov s závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3). Naltrexón/bupropión sa neodporúča u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.4 a 5.2). U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene sú maximálnou odporúčanou dennou dávkou naltrexónu/bupropiónu dve tablety (jedna tableta ráno a jedna tableta večer) (pozri časti 4.4 a 5.2). U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene sa odporúča začať liečbu jednou tabletou ráno počas prvého týždňa liečby a dávkovanie zvýšiť na jednu tabletu ráno a jednu tabletu večer od 2. týždňa. Štádium poruchy funkcie pečene sa má hodnotiť prostredníctvom Child a Pugh skóre.

##### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť naltrexónu/bupropiónu u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov nebola doteraz stanovená. Preto sa naltrexón/bupropión nemajú používať u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov.

#### Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Tablety by sa mali prehĺtať celé s dostatočným množstvom vody. Je vhodnejšie užívať tablety s jedlom (pozri časť 5.2). Tablety sa nesmú deliť, žuť ani drviť.

### **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivosť na liečivo(lečivá) alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Pacienti s nekontrolovanou hypertenziou (pozri časť 4.4)
- Pacienti s prebiehajúcim záchvatovým ochorením alebo s anamnézou záchvatov (pozri časť 4.4)
- Pacienti s potvrdeným nádorom centrálného nervového systému
- Pacienti podstupujúci akútne vysadenie alkoholu alebo benzodiazepínov
- Pacienti s bipolárnou poruchou v anamnéze
- Pacienti dostávajúci akúkoľvek súbežnú liečbu obsahujúcu bupropión alebo naltrexón
- Pacienti s bulímiou alebo mentálnou anorexiou, diagnostikovanou v súčasnosti alebo v minulosti

- Pacienti závislí od dlhodobého podávania opioidov (pozri časti 4.4 a 4.5) alebo opioidových agonistov (napr. metadónu), alebo pacienti v stave po akútnom vysadení opioidov
- Pacienti, ktorí dostávajú súbežnú liečbu inhibítormi monoaminoxidázy (IMAO). Medzi vysadením IMAO a začiatkom liečby naltrexómom/bupropiónom má uplynúť aspoň 14 dní (pozri časť 4.5)
- Pacienti s závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.2 a 5.2)
- Pacienti s koncovým štádiom renálneho zlyhania (pozri časť 4.2 a 5.2)

#### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Bezpečnosť a znášanlivosť naltrexónu/bupropiónu sa má stanovovať v pravidelných intervaloch.

Liečba sa má prerušiť, ak sa vyskytnú obavy ohľadom bezpečnosti a znášanlivosti prebiehajúcej liečby, vrátane obáv zo zvýšeného krvného tlaku (pozri časť 4.8).

##### Samovražda a samovražedné správanie

Naltrexón/bupropión obsahuje bupropión. Bupropión je v niektorých krajinách indikovaný na liečbu depresie. Meta-analýza placebom kontrolovaných klinických skúšaní antidepresív u dospelých subjektov s psychiatrickými poruchami ukázala zvýšené riziko samovražedného správania pri antidepresívach v porovnaní s placebom u subjektov mladších ako 25 rokov.

Hoci v placebom kontrolovaných klinických skúšaniach s naltrexómom/bupropiónom na liečbu obezity u dospelých subjektov neboli hlásené žiadne samovraždy ani samovražedné pokusy v skúšaniach s dobou trvania až 56 týždňov s naltrexómom/bupropiónom, v období po uvedení na trh boli hlásené udalosti suicidality (vrátane samovražedných predstáv) u subjektov všetkých vekových skupín liečených naltrexómom/bupropiónom.

Pri liečbe naltrexómom/bupropiónom, najmä na začiatku liečby a pri zmenách dávky, majú byť pacienti, najmä pacienti s vysokým rizikom, pod starostlivým dohľadom. Pacienti (a ošetrovatelia pacientov) majú byť upozornení na potrebu monitorovať akékoľvek prípadné klinické zhoršenie, samovražedné správanie alebo myšlienky a nezvyčajné zmeny v správaní a vyhľadať lekársku pomoc hneď, ako sa tieto príznaky objavia.

##### Záchvaty

Bupropión je spojený s rizikom vzniku záchvatov závislým od dávky, pričom pri bupropióne s predĺženým uvoľňovaním (SR) 300 mg je odhadovaná incidencia záchvatov 0,1 %. Plazmatické koncentrácie bupropiónu a metabolitov bupropiónu po podaní jednej dávky 180 mg bupropiónu vo forme tabliet naltrexónu/bupropiónu sú porovnateľné s koncentraciami pozorovanými po podaní jednej dávky bupropiónu SR 150 mg; nevykonala sa však žiadna štúdia, ktorá by stanovila koncentrácie bupropiónu a jeho metabolitov po opakovanom podaní tabliet naltrexónu/bupropiónu v porovnaní s tabletami bupropiónu SR. Keďže nie je známe, či riziko záchvatov pri bupropióne je spôsobené bupropiónom alebo metabolitom bupropiónu, a nie sú k dispozícii údaje preukazujúce porovnateľnosť plazmatických koncentrácií po opakovanom podaní, je zatiaľ neisté či opakované podanie naltrexónu/bupropiónu môže byť spojené s podobnou mierou výskytu záchvatov ako pri bupropióne SR 300 mg. V klinických skúšaniach u subjektov, ktorí dostávali naltrexón/bupropión bol výskyt záchvatov približne 0,06 % (2/3239 subjektov) verzus 0,0 % (0/1515 subjektov) u placeba. Výskyt záchvatov, spolu s výskytom záchvatov u subjektov, ktorí dostávali naltrexón/bupropión vo veľkom klinickom skúšaní s kardiovaskulárnymi výsledkami (CVOT) nebol vyšší ako výskyt záchvatov pri bupropióne podávanom samostatne vo schválených dávkach.

Riziko záchvatov súvisí aj s faktormi na strane pacienta, klinickými okolnosťami, a súbežnými liekmi, ktoré je potrebné zvážiť pri výbere pacientov na liečbu naltrexómom/bupropiónom.

Naltrexón/bupropión sa má vysadiť a liečbu ním už znova nezačínať u pacientov, u ktorých sa počas liečby týmto liekom vyskytli záchvaty. Je potrebná opatrnosť pri predpisovaní naltrexónu/bupropiónu pacientom s predispozičnými faktormi, ktoré môžu zvýšiť riziko záchvatov a ktoré zahŕňajú:

- anamnézu úrazu hlavy
- nadmerné užívanie alkoholu alebo závislosť na kokaíne alebo stimulantoch

- keďže liečba naltrexómom/bupropiónom môže viesť k nižším hladinám glukózy u pacientov s diabetom, dávka inzulínu a/alebo perorálnych antidiabetík sa má nastaviť tak, aby sa minimalizovalo riziko hypoglykémie, ktorá by mohla predisponovať pacienta k záchvatu
- súbežné podávanie iných liekov, ktoré môžu znižovať záchvatový prah, vrátane antipsychotík, antidepresív, antimalariík, tramadolu, teofylínu, systémových steroidov, chinolónov a sedatívnych antihistaminík

Počas liečby naltrexómom/bupropiónom sa má minimalizovať konzumácia alkoholu alebo sa má alkoholu úplne vyhnúť.

#### Pacienti dostávajúci opioidné analgetiká

Naltrexón/bupropión sa nesmie podať pacientom, ktorí sa dlhodobo liečia opiátmi (pozri časť 4.3). Ak sa vyžaduje liečba opiátmi, liečba naltrexómom/bupropiónom sa musí ukončiť. Pacienti vyžadujúci intermitentnú liečbu opiátmi môžu dočasne prerušiť liečbu naltrexómom/bupropiónom a nezvyšovať dávku opiátu nad štandardnú dávku. Počas klinických skúšaní s naltrexómom/bupropiónom bolo vylúčené užívanie súbežnej liečby opioidmi alebo opioidom podobnými liekmi, vrátane analgetík alebo antitusík. Avšak približne 12 % subjektov súbežne užívalo opioidy alebo opioidom podobné lieky počas náboru do klinického skúšania naltrexómom/bupropiónom, a väčšina z nich pokračovala v skúšaní liečbe bez prerušenia dávky naltrexónu/bupropiónu a bez nežiaducich následkov.

#### Snaha prekonať blokádu

Snaha prekonať akúkoľvek opioidovú blokádu spôsobenú naltrexómom tým, že sa podá veľké množstvo exogénnych opioidov, je veľmi nebezpečná a môže viesť k fatálnemu predávkovaniu alebo ohrozeniu života opioidmi (napr. zástava dychu, obehový kolaps). Pacienti si musia byť vedomí, že po prerušení liečby naltrexómom/bupropiónom môžu byť citlivejší na nižšie dávky opioidov.

#### Alergické reakcie

V klinických skúšaníach s bupropiónom boli hlásené anafylatoidné/anafylaktické reakcie charakterizované príznakmi ako pruritus, urtikária, angioedém a dyspnoe vyžadujúce lekársku starostlivosť. Ďalej boli po uvedení lieku na trh zriedkavé spontánne hlásenia výskytu multiformného erytému a anafylaktického šoku spojeného s bupropiónom. Pacienti musia prestať užívať naltrexón/bupropión a poradiť sa s lekárom, ak sa u nich počas liečby vyskytne alergická alebo anafylaktoidná/anafylaktická reakcia (napr. kožná vyrážka, pruritus, žihľavka, bolesť v hrudníku, edém a dýchavičnosť).

V súvislosti s bupropiónom boli hlásené artralgia, myalgia a horúčka s vyrážkou a iné symptómy naznačujúce oneskorenú hypersezitivitu. Tieto symptómy sa podobajú sérovej chorobe. Pacienti majú byť poučení, aby upozornili predpisujúceho lekára v prípade, že sa u nich prejaví niektorý z týchto symptómov. Pri podozrení na sérovú chorobu sa má naltrexón/bupropión vysadiť.

#### Závažné kožné nežiaduce reakcie (severe cutaneous adverse reactions, SCAR)

V súvislosti s liečbou naltrexómom/bupropiónom boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie (SCAR), ako je Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS) a akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP), ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo smrteľné.

U pacientov sa má dôsledne sledovať prípadný výskyt kožných reakcií a majú byť poučení o prejavoch a príznakoch týchto kožných reakcií. Ak sa vyskytnú prejavy a príznaky naznačujúce tieto reakcie, užívanie naltrexónu/bupropiónu sa musí ihneď prerušiť a má sa zvážiť alternatívna liečba (podľa potreby). Ak sa u pacienta pri užívaní naltrexónu/bupropiónu vyskytla závažná reakcia, ako je SJS alebo AGEP, táto liečba sa u daného pacienta nesmie nikdy znovu začať.

#### Zvýšenie krvného tlaku

Na začiatku klinických skúšaní 3. fázy s naltrexómom/bupropiónom sa pozorovalo prechodné priemerné zvýšenie systolického a diastolického krvného tlaku až o 1 mmHg v porovnaní s hodnotou pri vstupe. V klinickom skúšaní s kardiovaskulárnymi výsledkami (CVOT) s pacientmi so zvýšeným rizikom kardiovaskulárnej príhody sa pozorovalo aj priemerné zvýšenie systolického a diastolického krvného tlaku o približne 1 mmHg z hodnôt pri vstupe v porovnaní s placebom. V klinickej praxi však

bola u pacientov užívajúcich iné lieky s bupropiónom hlásená hypertenzia, v niektorých prípadoch závažná a vyžadujúca si akútnu liečbu. Okrem toho počas úvodnej titračnej fázy boli pri naltrexóne/bupropióne hlásené prípady hypertenznej krízy po uvedení lieku na trh.

Krvný tlak a pulz sa má zmerať pred začatím liečby naltrexómom/bupropiónom a má sa kontrolovať v pravidelných intervaloch, ktoré zodpovedajú zvyčajnej klinickej praxi. Ak sa u pacientov vyskytne klinicky relevantné a trvalé zvýšenie krvného tlaku alebo rýchlosti pulzu v dôsledku liečby naltrexómom/bupropiónom, liek sa má vysadiť.

Naltrexón/bupropión by sa mal dávať s opatnosťou pacientom s kontrolovanou hypertenziou a nesmie sa dávať pacientom s nekontrolovanou hypertenziou (pozri časť 4.3).

#### Kardiovaskulárne ochorenie

Nie sú klinické skúsenosti stanovujúce bezpečnosť naltrexónu/bupropiónu u pacientov s nedávnym infarktom myokardu, nestabilným srdcovým ochorením alebo kongestívnym zlyhaním srdca triedy III alebo IV podľa NYHA. Naltrexón/bupropión sa majú používať s opatnosťou u pacientov s aktívnym ochorením koronárnych artérií (napr. prebiehajúca angina pectoris alebo infarkt myokardu v nedávnej minulosti) alebo anamnézou cerebrovaskulárneho ochorenia.

#### Brugadov syndróm

Bupropión môže demaskovať Brugadov syndróm, zriedkavé dedičné ochorenie sodíkového kanála v srdci s charakteristickými zmenami na EKG (blokáda pravého ramienka a elevácia ST segmentu v pravých prekordiálnych zvodoch), ktoré môže viesť k zástave srdca alebo náhlej smrti. Odporúča sa opatnosť u pacientov s Brugadovým syndrómom alebo rodinnou anamnézou zástavy srdca alebo náhlej smrti.

#### Hepatotoxicita

V dokončených klinických skúšaníach s naltrexómom/bupropiónom, v ktorých boli denné dávky naltrexóniumchloridu v rozpätí od 16 mg do 48 mg, bolo hlásené liekové poškodenie pečene (drug-induced liver injury, DILI). Na základe hlásení z obdobia po uvedení na trh sa taktiež vyskytli prípady zvýšenej hladiny pečenných enzýmov. Pacienti s podozrením na DILI by mali prestať užívať naltrexón/bupropión.

#### Staršie osoby

Klinické štúdie s naltrexómom/bupropiónom nezahŕňali dostatočné množstvo subjektov vo veku 65 rokov a viac, aby bolo možné stanoviť, či ich odpoveď na liečbu je odlišná od mladších subjektov. Starší pacienti môžu byť citlivejší k nežiaducim reakciám centrálného nervového systému na naltrexón/bupropión. Naltrexón a bupropión sa vo významnej miere vylučujú obličkami a riziko nežiaducich reakcií na naltrexón/bupropión môže byť väčšie u pacientov so zníženou renálnou funkciou, poruchou, ktorá je častejšia u starších osôb. Z týchto dôvodov by sa mal naltrexón/bupropión používať s opatnosťou u pacientov starších ako 65 rokov a neodporúča sa ho používať u pacientov starších ako 75 rokov.

#### Porucha funkcie obličiek

Naltrexón/bupropión neboli rozsiahlo hodnotené u pacientov s nedostatočnosťou obličiek. Naltrexón/bupropión je kontraindikovaný u pacientov s koncovým štádiom zlyhania obličiek. U pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek sa má znížiť maximálna odporúčaná denná dávka naltrexónu/bupropiónu, pretože títo pacienti môžu dosiahnuť vyššie koncentrácie lieku, čo by mohlo viesť k vyššiemu výskytu nežiaducich reakcií na liek (pozri časti 4.2, 4.8 a 5.2). U osôb so zvýšeným rizikom poruchy funkcie obličiek, najmä u osôb s diabetom alebo u starších osôb, by sa pred začatím liečby naltrexómom/bupropiónom mal vykonať odhad rýchlosti glomerulárnej filtrácie (eGFR).

#### Porucha funkcie pečene

Naltrexón/bupropión neboli rozsiahlo hodnotené u subjektov s poruchou funkcie pečene. Naltrexón/bupropión je kontraindikovaný u pacientov s závažnou poruchou funkcie pečene a neodporúča sa u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.2, 4.3 a 5.2). U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene sa má maximálna odporúčaná denná dávka

naltrexónu/bupropiónu znížiť, nakoľko títo pacienti môžu mať vyššie koncentrácie lieku spôsobujúce zvýšenie nežiaducich reakcií na liek (pozri časti 4.2 a 5.2).

#### Sérotonínový syndróm

Po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady sérotonínového syndrómu, potenciálne život ohrozujúceho stavu, pri súčasnom podaní naltrexónu/bupropiónu spolu so sérotonínernou látkou, ako sú selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI) alebo inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (SNRI) (pozri časť 4.5 a 4.8). Ak je súbežná liečba inými sérotonínernými látkami klinicky opodstatnená, odporúča sa dôkladné pozorovanie pacienta, najmä počas začatia liečby a pri zvyšovaní dávok.

K sérotonínovému syndrómu môžu patriť zmeny duševného stavu (napr. agitácia, halucinácie, kóma), autonómna nestabilita (napr. tachykardia, nestabilný krvný tlak a hypertermia), neuromuskulárne abnormality (napr. hyperreflexia, nekoordinovanosť, rigidita) a/alebo gastrointestinálne príznaky (napr. nauzea, vracanie, hnačka). Pri podozrení na sérotonínový syndróm sa má zväziť ukončenie liečby.

#### Neuropsychiatrické symptómy a aktivácia mánie

Aktivácia mánie a hypománie bola hlásená u pacientov s poruchami nálady, ktorí boli liečení inými podobnými liekmi na depresiu. V klinických skúšaníach hodnotiacich účinkov naltrexónu/bupropiónu u obéznych jedincov, s vylúčením subjektov užívajúcich antidepresíva, nebola hlásená aktivácia mánie alebo hypománie. Naltrexón/bupropión sa má používať s opatrnosťou u pacientov s mániou v anamnéze.

Pri naltrexóne/bupropióne bol hlásený panický atak, najmä u pacientov s psychiatrickými poruchami v anamnéze. Tieto prípady sa vyskytli väčšinou počas úvodnej titračnej fázy a po zmenách v dávkach. Naltrexón/bupropión sa má používať s opatrnosťou u pacientov s psychiatrickými poruchami v anamnéze.

Údaje u zvierat poukazujú na možnosť abúzu bupropiónu. Skúšania zamerané na náchylnosť k abúzu u ľudí a rozsiahle klinické skúsenosti však ukazujú, že bupropión má nízky potenciál pre vyvolanie abúzu.

#### Vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Užívanie naltrexónu/bupropiónu súvisí so somnolenciou a epizódami straty vedomia niekedy spôsobenými záchvatmi. Pacienti musia byť poučení, že majú venovať zvýšenú pozornosť pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov počas liečby naltrexónom/bupropiónom, predovšetkým na začiatku liečby alebo počas titračnej fázy. Pacienti, u ktorých sa vyskytne závrat, somnolencia, strata vedomia alebo záchvat majú byť poučení, že nemajú viesť vozidlá ani obsluhovať stroje, dokým tieto nežiaduce účinky neustúpia. Môže sa prípadne zväziť ukončenie liečby (pozri časti 4.7 a 4.8).

#### Laktóza

Tento liek obsahuje laktózu (monohydrát laktózy). Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, úplného deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

#### Inhibítory monoaminoxidázy (IMAO)

Vzhľadom na to, že inhibítory monoaminoxidázy A a B taktiež zvyšujú aktivitu katecholaminergných dráh, mechanizmom odlišným od bupropiónu, naltrexón/bupropión sa nesmie užívať spolu s IMAO (pozri časť 4.3).

#### Opioidové analgetiká

Naltrexón/bupropión je kontraindikovaný u pacientov aktuálne závislých na dlhodobej opioidovej liečbe alebo liečbe opioidovým agonistom (napr. metadónom), alebo u pacientov pri akútnom vysadení opiátov (pozri časť 4.3). Z dôvodu antagonistického účinku naltrexónu na opioidných receptoroch nemôže pacient užívajúci naltrexón/bupropión úplne profitovať z liečby liekom

obsahujúcim opioid, ako sú lieky na kašeľ a prechladnutie, lieky proti hnačke a opioidné analgetiká. U pacientov, ktorých stav si vyžaduje intermitentnú liečbu opiátmi sa má liečba naltrexónom/bupropiónom dočasne prerušiť a dávka opiátu sa nemá zvyšovať nad štandardnú dávku (pozri časť 4.4). Ak je nutná liečba opiátmi, liečba naltrexónom/bupropiónom sa musí prerušiť. Naltrexón/bupropión sa môže užívať s opatrnosťou v prípade, že sa dlhodobá liečby opioidmi vysadila na 7 až 10 dní, aby sa predišlo vzniku abstinenčných príznakov.

#### Liečivá metabolizované enzýmami cytochrómu P450 (CYP)

Bupropión je na svoj hlavný aktívny metabolit hydroxybupropión metabolizovaný primárne cytochrómom P450 CYP2B6; preto existuje možnosť interakcie, ak sa podá s liekom, ktorý indukuje alebo inhibuje CYP2B6. Aj keď bupropión nie je metabolizovaný izoenzýmom CYP2D6, bupropión a jeho hlavný metabolit, hydroxybupropión, inhibujú metabolickú dráhu CYP2D6 a je možné, že ovplyvňujú lieky metabolizované CYP2D6.

#### Substráty CYP2D6

V klinických skúšaní bol naltrexón/bupropión (32 mg naltrexóniumchloridu /360 mg bupropiónchloridu denne) podávaný spolu s 50mg dávkou metoprololu (substrát CYP2D6). Naltrexón/bupropión zvýšili AUC metoprololu približne 4-krát a  $C_{max}$  metoprololu približne 2-krát, v porovnaní so samotným metoprololom. Podobné klinické interakcie liečiv, ktorých dôsledkom bolo zvýšenie farmakokinetickej expozície substrátu CYP2D6, boli pozorované aj pri bupropióne ako samotnom lieku s dezipramínom a venlafaxínom.

Má sa pristupovať s opatrnosťou k súbežnému podávaniu bupropiónu s liečivami, ktoré sú metabolizované izoenzýmom CYP2D6, kam patria aj určité antidepresíva (SSRI a veľa tricyklických antidepresív, napr. dezipramén, imipramín, paroxetín), antipsychotiká (napr. haloperidol, risperidón a tioridazín), beta-blokátory (napr. metoprolol) a antiarytmiká typu IC (napr. propafenón a flekainid), a má sa začať na dolnej hranici rozmedzia dávky súbežne podávaného lieku. Aj keď citalopram (SSRI) nie je primárne metabolizovaný prostredníctvom CYP2D6, v jednom skúšaní bupropión zvýšil  $C_{max}$  citalopramu o 30 % a AUC citalopramu o 40 %.

Po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady sérotonínového syndrómu, potenciálne život ohrozujúceho stavu, pri súčasnom podaní naltrexónu/bupropiónu spolu so sérotonínergným činidlom, ako sú selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI) alebo inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (SNRI) (pozri časť 4.4 a 4.8).

Lieky, ktoré vyžadujú metabolickú aktiváciu prostredníctvom CYP2D6 na to, aby boli účinné (napr. tamoxifén), môžu mať zníženú účinnosť, ak sa podávajú súčasne s inhibítormi CYP2D6, ako napr. bupropiónom. Ak sa naltrexón/bupropión pridáva do režimu liečby pacienta, ktorý už užíva liek metabolizovaný CYP2D6, má sa zvážiť potreba zníženia dávky prvotne užívaného lieku, najmä u súbežne podávaných liekov s úzkym terapeutickým indexom. Ak je to vhodné, má sa u liekov s úzkym terapeutickým indexom, ako sú tricyklické antidepresíva zvážiť možnosť terapeutického monitorovania hladiny lieku.

#### Induktory, inhibítory a substráty CYP2B6

Bupropión sa metabolizuje na svoj hlavný aktívny metabolit, hydroxybupropión najmä prostredníctvom izoenzýmu CYP2B6. Existuje možnosť liekovej interakcie medzi naltrexónom/bupropiónom a liekom, ktorý indukuje alebo je substrátom izoenzýmu CYP2B6.

Keďže sa bupropión v rozsiahlej miere metabolizuje, odporúča sa opatrnosť pri súbežnom podávaní naltrexónu/bupropiónu s liekmi, o ktorých je známe, že indukujú CYP2B6 (napr. karbamazepín, fenytoín, ritonavir, efavirenz), pretože tieto potom môžu ovplyvniť klinickú účinnosť naltrexónu/bupropiónu. V skupine skúšaní so zdravými dobrovoľníkmi sa preukázalo, že ritonavir (v dávke 100 mg dvakrát denne alebo 600 mg dvakrát denne) alebo ritonavir 100 mg plus 400 mg lopinaviru dvakrát denne znížili expozíciu bupropiónu a jeho hlavných metabolitov v závislosti na dávke o 20 % a 80 % v uvedenom poradí. Podobne, efavirenz v dávke 600 mg raz denne počas dvoch týždňov znížil expozíciu bupropiónu u zdravých dobrovoľníkov približne o 55 %.



Súbežné podávanie liekov, ktoré môžu ovplyvniť metabolizmus bupropiónu cez izoenzým CYP2B6 (napr. substráty pre CYP2B6: cyklofosamid, ifosfamid a inhibítory CYP2B6: orfenadrín, tiklopidín, klopidogrel), môže viesť k zvýšeným plazmatickým hladinám bupropiónu a nižším hladinám aktívneho metabolitu, hydroxybupropiónu. Klinické následky inhibície metabolizmu bupropiónu cez enzým CYP2B6 a následné zmeny v pomere medzi bupropiónom a hydroxybupropiónom v súčasnosti nie sú známe, ale potenciálne by mohli viesť k zníženej účinnosti naltrexónu/bupropiónu.

#### Substráty OCT2

Bupropión a jeho metabolity kompetitívne inhibujú OCT2 v bazolaterálnej membráne renálnych tubulov, ktoré sú zodpovedné za sekréciu kreatinínu, spôsobom podobným ako substrát OCT2 cimetidín. Preto je mierne zvýšenie kreatinínu pozorované po dlhodobej liečbe naltrexónom/bupropiónom skôr spôsobené inhibíciou OCT2 a nie je prejavom zmien v klírense kreatinínu. Použitie naltrexónu/bupropiónu spolu s inými substrátmi OCT2 (napr. metformínom) v klinických skúšaních neznamenalo potrebu úpravy dávky alebo iných opatrení.

#### Iné interakcie

Aj keď klinické údaje neodhalili farmakokinetickú interakciu medzi bupropiónom a alkoholom, u pacientov, ktorí počas liečby bupropiónom konzumovali alkohol, boli hlásené zriedkavé prípady neuropsychiatrických nežiaducich udalostí alebo zníženej tolerancie alkoholu. Nie sú známe žiadne farmakokinetické interakcie medzi naltrexónom a alkoholom. Konzumácia alkoholu počas liečby naltrexónom/bupropiónom sa má minimalizovať alebo sa jej treba vyhnúť.

Je potrebná opatrnosť pri predpisovaní naltrexónu/bupropiónu pacientom s predispozičnými faktormi, ktoré môžu zvýšiť riziko záchvatov a ktoré zahŕňajú:

- keďže liečba naltrexónom/bupropiónom môže viesť k nižším hladinám glukózy u pacientov s diabetom, dávka inzulínu a/alebo perorálnych antidiabetík sa má nastaviť tak, aby sa minimalizovalo riziko hypoglykémie, ktorá by mohla predisponovať pacienta k záchvatu
- súbežné podávanie iných liekov, ktoré môžu znižovať záchvatový prah, vrátane antipsychotík, antidepresív, antimalarík, tramadolu, teofylínu, systémových steroidov, chinolónov a sedatívnych antihistaminík

Naltrexón/bupropión je kontraindikovaný u pacientov dostávajúcich súbežnú liečbu inhibítormi monoaminoxidázy, bupropiónom alebo naltrexónom, pacienti podstupujúci akútne odvykanie od alkoholu alebo benzodiazepínov, pacienti v súčasnosti závislí na dlhodobej liečbe opiátmi alebo agonistami opiátov (pozri časť 4.3).

Opatrnosť je potrebná pri podávaní naltrexónu/bupropiónu pacientom, ktorí súbežne užívajú buď levodopu, alebo amantadín. Obmedzené klinické údaje poukazujú na vyšší výskyt nežiaducich účinkov (napr. nauzea, vracanie a neuropsychiatrické nežiaduce udalosti - pozri časť 4.8) u pacientov užívajúcich bupropión súbežne s levodopou alebo s amantadínom.

Podávanie naltrexónu/bupropiónu s inhibítormi alebo induktormi UGT 1A2 a 2B7 sa má s opatrnosťou, pretože tieto látky môžu meniť expozíciu naltrexónu.

Súbežné podávanie naltrexónu/bupropiónu s digoxínom môže znížiť plazmatické hladiny digoxínu. Monitorujte plazmatické hladiny digoxínu u pacientov liečených súbežne naltrexónom/bupropiónom a digoxínom. Lekári si musia byť vedomí, že hladiny digoxínu sa môžu zvýšiť pri vysadení liečby naltrexónom/bupropiónom a že je potrebné monitorovať, či u pacienta nedochádza k prípadnej toxicite digoxínom.

Naltrexón/bupropión neboli skúmané spolu s alfa-blokátormi alebo klonidínom.

Keďže sa bupropión v rozsiahlej miere metabolizuje, odporúča sa opatrnosť pri súbežnom podávaní naltrexónu/bupropiónu s liekmi, o ktorých je známe, že inhibujú metabolizmus (napr. valproát), pretože môžu ovplyvniť klinickú účinnosť a bezpečnosť.

Naltrexón/bupropión sa má radšej užívať s jedlom, keďže je známe, že plazmatické koncentrácie naltrexónu aj bupropiónu sú vyššie pri jedle a údaje o bezpečnosti a účinnosti z klinických skúšaní sú založené na podávaní s jedlom.

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

##### Gravidita

Nie sú žiadne alebo len obmedzené klinické údaje o použití naltrexónu/bupropiónu u tehotných žien. Kombinácia nebola skúšaná v štúdiách reprodukčnej toxicity. Štúdie s naltrexónom preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3); štúdie s bupropiónom na zvieratách jednoznačne nepreukázali poškodenie reprodukcie. Potenciálne riziko pre človeka nie je známe.

Naltrexón/bupropión sa nesmú používať počas tehotenstva alebo u žien, ktoré sa v súčasnosti pokúšajú otehotnieť.

##### Dojčenie

Naltrexón a bupropión a ich metabolity sa vylučujú do ľudského materského mlieka.

Keďže sú k dispozícii iba obmedzené údaje o systémovej expozícii naltrexónu a bupropiónu u dojčiat /novorodencov, ktorí boli dojčení, nie je možné vylúčiť riziko pre novorodencov/dojčatá.

Naltrexón/bupropión sa nesmie používať počas laktácie.

##### Fertilita

Nie sú k dispozícii údaje o fertilitate pri použití kombinácie naltrexónu a bupropiónu. Štúdie reprodukčnej toxicity s bupropiónom neodhalili žiadny účinok na fertilitu. Naltrexón podávaný perorálne potkanom spôsobil významný vzostup pseudogravidít a zníženie gravidít potkanov pri asi 30-násobku dávky naltrexónu v porovnaní s naltrexónom/bupropiónom. Význam týchto pozorovaní pre ľudskú fertilitu nie je známy (pozri časť 5.3).

#### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Naltrexón/bupropión má vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri vedení vozidiel alebo obsluhovaní strojov sa má zohľadniť možnosť výskytu závratov, somnolencie, straty vedomia a záchvatu počas liečby.

Pacienti majú byť opatrní pri vedení vozidiel alebo obsluhu nebezpečných strojov v prípade, že by naltrexón/bupropión mohol ovplyvniť ich schopnosť vykonávať takéto činnosti (pozri časti 4.4 a 4.8).

#### **4.8 Nežiaduce účinky**

##### Zhrnutie bezpečnostného profilu

V klinických skúšaní prerušilo liečbu z dôvodu nežiaducej reakcie 23,8 % subjektov užívajúcich naltrexón/bupropión a 11,9 % subjektov užívajúcich placebo. Hlavné nežiaduce reakcie na naltrexón/bupropión sú nauzea (veľmi časté), zápcha (veľmi časté), vracanie (veľmi časté), závraty (časté) a sucho v ústach (časté). Hlavné nežiaduce reakcie, ktoré viedli k vysadeniu naltrexónu/bupropiónu boli nauzea (veľmi časté), bolesť hlavy (veľmi časté), závraty (časté) a vracanie (veľmi časté).

##### Zhrnutie nežiaducich reakcií v tabuľke

##### *Nežiaduce reakcie hlásené pri kombinácii s fixnou dávkou*

Bezpečnostný profil naltrexónu/bupropiónu (NB) zosumarizovaný v nižšie uvedenej tabuľke 1 vychádza z klinických skúšaní vykonaných s kombináciou s pevnou dávkou (výskyt nežiaducich reakcií minimálne 0,1 % a dvojnásobne v porovnaní s placebom) a/alebo zo zdrojov údajov po uvedení lieku na trh. Zoznam nežiaducich reakcií uvedených v tabuľke 2 poskytuje informácie o nežiaducich reakciách na jednotlivé zložky, naltrexón (N) a bupropión (B), ktoré sú uvedené v ich príslušných SPC pri rôznych indikáciách.

Frekvencie nežiaducich reakcií sú zoradené nasledovne: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $> 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ); neznáme (z dostupných údajov).

**Tabuľka 1. Nežiaduce reakcie hlásené u subjektov, ktorí dostávali naltrexón/bupropión ako kombináciu s pevne stanovenou dávkou**

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Frekvencia</b>	<b>Nežiaduce reakcie</b>
Poruchy krvi a lymfatického systému	Zriedkavé	znížený hematokrit zníženie počtu lymfocytov
	Neznáme	lymfadenopatia
Poruchy imunitného systému	Menej časté	hypersenzitivita žihľavka
	Zriedkavé	angioedém
Poruchy metabolizmu a výživy	Zriedkavé	dehydratácia
Psychické poruchy	Časté	úzkosť insomnia
	Menej časté	abnormálne sny agitácia rýchle zmeny nálady nervozita napätie disociácia (pocit bytia „mimo“)
	Zriedkavé	halucinácia
	Neznáme	Panický atak
	Neznáme	afektívne poruchy agresivita stav zmätenosti bludy depresia dezorientácia porucha pozornosti nepriateľské správanie strata libida nočné mory paranoja psychotická porucha samovražedné myšlienky* pokus o samovraždu samovražedné správanie
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	bolesť hlavy
	Časté	závrat tremor dysgeúzia letargia somnia
	Menej časté	intenzívny tremor porucha rovnováhy amnézia
	Zriedkavé	strata vedomia parestézia presynkopa záchvat** synkopa

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Frekvencia</b>	<b>Nežiaduce reakcie</b>
	Neznáme	dystónia zhoršenie pamäte parkinsonizmus nepokoj sérotónínový syndróm****
Poruchy oka	Neznáme	podráždenie oka bolesť oka alebo astenopia opuch oka zvýšená lakrimácia fotofóbia rozmazané videnie
Poruchy ucha a labyrintu	Časté	tinnitus vertigo
	Menej časté	nevoľnosť pri pohybe
	Neznáme	diskomfort uší bolesť uší
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Časté	palpitácie zrýchlená srdcová frekvencia
	Menej časté	tachykardia
Poruchy ciev	Časté	návaly tepla hypertenzia***** zvýšenie krvného tlaku
	Neznáme	zmeny krvného tlaku
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Neznáme	kašeľ dysfónia dyspnoe upchatie nosa diskomfort nosa orofaryngeálna bolesť výtok z nosa porucha dutín kýchanie zívanie
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	nauzea zápcha vracanie
	Časté	suchosť v ústach bolesť v hornej časti brucha bolesť brucha
	Menej časté	brušný diskomfort dyspepsia eruktácia
	Zriedkavé	hematochézia hernia opuch pier bolesť v dolnej časti brucha zubné kazy*** bolesť zubov***
	Neznáme	hnačka flatulencia hemoroidy vred

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Frekvencia</b>	<b>Nežiaduce reakcie</b>
Poruchy pečene a žlčových ciest	Menej časté	cholecystitída zvýšená hladina ALT zvýšená hladina AST zvýšené hladiny pečeňových enzýmov
	Zriedkavé	liekom vyvolané poškodenie pečene
	Neznáme	hepatitída
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	hyperhidróza pruritus alopécia vyrážka

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Frekvencia</b>	<b>Nežiaduce reakcie</b>
	Neznáme	akné multiformný erytém a Stevensov-Johnsonov syndróm kožný lupus erythematosus zhoršenie syndrómu systémového lupusu erythematosus akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP)
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Zriedkavé	bolesť čeľuste
	Neznáme	artralgia bolesť slabín myalgia rabdomyolýza
Poruchy obličiek a močových ciest	Menej časté	zvýšená hladina kreatinínu v krvi
	Zriedkavé	nutkanie na močenie
	Neznáme	dyzúria polakizúria časté močenie a/alebo retencia
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Menej časté	erektilná dysfunkcia
	Zriedkavé	nepravidelná menštruácia vaginálne krvácanie vulvovaginálna suchosť
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté	únava pocit paniky iritabilita
	Menej časté	asténia pocit nenormálnosti pocit horúčavy zvýšená chuť na jedlo smäd
	Zriedkavé	bolesť v hrudníku periférny pocit chladu horúčka
	Neznáme	zimnica zvýšená energia

- \* Prípady suicidálnych myšlienok a suicidálneho správania boli hlásené počas liečby NB (pozri časť 4.4).
- \*\* Incidencia záchvatov je približne 0,1 % (1/1 000). Najčastejším typom záchvatov sú generalizované tonicko-klonické záchvaty -- typ záchvatu, ktorý v niektorých prípadoch môže spôsobiť post-iktálnu zmätenosť alebo poruchy pamäti (pozri časť 4.4).
- \*\*\* Bolesť zubov a zubné kazy pri splnení kritérií pre zaradenie do tejto tabuľky, sú zaradené do skupiny s pacientmi so suchými ústami, v ktorej sa pozorovala vyššia incidencia bolesti zubov a zubných kazov u subjektov liečených NB v porovnaní s placebom.
- \*\*\*\* Sérotonínový syndróm sa môže vyskytnúť v dôsledku interakcie medzi bupropiónom a serotonínergným liekom, ako sú selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI) alebo inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (SNRI) (pozri časť 4.4 a 4.5).
- \*\*\*\*\* Počas úvodnej titračnej fázy boli hlásené prípady hypertenznej krízy po uvedení lieku na trh.

Keďže NB je fixná kombinácia dvoch účinných zložiek, okrem prípadov uvedených v tabuľke 1 sa môžu vyskytnúť aj ďalšie nežiaduce reakcie pozorované pri niektorej z účinných zložiek. Ďalšie nežiaduce účinky vyskytujúce sa pri jednej alebo druhej zložke (bupropión alebo naltrexón) pri použití pri indikáciách u pacientov bez obezity sú uvedené v tabuľke 2.

**Tabuľka 2. Zistené nežiaduce reakcie jednotlivých zložiek naltrexónu a bupropiónu podľa príslušných SPC.**

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Frekvencia</b>	<b>Nežiaduce reakcie</b>
Infekcie a nákazy	Menej časté	herpes v ústach (N) tinea pedis (N)
Poruchy krvi a lymfatického systému	Menej časté	idiopatická trombocytopenická purpura (N)
Poruchy imunitného systému	Veľmi zriedkavé	závažnejšie hypersenzitívne reakcie vrátane angioedému, dyspnoe/ bronchospazmu a anafylaktického šoku. Artralgia, myalgia a horúčka boli tiež hlásené v súvislosti s vyrážkou a inými príznakmi naznačujúc oneskorenú precitlivosť. Tieto príznaky môžu pripomínať sérovú chorobu. (B)
Poruchy metabolizmu a výživy	Časté	znížená chuť na jedlo (N)
	Menej časté	anorexia (B) zmeny hladín glukózy v krvi (B)
Psychické poruchy	Časté	poruchy sústredenia (B)
	Menej časté	bludy (B) depersonalizácia (B) poruchy libida (N) paranoidné predstavy (B)
Poruchy nervového systému	Menej časté	ataxia (B) inkoordinácia (B)
Poruchy oka	Menej časté	poruchy videnia (B)
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Časté	zmena elektrokardiogramu (N)
Poruchy ciev	Menej časté	posturálna hypotenzia (B) vazodilatácia (B)
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Menej časté	zvýšená tvorba hlienov (N)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté	Poruchy chuti (B)
Poruchy pečene a žlčových ciest	Menej časté	zvýšená hladina bilirubínu v krvi (N) žltacka (B)
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Menej časté	exacerbácia psoriázy (B) seborea (N)
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Menej časté	zášklby (B)
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Časté	oneskorená ejakulácia (N)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Menej časté	prírastok na razovouhmotnosti (N)

*Opis vybraných nežiaducich reakcií*

**Záchvaty:** Incidencia záchvatov pri naltrexóne/bupropióne počas klinického programu bola 0,06 % (2/3239 subjektov). Oba prípady záchvatov v skupine subjektov liečených naltrexónom/bupropiónom sa považovali za závažné a viedli k prerušeniu liečby (pozri časť 4.4). V skupine s placebom neboli žiadne prípady záchvatov.

**Gastrointestinálne nežiaduce účinky:** Veľká väčšina subjektov liečených naltrexónom/bupropiónom, u ktorých sa vyskytla nauzea, hlásila tento účinok počas 4 týždňov po začatí liečby. Všeobecne tieto udalosti odznejú samé; väčšina udalostí sa vyrieši do 4 týždňov a v 24. týždeň boli vyriešené takmer všetky udalosti. Podobne aj väčšina udalostí zápchy u subjektov liečených naltrexónom/bupropiónom

bola hlásená počas fázy zvyšovania dávky. Doba do vyriešenia zápchy bola podobná u pacientov liečených naltrexónom/bupropiónom a subjektmi liečenými placebom. Približne polovica subjektov liečených naltrexónom/bupropiónom, u ktorých sa vyskytlo vracanie, nahlásila túto udalosť v priebehu fázy zvyšovania dávky. Doba do vyriešenia vracania bola zvyčajne krátka (do jedného týždňa) a takmer všetky udalosti sa vyriešili najneskôr do 4 týždňov. Výskyt týchto častých nežiaducich gastrointestinálnych reakcií pri naltrexóne/bupropióne v porovnaní s placebom bol nasledujúci: nauzea (31,8 % verus 6,7 %), zápcha (18,1 % verus 7,2 %) a vracanie (9,9 % verus 2,9 %). Incidencia závažnej nauzey, závažnej zápchy a závažného vracania bola nízka, ale bola vyššia u subjektov liečených naltrexónom/bupropiónom v porovnaní so subjektmi liečenými placebom (závažná nauzea: naltrexón/bupropión (1,9 %), placebo (<0,1 %)); závažná zápcha: naltrexón/bupropión (0,6 %), placebo (0,1 %)); závažné vracanie: naltrexón/bupropión (0,7 %), placebo (0,3 %)). Žiadne udalosti nauzey, zápchy alebo vracania neboli považované za závažné.

*Iné časté nežiaduce reakcie:* Väčšina subjektov liečených naltrexónom/bupropiónom, ktorí hlásili závraty, bolesť hlavy, nespavosť alebo suchosť v ústach, hlásila tieto účinky vo fáze zvyšovania dávky. Suchosť v ústach môže byť spojená s bolesťou zubov a zubnými kazmi; v podskupine pacientov so suchosťou v ústach bola pozorovaná vyššia incidencia bolesti zubov a zubných kazov u subjektov liečených naltrexónom/bupropiónom v porovnaní so subjektmi liečenými placebom. Výskyt závažnej bolesti hlavy, závažných závratov a závažnej nespavosti bol nízky, ale vyšší u subjektov liečených naltrexónom/bupropiónom v porovnaní so subjektmi liečenými placebom (závažná bolesť hlavy: naltrexón/bupropión (1,1 %), placebo (0,3 %)); závažné závraty: naltrexón/bupropión (0,6 %), placebo (0,2 %)); závažná nespavosť: naltrexón/bupropión (0,4 %), placebo (<0,1 %)). Žiadne udalosti závratov, suchosti úst, bolesti hlavy alebo insomnie neboli u subjektov liečených naltrexónom/bupropiónom považované za závažné.

#### *Starší pacienti*

Starší pacienti môžu byť citlivejší na niektoré nežiaduce reakcie naltrexónu/bupropiónu týkajúce sa centrálného nervového systému (najmä závrat a tremor). V kategóriách s vyšším vekom je vyššia incidencia gastrointestinálnych porúch. Častými udalosťami vedúcimi k vysadeniu u starších osôb sú nauzea, vracanie, závraty, zápcha.

#### *Diabetes 2. typu*

U pacientov s diabetom 2. typu liečených naltrexónom/bupropiónom sa vyskytovala vyššia incidencia gastrointestinálnych nežiaducich reakcií, najmä nauzey, vracania a hnačky, než u subjektov bez diabetu. Pacienti s diabetom 2. typu sú náchylnejší na tieto udalosti z dôvodu súbežného používania liekov (napr. metformínu) alebo je u nich pravdepodobnejší výskyt základnej gastrointestinálnej poruchy (napr. gastroparézy), ktorá ich predisponuje k gastrointestinálnym príznakom.

#### *Porucha funkcie obličiek*

Pacienti so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek majú vyššiu incidenciu nežiaducich reakcií spojených s gastrointestinálnym traktom a centrálnym nervovým systémom, a preto majú títo pacienti všeobecne nižšiu znášanlivosť naltrexónu/bupropiónu pri celkovej dennej dávke 32 mg hydrochloridu naltrexónu/360 mg hydrochloridu bupropiónu, čo sa považuje za spôsobené vyššou koncentráciou aktívnych metabolitov v plazme. Typy udalostí týkajúcich sa znášanlivosti boli podobné udalostiam pozorovaným u pacientov s normálnou funkciou obličiek (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.2).

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

## **4.9 Predávkovanie**

#### Skúsenosti s predávkovaním u človeka

Nie sú klinické skúsenosti s predávkovaním pri užívaní kombinácie bupropión a naltrexón. Maximálna denná dávka pri užívaní kombinácie bupropión a naltrexón podávaná v klinických skúšaníach



obsahovala 50 mg naltrexóniumchloridu a 400 mg bupropiónchloridu. Najzávažnejšie klinické komplikácie užívania nadmernej dávky kombinácie bupropiónu a naltrexónu súvisia skôr s bupropiónom.

### *Bupropión*

Bolo hlásené akútne požitie dávok bupropiónu prevyšujúcich desaťnásobok maximálnej terapeutickkej dávky (ekvivalent približne 8-násobného prekročenia odporúčanej dennej dávky naltrexónu/bupropiónu). V približne tretine týchto prípadov predávkovania boli hlásené záchvaty. Ďalšie závažné reakcie hlásené pri predávkovaní bupropiónom samotným zahŕňali halucinácie, stratu vedomia, sínusovú tachykardiu a zmeny EKG ako poruchy vedenia vzruchu (vrátane predĺženia QRS) alebo arytmie. Horúčka, svalová rigidita, rabdomyolýza, hypotenzia, stupor, kóma a respiračné zlyhanie boli hlásené najmä vtedy, keď bol bupropión súčasťou predávkovania viacerými liekmi.

Hoci väčšina pacientov sa zotavila bez následkov, u pacientov, ktorí požili príliš veľké dávky liečiva, boli hlásené úmrtia spojené s bupropiónom. Takisto bol hlásený sérotonínový syndróm.

### *Naltrexón*

Skúsenosti s predávkovaním naltrexónom v monoterapii u ľudí sú obmedzené. V jednom skúšaní sa u dobrovoľníkov užívajúcich 800 mg naltrexóniumchloridu denne (ekvivalent 25-násobku odporúčanej dennej dávky naltrexónu/bupropiónu) počas jedného týždňa nevyskytli žiadne prejavy toxicity.

### Manažment predávkovania

Zabezpečte voľné dýchacie cesty, oxygenáciu a ventiláciu. Má sa monitorovať srdcový rytmus a vitálne funkcie. EEG monitorovanie sa odporúča aj prvých 48 hodín po požití. Odporúčajú sa aj všeobecné podporné a symptomatické opatrenia. Neodporúča sa vyvolávať vracanie.

Má sa použiť živočíšne uhlie. Pri užívaní kombinácie bupropiónu a naltrexónu nie sú skúsenosti s použitím nútej diurézy, dialýzy, hemoperfúzie alebo výmennej transfúzie na manažovanie predávkovania. Nie je známe žiadne špecifické antidotum na kombináciu bupropiónu a naltrexónu.

Z dôvodu rizika súvisiaceho s dávkou pri bupropióne sa pri podozrení na predávkovanie naltrexónom/bupropiónom má zvážiť hospitalizácia. Na základe štúdií na zvieratách sa odporúča, aby sa záchvaty liečili intravenóznym podávaním benzodiazepínov a prípadne inými podpornými opatreniami.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: liečivá proti obezite s výnimkou dietetik, centrálné pôsobiace liečivá na obezitu, ATC kód: A08AA62.

#### Mechanizmus pôsobenia a farmakodynamické účinky

Nie je úplne známy presný neurochemický účinok naltrexónu/bupropiónu na potlačenie chuti do jedla. Liek má dve zložky: naltrexón,  $\mu$ -opioidový antagonist, a bupropión,  $\alpha$  slabý inhibítor spätného vychytávania dopamínu a noradrenalínu v neurónoch. Tieto zložky ovplyvňujú dve hlavné oblasti v mozgu, najmä oblúkovité jadro hypotalamu a mezolimbický dopaminergný systém odmeny.

V oblúkovitom jadre hypotalamu bupropión stimuluje pro-opiomelanokortínové (POMC) neuróny, ktoré uvoľňujú  $\alpha$ -melanocyty stimulujúci hormón ( $\alpha$ -MSH), ktorý sa potom viaže na receptory pre melanokortín 4 (MC4-R) a stimuluje ich. Keď sa uvoľní  $\alpha$ -MSH, POMC neuróny simultánne uvoľnia endogénneho agonistu  $\mu$ -opioidových receptorov  $\beta$ -endorfín. Väzba  $\beta$ -endorfínu na  $\mu$ -opioidové receptory POMC neurónov sprostredkuje negatívnu spätnú väzbu na POMC neurónoch, čo vedie k zníženiu uvoľňovania  $\alpha$ -MSH. Blokádou tejto inhibičnej spätnej väzby naltrexónom sa plánuje uľahčiť silnejšiu a dlhšie trvajúcu aktiváciu POMC neurónov, a tým zosilniť účinok bupropiónu na energetickú rovnováhu. Predklinické údaje naznačujú, že ak sa podajú spoločne, môžu mať naltrexón a bupropión v tejto oblasti väčší ako len aditívny účinok na zníženie príjmu potravy.

### Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinky naltrexónu/bupropiónu na chudnutie, udržanie hmotnosti, obvod pása, zloženie tela, s obezitou súvisiace markery kardiovaskulárnych a metabolických parametrov a hodnotenia hlásené pacientmi sa skúmali v dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných klinických skúšaní fázy II a III, ktoré sa týkali obezity (BMI v rozsahu 27-45 kg/m<sup>2</sup>), s trvaním skúšania od 16 do 56 týždňov a randomizáciou na užívanie naltrexóniumchloridu (16 až 50 mg/deň) a/alebo bupropiónchloridu (300 až 400 mg/deň) alebo placebo.

#### *Účinnok na chudnutie a udržanie hmotnosti*

Vykonali sa štyri multicentrické dvojito zaslepené placebom kontrolované klinické skúšania fázy III týkajúce sa obezity (NB-301, NB-302, NB-303 a NB-304) u 4 536 subjektov randomizovaných na užívanie naltrexónu/bupropiónu alebo placebo, aby sa zhodnotil účinok naltrexónu/bupropiónu v spojení s úpravou životného štýlu. Liečba sa začala obdobím postupného zvyšovania dávky. V troch z týchto skúšaní (NB-301, NB-302 a NB-304) bol primárny koncový bod naplánovaný na 56. týždeň a v jednom skúšaní (NB-303) bol primárny koncový bod naplánovaný na 28. týždeň, ale skúšanie pokračovalo až do 56. týždňa. Skúšania NB-301, NB-303 a NB-304 zahŕňali pravidelné pokyny zo skúšajúceho pracoviska, aby sa redukoval príjem kalórií a zvýšila fyzická aktivita, zatiaľ čo NB-302 zahŕňala intenzívny program na úpravu správania, ktorý tvorilo 28 stretnutí poradných skupín počas 56 týždňov, ako aj predpísanie prísnej diéty a cvičebného plánu. NB-304 hodnotila subjekty s diabetom 2. typu, ktorí nedosahujú glykemický cieľ HbA1c <7 % (53 mmol/mol) iba samotným užívaním perorálnych antidiabetík alebo diétou a cvičením. Súčasťou NB-303 bola re-randomizácia zaslepeným spôsobom a pridanie vyššej dávky naltrexónu (naltrexóniumchlorid 48 mg/bupropiónchlorid 360 mg) 28. týždeň polovici kohorty so subjektmi s aktívnou liečbou, ktorí nereagovali dostatočne na liečbu, a z toho dôvodu sa primárny koncový bod porovnávajúci zmenu hmotnosti s 32 mg naltrexónchloridu /360 mg bupropiónchloridu verzus placebo vyhodnocoval v 28. týždni.

Z celkovej populácie 4 536 subjektov v skúšaní fázy III s naltrexónom/bupropiónom, malo pri vstupe (baseline) 25 % hypertenziu, 33 % hladinu glukózy na lačno  $\geq 100$  mg/dl (5,6 mmol/l), 54 % malo pri vstupe dyslipidémiu a 11 % malo diabetes mellitus 2. typu.

V kombinovaných skúšaní fázy III bol priemerný vek 46 rokov, 83 % bolo žien a 77 % boli belosi, 18 % boli černosi a 5 % boli iné rasy. Východisková stredná hodnota BMI bola 36 kg/m<sup>2</sup> a stredná hodnota obvodu pása bola 110 cm. Dva primárne koncové body boli percentuálna zmena východiskovej hodnoty telesnej hmotnosti a proporcie subjektov, ktorí dosiahli  $\geq 5$  % celkového zníženia telesnej hmotnosti. Zhrnutie dát týkajúcich sa strednej zmeny telesnej hmotnosti reflektuje populáciu so zámerom liečiť (ITT), definovanú ako subjekty, ktoré boli randomizované, mali zameranú východiskovú telesnú hmotnosť a vykonalo sa u nich aspoň jedno meranie telesnej hmotnosti po východiskovom stave v priebehu definovanej fázy liečby, s použitím analýzy posledného preneseného pozorovania (LOCF), ako aj analýzu subjektov, ktorí liečbu dokončili. Pri zhrnutí percentuálneho pomeru subjektov, ktorí dosiahli  $\geq 5\%$  alebo  $\geq 10\%$  redukciu telesnej hmotnosti bola použitá analýza vstupného preneseného pozorovania (BOCF-baseline observation carried forward) všetkých randomizovaných subjektov. Celková adherencia bola podobná medzi skúšaniami aj medzi liečebnými skupinami. Miera adherencie k liečbe bola v integrovaných skúšaní fázy III: 67 % NB verzus 74 % placebo v 16. týždni, 63 % NB verzus 65 % placebo v 26. týždni, 55 % NB verzus 55 % placebo v 52. týždni.

Ako vidno v tabuľke 2, v NB-301 mali subjekty v skúšaní stredný percentuálny úbytok telesnej hmotnosti -5,4 % pri užívaní naltrexónu/bupropiónu v porovnaní s -1,3 % u subjektov liečených placebom. Úbytok hmotnosti o aspoň 5 % v porovnaní s východiskovou telesnou hmotnosťou sa pozoroval častejšie u subjektov liečených naltrexónom/bupropiónom (31 %) v porovnaní s placebom (12 %) (Tabuľka 3). Výraznejší úbytok hmotnosti sa pozoroval v kohorte subjektov, ktorí dokončili 56 týždňov liečby naltrexónom/bupropiónom (-8,1 %) v porovnaní s placebom (-1,8 %). Porovnateľné výsledky boli pozorované v skúšaní NB-303, ktoré malo podobný dizajn, a kde sa pozoroval významný úbytok hmotnosti u subjektov liečených naltrexónom/bupropiónom v

porovnaní s placebom v primárnom koncovom ukazovateli meranom v 28. týždni a podávanom až do 56. týždňa od začiatku liečby (Tabuľka 3).

Naltrexón/bupropión sa hodnotili aj v kombinácii s intenzívnym poradenstvom na zmenu správania v skúšaní NB-302. S poradenstvom korešpondoval väčší úbytok telesnej hmotnosti v porovnaní so vstupnou hodnotou pri liečbe naltrexónom/bupropiónom (-8,1 %) v porovnaní so skúšaním NB-301 (-5,4 %) v 56. týždni a pri podávaní placebo (-4,9 %) v porovnaní so skúšaním NB-301 (-1,3 %).

Účinky liečby pozorované u subjektov s diabetes mellitus 2. typu (Skúšanie NB-304), obéznych alebo s nadváhou, boli o niečo menej výrazné ako účinky pozorované v iných skúšaniach fázy III. Naltrexón/bupropión (-3,7 %) boli u tejto populácie signifikantne ( $p < 0,001$ ) viac účinné ako podávanie placebo (-1,7 %).

**Tabuľka 3. Priemerný úbytok hmotnosti (% zmena) z východiskovej hodnoty do 56. týždňa u naltrexónu/bupropiónu (NB) v skúšaní fázy III NB-301, NB-302 a NB-304 a z východiskovej hodnoty do 28. týždňa v skúšaní fázy III NB-303**

	Údaje z 56. Týždňa						Údaje z 28. týždňa	
	NB-301		NB-302		NB-304		NB-303	
	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO
<b>Populácia so zámerom liečiť</b>								
<b>n</b>	538	536	565	196	321	166	943	474
Východisková hodnota (kg)	99,8	99,5	100,3	101,8	104,2	105,3	100,4	99,4
Priemerné (95% IS) % zmeny od východiskovej hodnoty (metódou najmenších štvorcov)	-5,4* (-6,0, -4,8)	-1,3 (-1,9, -0,7)	-8,1* (-8,8, -7,4)	-4,9 (-6,1, -3,7)	-3,7* (-4,3, -3,1)	-1,7 (-2,5, -0,9)	-5,7* (-6,1, -5,3)	-1,9 (-2,4, -1,4)
<b>Tí, čo dokončili sériu analýz<sup>++</sup></b>								
<b>n</b>	296	290	301	106	175	100	619	319
Východisková hodnota (kg)	99,8	99,2	101,2	100,4	107,0	105,1	101,2	99,0
Priemerné (95% IS) % zmeny od východiskovej hodnoty (metódou najmenších štvorcov)	-8,1 (-9,0, -7,2)	-1,8 (-2,7, -0,9)	-11,5 (-12,6, -10,4)	-7,3 (-9,0, -5,6)	-5,9 (-6,8, -5,0)	-2,2 (-3,4, -1,0)	-7,8 (-8,3, -7,3)	-2,4 (-3,0, -1,8)

IS, interval spoľahlivosti; LS, najmenšie štvorce.

95% interval spoľahlivosti vypočítaný ako  $\pm 1,96$  x štandardná chyba.

+ Subjekty, ktoré boli randomizované, mali zmeranú východiskovú telesnú hmotnosť a vykonalo sa u nich aspoň jedno meranie telesnej hmotnosti po východiskovom stave v priebehu definovanej fázy liečby. Výsledky sú založené na poslednom prenesenom pozorovaní (LOCF).

++ Subjekty, ktorí mali meranie východiskovej hodnoty telesnej hmotnosti a dokončili 56 týždňov (skúšania NB-301, NB-302 a NB-304) alebo 28 týždňov (NB-303) liečby.

\* Rozdiel oproti placebo,  $p < 0,001$

Skúšania NB-301, NB-302 a NB-303 boli vykonané u subjektov obéznych alebo s nadváhou alebo subjektov s komorbiditami. Skúšanie NB-302 malo intenzívnejší program zmeny správania, zatiaľ čo primárny koncový ukazovateľ skúšania NB-303 bol hodnotený v 28. týždni, aby bola možná opätovná randomizácia na odlišné dávky v neskoršej časti skúšania. Skúšanie NB-304 bolo vykonané u subjektov obéznych alebo s nadváhou a mali diabetes mellitus 2. typu.

Percentuálny podiel subjektov s úbytkom telesnej hmotnosti  $\geq 5$  % alebo  $\geq 10$  % v porovnaní s východiskovou hodnotou bol väčší pri naltrexóne/bupropióne v porovnaní s placebo vo všetkých štyroch skúšaní fázy III týkajúcich sa obezity (Tabuľka 4).

**Tabuľka 4. Percentuálny podiel (%) subjektov s úbytkom  $\geq 5\%$  a  $\geq 10\%$  telesnej hmotnosti od východiskovej hodnoty do 56. týždňa v skúšaní fázy III NB 301, NB 302 a NB-304 a od východiskovej hodnoty do 28. týždňa v skúšaní fázy III NB 303**

	Dáta z 56. týždňa						Dáta z 28. týždňa	
	NB-301		NB-302		NB-304		NB-303	
	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO
<b>Randomizovaná populácia<sup>+</sup></b>								
<b>n</b>	583	581	591	202	335	170	1001	495
$\geq 5\%$ Úbytok hmotnosti	31*	12	46**	34	28*	14	42*	14
$\geq 10\%$ Úbytok hmotnosti	17*	5	30*	17	13**	5	22*	6
<b>Tí, čo dokončili liečbu<sup>++</sup></b>								
<b>n</b>	296	290	301	106	175	100	619	319
$\geq 5\%$ Úbytok hmotnosti	62	23	80	60	53	24	69	22
$\geq 10\%$ Úbytok hmotnosti	34	11	55	30	26	8	36	9

<sup>+</sup> S metódou vstupného preneseného pozorovania (BOCF-baseline observation carried forward)

<sup>++</sup> Subjekty, ktorí mali meranie východiskovej hodnoty telesnej hmotnosti a nasledujúce merania telesnej hmotnosti a dokončili 56 týždňov (skúšania NB-301, NB-302 a NB-304) alebo 28 týždňov (NB-303) liečby.

\* Rozdiel oproti placebo,  $p < 0,001$

\*\* Rozdiel oproti placebo,  $p < 0,01$

Skúšania NB-301, NB-302 a NB-303 boli vykonané u subjektov obéznych alebo s nadváhou alebo subjektov s komorbiditami. Skúšanie NB-302 malo intenzívnejší program zmeny správania, zatiaľ čo primárny koncový ukazovateľ skúšania NB-303 bol hodnotený v 28. týždni, aby bola možná opätovná randomizácia na odlišné dávky v neskoršej časti skúšania. Skúšanie NB-304 bolo vykonané u subjektov obéznych alebo s nadváhou a mali diabetes mellitus 2. typu

Zo subjektov, u ktorých sa sledovali údaje v 16. týždni v štyroch skúšaní fázy III, malo 50,8 % subjektov randomizovaných na užívanie naltrexónu/bupropiónu úbytok  $\geq 5\%$  ich východiskovej telesnej hmotnosti, v porovnaní s 19,3 % subjektov liečených placebo (respondéri v 16. týždni). V jednom roku bol priemerný úbytok telesnej hmotnosti (s použitím LOCF metodológie) medzi týmito respondérmi v 16. týždni, ktorí dostávali naltrexón/bupropión, 11,3 %, s 55% úbytkom  $\geq 10\%$  telesnej hmotnosti. Respondéri v 16. týždni, ktorí dostávali naltrexón/bupropión, mali navyše vysokú mieru zotrvania 87 % z nich dokončilo 1 rok liečby. Hranica  $\geq 5\%$  úbytku hmotnosti v 16. týždni mala 86,4% pozitívnu prediktívnu hodnotu a 84,8% negatívnu prediktívnu hodnotu pri stanovení, či subjekt liečený naltrexónom/bupropiónom dosiahne aspoň 5%-ný úbytok hmotnosti v 56. týždni. U pacientov, ktorí nespĺnili kritérium skorej odpovede, nebola zistená vyššia znášanlivosť alebo problémy s bezpečnosťou v porovnaní s pacientmi, ktorí mali výhodnú skorú odpoveď.

#### *Účinok na kardiovaskulárne a metabolické parametre*

Vo všetkých skúšaní fázy III bolo u subjektov liečených naltrexónom/bupropiónom verus placebo zlepšenie v obvode pásu (vrátane subjektov s diabetes mellitus 2. typu), triglyceridov, HDL-C a pomeru LDL-C/HDL-C (Tabuľka 4). U subjektov liečených naltrexónom/bupropiónom, u ktorých bola zistená východisková dyslipidémia bez ohľadu na liečbu dyslipidémie, boli pozorované zlepšenia v triglyceridoch, HDL-C a pomere LDL-C/HDL-C. Zmeny strednej hodnoty krvného tlaku sú opísané v časti 4.4. Navyše u subjektov, ktorí nemali diabetes mellitus 2. typu, sa zistilo zníženie v hodnote inzulínu nalačno a HOMA-IR, meradlo inzulínovej rezistencie, u subjektov liečených naltrexónom/bupropiónom.

#### *Účinky na kontrolu glykémie u obéznych subjektov s diabetom 2. typu*

Po 56 týždňoch liečby u subjektov s diabetom 2. typu (NB-304), naltrexón/bupropión v porovnaní s placebo vykazoval zlepšenie parametrov kontroly glykémie (Tabuľka 4). Väčšie zlepšenie HbA1c v

porovnaní s placebom bolo pozorované pri prvom meraní nasledujúcom po východiskovom meraní (16. týždeň,  $p < 0,001$ ). Stredná zmena HbA1c od východiskovej hodnoty v 56. týždni bola -0,63 % u subjektov liečených naltrexómom/bupropiónom v porovnaní so subjektmi užívajúcimi placebo -0,14 % ( $p < 0,001$ ). U subjektov s východiskovou hodnotou HbA1c  $> 8$  % (64 mmol/mol), boli zmeny HbA1c v koncových bodoch -1,1 % a -0,5 % pre naltrexón/bupropión v porovnaní s placebom, v uvedenom poradí. Zlepšenie bolo pozorované u subjektov liečených naltrexómom/bupropiónom verzus placebo v parametroch glukózy nalačno, inzulínu nalačno, HOMA-IR a percentuálneho podielu subjektov, ktorí vyžadovali záchranný diabetický liek.

**Tabuľka 5. Zmena v kardiovaskulárnych a metabolických parametroch od východiskového stavu po 56. týždeň v skúšaní fázy III NB-301, NB-302, a NB-304 a od východiskového stavu po 28. týždeň v skúšaní fázy III NB-303**

	Dáta z 56. týždňa						Dáta z 28. týždňa	
	NB-301		NB-302		NB-304		NB-303	
	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO
<b>Analýza celej sady<sup>+</sup></b>								
n	471	511	482	193	265	159	825	456
Obvod pásu, cm	-6,2*	-2,5	-10,0*	-6,8	-5,0*	-2,9	-6,2*	-2,7
Triglyceridy, % zmena	-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
Pomer LDL-C/HDL-C	-0,21*	-0,05	-0,05*	0,12	-0,15*	0,04	-0,15*	0,07
HbA1c, %	Neaplikovateľné				-0,6*	-0,1	Neaplikovateľné	
Glukóza nalačno, mg/dl	-3,2*	-1,3	-2,4	-1,1	-11,9	-4,0	-2,1	-1,7
Inzulín nalačno, % zmena	-17,1*	-4,6	-28,0*	-15,5	-13,5	-10,4	-14,1*	-0,5
HOMA-IR, % zmena	-20,2*	-5,9	-29,9*	-16,6	-20,6	-14,7	-16,4*	-4,2

+ Na základe LOCF s posledným preneseným pozorovaním pri užívaní lieku.

\* p-hodnota  $< 0,05$  (nominálne hodnoty) v porovnaní so skupinou dostávajúcou placebo.

Skúšania NB-301, NB-302 a NB-303 boli vykonané u subjektov obéznych alebo s nadváhou alebo subjektov s komorbiditami. Skúšanie NB-302 malo intenzívnejší program zmeny správania, zatiaľ čo primárny koncový ukazovateľ skúšania NB-303 bol hodnotený v 28. týždni, aby bola možná opätovná randomizácia na odlišné dávky v neskoršej časti skúšania. Skúšanie NB-304 bolo vykonané u subjektov obéznych alebo s nadváhou a mali diabetes mellitus 2. typu

#### Účinok na zloženie tela

V podskupine subjektov sa meralo zloženie tela s použitím DEXA (dual energy X-ray absorptiometry - analýzy absorpcie pomocou dvoch energií X-žiarenia) (naltrexón/bupropión = 79 subjektov a placebo = 45 subjektov) a vyšetrenia CT („multislice computed tomography“) (naltrexón/bupropión = 34 subjektov a placebo = 24 subjektov). Vyšetrenie DEXA ukázalo, že liečba naltrexómom/bupropiónom v porovnaní s placebom bola spojená s väčším znížením celkového telesného tuku a viscerálneho adipózneho tkaniva v porovnaní s východiskovým stavom. Ako sa očakávalo, subjekty liečené naltrexómom/bupropiónom majú oproti východiskovému stavu väčšie priemerné zvýšenie percentuálneho podielu celkovej hmoty v tele bez tuku v porovnaní so subjektmi liečenými placebo. Tieto výsledky poukazujú na to, že väčšina úbytku celkovej telesnej hmotnosti bola spôsobená redukciou adipózneho tkaniva, vrátane viscerálneho adipózneho tkaniva.

### Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom Mysimba v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie s obezitou (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2). Naltrexón/bupropión sa nesmie používať u detí a dospievajúcich.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Na základe priemerného pomeru  $AUC_{0-\infty}$  a 90% intervalov spoľahlivosti preukázali výsledky klinických skúšaní relatívnej biologickej dostupnosti po jednej dávke u zdravých dobrovoľníkov, že naltrexón/bupropión tablety, pri úprave dávky, sú bioekvivalentné naltrexónu s okamžitým uvoľňovaním (IR) alebo bupropiónu s predĺženým uvoľňovaním (PR) podávaným samostatne.

### Absorpcia

Po jednom perorálnom podaní tabliet s naltrexónom/bupropiónom zdravým subjektom bola maximálna koncentrácia naltrexónu a bupropiónu dosiahnutá približne 2 a 3 hodiny po podaní naltrexónu/bupropiónu, v uvedenom poradí. Pri meraní AUC sa nezistili žiadne rozdiely v biologickej dostupnosti naltrexónu alebo bupropiónu pri podávaní v kombinácii v porovnaní so samostatným podávaním každého z nich. Avšak vzhľadom na predĺžený charakter uvoľňovania liečiv naltrexónu/bupropiónu,  $C_{max}$  naltrexónu bola výrazne nižšia v porovnaní so samostatným podaním 50 mg naltrexóniumchloridu IR (asi 2-násobný rozdiel po úprave dávky).  $C_{max}$  bupropiónu pri podaní kombinácie naltrexón/bupropión (180 mg bupropióniumchloridu) bola ekvivalentná  $C_{max}$  bupropiónu PR (150 mg bupropióniumchloridu), čo svedčí o tom, že  $C_{max}$  bupropiónu dosiahnutá pri kombinácii naltrexón/bupropión (360 mg bupropióniumchloridu/deň) je porovnateľná s  $C_{max}$  dosahovanou komerčne dostupným bupropiónom PR (300 mg bupropiónchloridu/deň) podávaným samostatne.

Naltrexón a bupropión sa dobre vstrebávajú z gastrointestinálneho traktu (absorbuje sa >90 %), avšak naltrexón podstupuje významný „first pass effect“ a preto je systémová biologická dostupnosť obmedzená a do obehového systému sa dostane iba 5-6 % nezmeneného naltrexónu.

### Vplyv jedla

Keď sa naltrexón/bupropión podá spolu s jedlom bohatým na tuky, AUC naltrexónu sa zvýši 2,1-krát a  $C_{max}$  naltrexónu 3,7-krát, AUC bupropiónu sa zvýši 1,4-krát a  $C_{max}$  bupropiónu 1,8-krát. V ustálenom stave spôsobí jedlo zvýšenie AUC naltrexónu 1,7-krát a  $C_{max}$  1,9-krát a AUC bupropiónu 1,1-krát a  $C_{max}$  1,3-krát. Klinické skúsenosti zahŕňajú podávanie za rôznych podmienok vo vzťahu k jedlu a podporujú užívanie tabliet naltrexónu/bupropiónu s jedlom.

### Distribúcia

Priemerný distribučný objem v ustálenom stave bol pri podaní ako naltrexón/bupropión,  $V_{ss}/F$ , 5697 litrov pre naltrexón a 880 litrov pre bupropión.

Väzba na plazmatické proteíny nie je veľká ani u naltrexónu (21 %) ani bupropiónu (84 %), čo znamená nízky potenciál liekových interakcií spôsobených vytesnením z väzby na plazmatické proteíny.

### Biotransformácia a eliminácia

Po podaní jednej dávky tabliet naltrexónu/bupropiónu zdravým subjektom bol priemerný eliminačný polčas  $T_{1/2}$  približne 5 hodín pre naltrexón a 21 hodín pre bupropión.

### Naltrexón

Hlavný metabolit naltrexónu je 6-beta-naltrexol. Hoci je menej silný ako naltrexón, 6-beta-naltrexol sa metabolizuje pomalšie a preto je v obehu vo výrazne vyšších koncentráciách ako naltrexón. Naltrexón a 6-beta-naltrexol sa nemetabolizujú enzýmami cytochrómu P450 a štúdie *in vitro* ukázali, že pri ich metabolizácii nie je pravdepodobná inhibícia alebo indukcia dôležitých izoenzýmov. Naltrexón sa primárne metabolizuje na 6-beta-naltrexol enzýmami dihydrodiol dehydrogenázami (DD1, DD2 a DD4). Ďalšími veľkými metabolickými dráhami je tvorba metabolitov 2-hydroxy-3-O-metylnaltrexón a 2-hydroxy-3-O-metyl-6-beta-naltrexol, o ktorých sa predpokladá, že sú sprostredkované

katechol-O-metyl transferázami (COMT) a glukuronidáciou, o ktorej sa predpokladá, že je sprostredkovaná enzýmami UGT1A1 a UGT2B7.

Naltrexón a jeho metabolity sa vylučujú primárne obličkami (37 až 60 % dávky). Odvodená hodnota renálneho vylučovania naltrexónu po perorálnom podaní, upravená podľa väzby na plazmatické proteíny, je 89 ml/min. Enzým zodpovedný za hlavnú dráhu eliminácie nie známy. Dráha vylučovania stolicou je minoritná.

### Bupropión

Bupropión sa v rozsiahlej miere metabolizuje na tri hlavné metabolity: hydroxybupropión, treohydrobupropión a erytrohydrobupropión. Metabolity majú dlhšie eliminačné polčasy ako bupropión a vo väčšej miere sa akumulujú. *In vitro* zistenia naznačili, že hlavným izoenzýmom zahrnutým do tvorby hydroxybupropiónu je CYP2B6, zatiaľ čo CYP1A2, 2A6, 2C9, 3A4 a 2E1 sú zahrnuté menej. Naopak pri tvorbe treohydrobupropiónu literatúra uvádza sprostredkovanie 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenázou 1. Nie je známa metabolická dráha zodpovedná za tvorbu erytrohydrobupropiónu.

Bupropión a jeho metabolity inhibujú CYP2D6. Väzba hydroxybupropiónu na plazmatické proteíny je podobná ako väzba bupropiónu (84 %), zatiaľ čo ďalšie dva metabolity majú približne polovičnú väzbu.

Po perorálnom podaní 200 mg <sup>14</sup>C-bupropiónchloridu ľuďom, 87 % dávky rádioaktivity bolo získaných späť z moču a 10 % zo stolice. Z perorálnej dávky bolo 0,5 % vylúčené v nezmenenej forme, čo je v súlade s rozsiahlym metabolizmom bupropiónu.

### Akumulácia

Po podávaní naltrexónu/bupropiónu dvakrát denne sa naltrexón neakumuluje, zatiaľ čo 6-beta-naltrexol sa v priebehu času akumuluje. Podľa jeho biologického polčasu sa odhaduje, že 6-beta-naltrexol dosiahne koncentrácie v rovnovážnom stave približne za 3 dni. Metabolity bupropiónu (a do menšej miery nemetabolizovaný bupropión) sa akumulujú a koncentrácie v rovnovážnom stave dosahujú približne za jeden týždeň. Nevykonala sa žiadna štúdia porovnávajúca AUC alebo C<sub>max</sub> naltrexónu/bupropiónu tabliet s predĺženým uvoľňovaním s bupropiónom PR alebo naltrexónom IR podanými ako samostatný agens v usporiadaní s podávaním viacerých dávok (t.j. pri ustálenom stave).

### Špeciálne populácie

#### *Pohlavie a rasa*

Súhrnné analýzy dát týkajúcich sa naltrexónu/bupropiónu neodhalili žiadne relevantné rozdiely vo farmakokinetických parametroch bupropiónu alebo naltrexónu, ktoré by súviseli s pohlavím alebo rasou. Avšak vo významnom rozsahu boli skúmané iba subjekty beloškého a negroidného pôvodu. Nie je potrebná úprava dávky podľa pohlavia alebo rasy.

#### *Staršie osoby*

Farmakokinetika naltrexónu/bupropiónu sa nehodnotila u populácie starších osôb. U starších osôb by sa mala dodržiavať opatrnosť pri výbere dávky a môže byť užitočné monitorovať renálnu funkciu, pretože metabolity naltrexónu a bupropiónu sa vylučujú močom a u starších ľudí je väčšia pravdepodobnosť zníženej renálnej funkcie. Naltrexón/bupropión sa neodporúča u pacientov starších ako 75 rokov.

#### *Fajčiari*

Súhrnné analýzy dát týkajúcich sa naltrexónu/bupropiónu neodhalili žiadne relevantné rozdiely v plazmatických koncentráciách bupropiónu alebo naltrexónu u fajčiarov v porovnaní s nefajčiarimi. Účinok fajčenia cigariet na farmakokinetiku bupropiónu boli skúmané u 34 zdravých dobrovoľníkov – mužov a žien; 17 boli dlhodobí fajčiari cigariet a 17 boli nefajčiari. Po perorálnom podaní jednej dávky 150 mg bupropiónchloridu nebol štatisticky významný rozdiel medzi fajčiarimi a nefajčiarimi v C<sub>max</sub>, polčase, T<sub>max</sub>, AUC alebo klírense bupropiónu alebo jeho aktívnych metabolitov.



### *Porucha funkcie pečene*

Uskutočnila sa farmakokinetická štúdia s jednorazovou dávkou naltrexónu/bupropiónu u pacientov s poruchou funkcie pečene. Výsledky tejto štúdie preukázali, že u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh skóre 5 – 6 [Trieda A]) sa mierne zvýšili koncentrácie naltrexónu, ale koncentrácie bupropiónu a väčšina ostatných metabolitov boli zväčša porovnateľné a maximálne dvojnásobné v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou pečene. U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh skóre 7 – 9 [Trieda B]) boli pozorované ~6-násobné zvýšenia maximálnej koncentrácie naltrexónu a u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh skóre najmenej 10 [Trieda C]) boli pozorované ~30-násobné zvýšenia maximálnej koncentrácie naltrexónu, pričom zvýšenia pri bupropióne boli v oboch skupinách ~2-násobné. Pri bupropióne boli u pacientov so stredne závažnou poruchou pozorované ~2-násobné zvýšenia hodnoty plochy pod krivkou a u pacientov so závažnou poruchou boli pozorované ~4-násobné zvýšenia hodnoty plochy pod krivkou. Pri metabolitoch naltrexónu a bupropiónu nedošlo k žiadnym konzistentným zmenám v súvislosti so zmenou štádia poruchy funkcie pečene. Naltrexón/bupropión je kontraindikovaný u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3) a neodporúča sa u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.4). U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene sa má maximálna odporúčaná denná dávka naltrexónu/bupropiónu znížiť (pozri časť 4.2).

### *Porucha funkcie obličiek*

Uskutočnila sa farmakokinetická štúdia s jednou dávkou naltrexónu/bupropiónu u účastníkov s miernou, stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie obličiek v porovnaní s účastníkmi s normálnou funkciou obličiek. Výsledky tejto štúdie preukázali, že plocha pod krivkou, pre plazmatický naltrexón a metabolity a pre plazmatický bupropión a metabolity, sa u pacientov so stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie obličiek zvýšila menej ako dvojnásobne a u pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek boli pozorované menšie zvýšenia. Na základe týchto výsledkov sa u pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek neodporúča úprava dávky. U pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek sa má znížiť maximálna odporúčaná denná dávka naltrexónu/bupropiónu (pozri časť 4.2). Naltrexón /bupropión je kontraindikovaný u pacientov s renálnym zlyhaním v koncovom štádiu (pozri časť 4.3).

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Účinky kombinovaného použitia bupropiónu a naltrexónu neboli skúmané u zvierat.

Neklinické údaje o samostatných zložkách, pri ktorých sa vychádzalo z konvenčných štúdií bezpečnosti, farmakológie, toxicity po opakovanej dávke, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili osobitné riziko pre ľudí. Ak sa nejaký účinok v neklinických štúdiách prejavil, bol pozorovaný iba pri expozíciách dostatočne presahujúcich maximálnu expozíciu u ľudí, takže má iba malý význam pre klinické použitie. Avšak existuje určitý dôkaz o hepatotoxicite pri zvyšujúcej sa dávke, keď bolo zistené reverzibilné zvýšenie pečenejých enzýmov u ľudí s terapeutickými a vyššími dávkami (pozri časti 4.4 a 4.8). Pečeňové zmeny boli pozorované u zvierat v štúdiách s bupropiónom, ale tie sú spôsobené induktorom hepatálnych enzýmov. U ľudí bupropión pri odporúčaných dávkach neindukuje svoj vlastný metabolizmus. To naznačuje, že zistenia týkajúce sa pečene u laboratórnych zvierat majú iba obmedzený význam pri hodnotení a stanovovaní rizík bupropiónu.

### Reprodukčná toxicita

Naltrexón (100 mg/kg/deň, približne 30-násobná dávka naltrexónu v naltrexónu/bupropiónu pri výpočte na základe mg/m<sup>2</sup>) spôsobil signifikantné zvýšenie pseudogravidity u potkanov. Došlo tiež k zníženiu počtu gravidít u spárených samíc potkanov. Pri tejto úrovni dávky nebol zistený žiaden účinok na samčiu fertilitu. Význam týchto pozorovaní na plodnosť u ľudí nie je známy.

Preukázalo sa, že naltrexón má embryocidný účinok u potkanov, ktorým bola podaná dávka naltrexónu 100 mg/kg/deň (30-násobok dávky naltrexónu/bupropiónu) pred a v priebehu gestácie, a u králikov liečených naltrexónom v dávke 60 mg/kg/deň (36-násobok dávky naltrexónu/bupropiónu) v priebehu obdobia organogenézy.

Štúdie fertility bupropiónu u potkanov pri dávkach až 300 mg/kg/deň alebo 8-násobku dávky bupropiónu pri podaní naltrexónu/bupropiónu, neodhalili žiadny dôkaz zníženej fertility.

#### Genotoxicita

Naltrexón bol negatívny v nasledujúcich in vitro štúdiách genotoxicity: test reverznej bakteriálnej mutácie (Amesov test), test dedičnej translokácie, test výmeny sesterských chromatíd v bunkách CHO a test mutácie génu myšieho lymfómu. Naltrexón bol negatívny aj v in vivo mikronukleových testoch na myšiach. Ale naproti tomu mal pozitívne výsledky v nasledujúcich testoch: test pohlavne viazanej recesívnej letality *Drosophila melanogaster*, nešpecifické poškodenie DNA v testoch opráv *E. coli* a buniek WI-38 a urinalýze rezíduí metylovaného histidínu. Klinický význam týchto dvojznačných nálezov nie je známy.

Údaje o genotoxicite svedčia o tom, že bupropión je slabý bakteriálny mutagén, ale nie cicavčí mutagén, a preto nemá žiadny význam ako ľudská genotoxická látka. Skúšania na myšiach a potkanoch potvrdzujú absenciu karcinogénnych účinkov u týchto živočíšnych druhov.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Jadro tablety:

cysteíniumchlorid  
mikrokryštalická celulóza  
hydroxypropylcelulóza  
magnéziumstearát  
bezvodá laktóza  
monohdrát laktózy  
krospovidón typ A  
hlinitý lak indigokarmínu (E132)  
hypromelóza  
edetát disodný  
koloidný oxid kremičitý

#### Filmový obal tablety:

polyvinylalkohol  
oxid titaničitý (E171)  
makrogol (3350)  
mastenec  
hlinitý lak indigokarmínu (E132)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

30 mesiacov

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

PVC/PCTFE/PVC/Alumíniové blistre.  
Veľkosť balenia: 28, 112 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

#### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky.

#### **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

#### **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU1/14/988/001-002

#### **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 26 marca 2015  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 16 januára 2020

#### **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## **A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Ďalšie opatrenia na zníženie rizík**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii zaistí, že v každom členskom štáte, kde je Mysimba uvedená na trh, bude všetkým zdravotníckym pracovníkom, u ktorých sa predpokladá, že budú predpisovať liek Mysimba, poskytnutý návod na predpisovanie. Predtým, ako bude Mysimba uvedená na trh v každom členskom štáte, sa držiteľ rozhodnutia o registrácii musí na obsahu a forme návodu na predpisovanie dohodnúť s národným regulačným orgánom.

Návod na predpisovanie musí obsahovať nasledujúce kľúčové prvky:

- pripomenutie indikácie a potreby prerušiť liečbu v prípade obáv týkajúcich sa bezpečnosti a znášanlivosti prebiehajúcej liečby, alebo ak pacient po 16 týždňoch schudol o menej ako 5 % pôvodnej telesnej hmotnosti;
- pripomenutie kontraindikácií, upozornení a opatrení, ako aj informácií o charakteristikách, ktoré pacienta vystavujú zvýšenému riziku nežiaducich reakcií na liek Mysimba, s cieľom napomôcť pri výbere pacientov.

- **POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii má do určeného termínu splniť nasledujúce opatrenia:

<b>Popis</b>	<b>Termín vykonania</b>
<p><i>Postregistračné skúšanie skúmajúce bezpečnosť :</i></p> <p>Držiteľ rozhodnutia o registrácii musí vykonať a predložiť výsledky multicentrického, randomizovaného, dvojito zaslepeného, placebom kontrolovaného klinického skúšania fázy 4 na hodnotenie účinku naltrexónu s predĺženým uvoľňovaním (ER)/bupropiónu ER na výskyt väčších nežiaducich kardiovaskulárnych udalostí (MACE) u subjektov s nadváhou a obezitou. Toto klinické skúšanie sa má pravidelne monitorovať výborom DMC (Data Monitoring Committee). Protokol skúšania, vrátane kľúčových aspektov stanov výboru DMC, sa musí schváliť pred začatím skúšania.</p>	<p>Predloženie záverečnej správy skúšania do 31. marca 2022.</p> <p>Predloženie protokolu do 31. marca 2015.</p>

**PRÍLOHA III**

**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**



**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE****VONKAJŠIA ŠKATUĽA****1. NÁZOV LIEKU**

Mysimba 8 mg/90 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním  
naltrexóniumchlorid/bupropióniumchlorid

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Jedna tableta obsahuje 8 mg naltrexóniumchloridu, čo je ekvivalentné 7,2 mg naltrexónu, a 90 mg bupropióniumchloridu, čo je ekvivalentné 78 mg bupropiónu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

112 tabliet s predĺženým uvoľňovaním  
28 tabliet s predĺženým uvoľňovaním

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na perorálne použitie.  
Nelámete, nežujte ani nedrvte.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ****8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU1/14/988/001 112 tabliet  
EU1/14/988/002 28 tabliet

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

mysimba  
8 mg/90 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTRE**

**1. NÁZOV LIEKU**

Mysimba 8 mg/90 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním  
naltrexóniumchlorid/bupropióniumchlorid

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Orexigen

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

### Mysimba 8 mg/90 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním naltrexóniumchlorid/bupropióniumchlorid

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

#### **Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Pozri časť 4.

#### **V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete:**

1. Čo je Mysimba a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Mysimbu
3. Ako užívať Mysimbu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Mysimbu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### **1. Čo je Mysimba a na čo sa používa**

Liek Mysimba obsahuje 2 liečivá: naltrexóniumchlorid a bupropióniumchlorid, a používa sa u dospelých obéznych alebo s nadváhou na manažment hmotnosti spolu s diétou so zníženým príjmom kalórií a fyzickým cvičením. Tento liek účinkuje na oblasti mozgu zapojené do kontrolovania príjmu potravy a výdaja energie.

U dospelých vo veku nad 18 rokov sa obezita definuje ako index telesnej hmotnosti väčší alebo rovný 30 a nadváha ako index telesnej hmotnosti väčší alebo rovný 27 a menší ako 30. Index telesnej hmotnosti sa ráta pomerom zmeranej telesnej hmotnosti (v kilogramoch) a zmeranej umocnenej výšky (v m<sup>2</sup>).

Liek Mysimba je schválený na použitie u pacientov s počiatočným indexom telesnej hmotnosti 30 alebo vyšším; možno ho podávať aj tým, ktorých index telesnej hmotnosti je od 27 do 30, v prípade, že majú ďalšie s hmotnosťou súvisiace zdravotné problémy ako napr. kontrolovaný vysoký krvný tlak (hypertenziu), diabetes 2. typu alebo vysoké hladiny lipidov (tuku) v krvi.

Váš lekár môže podávanie lieku Mysimba prerušiť po 16 týždňoch, ak sa vaša počiatočná telesná hmotnosť dovedy nezníži aspoň o 5 percent. Váš lekár môže odporučiť aj zastavenie liečby, ak sú obavy ohľadom vysokého krvného tlaku alebo bezpečnosti alebo znášanlivosti tohto lieku.

### **2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Mysimbu**

#### **Neužívajte Mysimbu:**

- ak ste alergický na naltrexón, na bupropión alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6);
- ak máte abnormálne vysoký krvný tlak (hypertenziu), ktorý nie je kontrolovaný pomocou lieku;

- ak máte zdravotný problém, ktorý spôsobuje záchvaty alebo ak máte anamnézu záchvatov;
- ak máte nádor mozgu;
- ak zvyčajne konzumujete veľa alkoholu alebo ste práve prestali s pitím alkoholu alebo sa chystáte prestať piť alkohol v čase užívania lieku Mysimba;
- ak ste nedávno prestali užívať sedatíva alebo lieky proti úzkosti (najmä benzodiazepíny), alebo ak sa chystáte prestať ich užívať v čase užívania lieku Mysimba;
- ak máte alebo ste mali bipolárnu poruchu (extrémne výkyvy nálady);
- ak užívate akékoľvek iné lieky, ktoré obsahujú bupropión alebo naltrexón;
- ak máte alebo ste v minulosti mali poruchu príjmu stravy (napríklad bulímiu alebo mentálnu anorexiu);
- ak ste v súčasnosti závislý na chronickom užívaní opiátov alebo opiátových agonistov (napríklad metadónu), alebo ak v súčasnosti máte akútne príznaky z vysadenia (abstinénčné príznaky);
- ak užívate lieky na depresiu alebo Parkinsonovu chorobu, ktoré sa nazývajú inhibítory monoaminoxidázy (MAO) alebo ste ich užívali v uplynulých 14 dňoch;
- ak máte závažné ochorenie pečene;
- ak ste v koncovom štádiu ochorenia obličiek.

### Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať liek Mysimba, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

Toto je dôležité, pretože niektoré zdravotné problémy môžu u vás zvýšiť pravdepodobnosť vedľajších účinkov (pozri aj časť 4).

Ak sa cítite **depresívne, premýšľate nad samovraždou, v minulosti ste sa pokúsili o samovraždu, máte záchvaty paniky alebo akékoľvek iné problémy s duševným zdravím**, informujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

### Záchvaty

Liek Mysimba preukázateľne spôsobil záchvaty u maximálne 1 z 1 000 pacientov (pozri aj časť 4).

Predtým, ako užijete tento liek, mali by ste informovať vášho lekára:

- ak ste mali závažné poranenie alebo úraz hlavy;
- ak pravidelne pijete alkohol (pozri časť „Mysimba s alkoholom“);
- ak pravidelne používate lieky na spanie (sedatíva);
- ak ste v súčasnosti závislý na kokaíne alebo iných stimulujúcich látkach;
- ak máte diabetes, na ktorý používate inzulín alebo perorálne lieky, ktoré u vás môžu spôsobiť nízku hladinu cukru v krvi (hypoglykémii); alebo
- ak užívate lieky, ktoré môžu zvýšiť riziko záchvatov (pozri „Iné lieky a Mysimba“).

Ak budete mať záchvat, musíte ihneď prestať užívať liek Mysimba a poradiť sa so svojím lekárom.

### Reakcie z precitlivosti

Ihneď prestaňte užívať liek Mysimba a poraďte sa so svojím lekárom, ak sa u vás po užití tohto lieku objavia akékoľvek príznaky **alergickej reakcie** ako napríklad opuch hrdla, jazyka, pier, alebo tváre, ťažkosti s prehltaním alebo dýchaním, závraty, horúčka, vyrážky, bolesť kĺbov alebo svalov, svrbenie alebo žihľavka (pozri aj časť 4).

V súvislosti s liečbou liekom Mysimba boli hlásené závažné kožné reakcie vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu a akútnej generalizovanej exantematózne pustulózy (AGEP). Ak spozorujete ktorýkoľvek z príznakov súvisiacich s týmito závažnými kožnými reakciami opísanými v časti 4, ihneď prestaňte užívať liek Mysimba a vyhľadajte lekársku pomoc.

### So svojím lekárom by ste sa mali poradiť, najmä ak:

- máte **vysoký krvný tlak** (pre užitím lieku Mysimba), pretože môže dôjsť k jeho zhoršeniu. Predtým, ako začnete užívať liek Mysimba a počas jeho užívania, vám budú merať krvný tlak a srdcový tep. Ak sa váš krvný tlak alebo srdcový tep významne zvýši, možno budete musieť liek Mysimba prestať užívať.

- máte nekontrolované **srdcovocievne ochorenie** (ochorenie srdca spôsobené nedostatočným prietokom krvi v cievach srdca) s príznakmi ako angina pectoris (charakterizované bolesťou v hrudníku) alebo nedávnym infarktomyokardu.
- už máte alebo ste mali ochorenie postihujúce obeh krvi v mozgu (**cerebrovaskulárne ochorenie**).
- máte akékoľvek **problémy s pečeňou** predtým, než začnete užívať liek Mysimba.
- máte akékoľvek **problémy s obličkami** predtým, než začnete užívať liek Mysimba.
- v minulosti ste mali **manickú poruchu** (pocit nadšenia alebo rozrušenia, ktorý spôsobuje nezvyčajné správanie).
- užívate lieky proti **depresii**, užívanie týchto liekov spolu s liekom Mysimba môže vyvolať sérotonínový syndróm, potenciálne život ohrozujúci stav (pozri „Iné lieky a Mysimba“ v tejto časti a časť 4.)

### Brugadov syndróm

- ak máte stav nazývaný Brugadov syndróm (zriedkavý dedičný syndróm, ktorý ovplyvňuje srdcový rytmus) alebo ak sa vo vašej rodine vyskytla zástava srdca alebo náhla smrť.

### Staršie osoby

Buďte opatrný, ak užívate liek Mysimba a ste starší ako 65 rokov. Mysimba sa neodporúča, ak ste potentially starší ako 75 rokov.

### Deti a dospelávajúci

Neboli vykonané žiadne štúdie s deťmi a dospelávajúcimi vo veku do 18 rokov. Preto sa liek Mysimba nesmie používať u detí a dospelávajúcich vo veku do 18 rokov.

### Iné lieky a Mysimba

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

### Neužívajte liek Mysimba s:

- **inhibítormi monoaminoxidázy** (lieky na depresiu alebo Parkinsonovu chorobu) ako napríklad s fenelzínom, selegilínom, alebo rasagilínom. Tieto lieky musíte prestať užívať aspoň 14 dní predtým, než začnete užívať liek Mysimba (pozri „Neužívajte liek Mysimba“).
- **opiátmi alebo liekmi obsahujúcimi opiáty**, napríklad na kašeľ a prechladnutie (napríklad zmesi obsahujúce dextrometorfan alebo kodeín), závislosť na opiátoch (napríklad metadón), bolesť (napríklad morfin alebo kodeín), hnačku (napríklad ópiová tinktúra). Akékoľvek opiátové lieky nesmieste užívať aspoň 7-10 dní predtým, než začnete užívať liek Mysimba. Lekár vám môže vykonať krvný test, aby sa uistil, že pred začatím liečby vaše telo neobsahuje tieto lieky. Naltrexón blokuje účinky opiátov; ak užívate vyššie dávky opiátov, aby ste prekonali tieto účinky naltrexónu, môžete trpieť akútnou intoxikáciou opiátmi, ktorá môže byť život ohrozujúca. Po skončení liečby liekom Mysimba môžete byť citlivejší na nízke dávky opiátov (pozri časť „Neužívajte liek Mysimba“).

### Ak užívate ktorýkoľvek z nasledujúcich liekov, povedzte do ihneď svojmu lekárovi, ktorý bude u vás starostlivo sledovať výskyt vedľajších účinkov:

- lieky, ktoré môžu – pri používaní samostatne alebo v kombinácii s naltrexónom/bupropiónom, zvýšiť **riziko záchvatov**, napríklad:
  - lieky na depresiu a iné problémy s duševným zdravím;
  - steroidy (okrem kvapiek, krémov alebo telových mliek na problémy s očami a pokožkou alebo inhalátorov na poruchy dýchania ako napr. astmu);
  - lieky používané na predchádzanie malárii;
  - chinolóny (antibiotiká ako napr. ciprofloxacín na liečbu infekcií);
  - tramadol (liek proti bolesti, ktorý patrí do triedy opiátov);
  - teofylín (používa sa na liečbu astmy);
  - antihistaminiká (lieky na sennú nádchu, svrbenie a ďalšie alergické reakcie), ktoré spôsobujú ospalosť (napr. chlórphenamín); lieky na zníženie hladiny cukru v krvi

(napríklad inzulín, lieky odvodené od sulfonylurey ako glyburid alebo glibenklamid, a meglitinidy ako nateglinid alebo repaglinid);

- lieky na lepší spánok (sedatíva ako napríklad diazepam).
- lieky na liečbu **depresie** (napríklad amitriptylín, dezipramín, imipramín, venlafaxín, paroxetín, fluoxetín, citalopram, escitalopram) alebo na iné problémy s duševným zdravím (napríklad risperidón, haloperidol, tioridazín). Mysimba sa môže vzájomne ovplyvňovať s niektorými liekmi používanými na liečbu depresie a môže sa u vás vyskytnúť takzvaný sérotonínový syndróm. Príznakmi sú zmeny duševného stavu (napr. rozrušenie, halucinácie, kóma) a ďalšie účinky, ako je telesná teplota nad 38 °C, zvýšená srdcová frekvencia, nestabilný krvný tlak, nadmerné reflexy, svalová strnulosť, nedostatočná koordinácia a/alebo príznaky zažívacieho traktu (napr. nevoľnosť, vracanie, hnačka) (pozri časť 4).
- niektoré lieky používané na liečbu **vysokého krvného tlaku** (beta-blokátory ako napríklad metoprolol a klonidín, centrálné pôsobiace antihypertenzívum);
- niektoré lieky na liečbu **nepravidelného srdcového rytmu** (napr. propafenón, flekainid);
- niektoré lieky na liečbu **rakoviny** (napríklad cyklofosamid, ifosfamid, tamoxifén);
- niektoré lieky na **Parkinsonovu** chorobu (napríklad levodopa, amantadín alebo orfenadrín);
- tiklopidín alebo klopidogrel, používané najmä na liečbu **srdcového ochorenia alebo cievnej mozgovej príhody**;
- lieky používané na liečbu **infekcie HIV a AIDS**, ako napríklad efavirenz a ritonavir;
- lieky na liečbu **epilepsie**, ako napríklad valproát, karbamazepín, fenytoín alebo fenobarbital.

Váš lekár bude u vás starostlivo sledovať výskyt vedľajších účinkov a/alebo môže potrebovať upraviť dávku iných liekov alebo lieku Mysimba.

#### **Mysimba môže pri súbežnom užívaní znížiť účinnosť iných liekov:**

- **Ak užívate digoxín na srdce**

Povedzte to svojmu lekárovi, ak sa vás to týka. Váš lekár môže zvážiť úpravu dávky digoxínu.

#### **Mysimba s alkoholom**

Nadmerné užívanie alkoholu počas liečby liekom Mysimba môže zvýšiť riziko záchvatov, udalostí súvisiacich s poruchami duševného zdravia alebo môže znížiť znášanlivosť alkoholu. Lekár vám môže navrhnúť, aby ste nepili alkohol, kým užívate liek Mysimba, alebo aby ste sa snažili piť čo najmenej. Ak v súčasnosti konzumujete veľa alkoholu, neprestávajte s tým náhle, pretože to môže u vás zvýšiť riziko záchvatu.

#### **Tehotenstvo a dojčenie**

Liek Mysimba sa nesmie používať počas tehotenstva alebo obdobia dojčenia a nesmú ho užívať ženy, ktoré v súčasnosti plánujú otehotnieť.

Ak ste tehotná alebo dojdíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

#### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Skôr ako začnete viesť vozidlo a obsluhovať stroje, poraďte sa so svojím lekárom, pretože Mysimba môže spôsobiť, že budete cítiť závraty a ospalosť, čo môže znížiť vašu schopnosť sústrediť sa a reagovať.

Nevedzte vozidlo, nepoužívajte žiadne nástroje ani neobsluhujte stroje a nevykonávajte nebezpečné činnosti, dokým nebudete vedieť, ako vás tento liek ovplyvňuje.

Ak počas liečby pociťujete mdloby, svalovú slabosť alebo záchvaty, nevedzte vozidlo ani neobsluhujte stroje.

V prípade pochybností sa poraďte so svojím lekárom, ktorý v závislosti od vašej situácie môže zvážiť prerušenie liečby.

#### **Mysimba obsahuje laktózu (typ cukru)**



Ak vám váš lekár povedal, neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

### 3. Ako užívať Mysimbu

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Počiatočná dávka je zvyčajne jedna tableta (8 mg naltrexóniumchloridu/90 mg bupropióniumchloridu) raz denne, užívaná ráno. Dávka bude postupne upravená nasledovne:

- **1. týždeň:** jedna tableta ráno
- **2. týždeň:** dve tablety denne, jedna ráno a jedna večer
- **3. týždeň:** tri tablety denne, dve ráno a jedna večer
- **4. týždeň a ďalej:** štyri tablety denne, dve ráno a dve večer

Maximálna odporúčaná denná dávka lieku Mysimba je dve tablety užívané dvakrát denne.

Po 16 týždňoch a potom každý rok od začiatku liečby bude váš lekár posudzovať, či máte užívať liek Mysimba.

Ak máte problémy s **pečeňou** alebo **obličkami**, alebo ak máte **viac ako 65 rokov**, a podľa závažnosti vašich problémov, môže váš lekár zvážiť, či je tento liek pre vás vhodný, alebo vám môže odporučiť iné dávkovanie a starostlivejšie u vás monitorovať možný výskyt vedľajších účinkov. Ak máte vysoký krvný cukor (diabets mellitus) alebo ak ste starší ako 65 rokov, váš lekár možno pred začatím liečby liekom Mysimba vykoná krvné testy, aby mohol rozhodnúť, či máte tento liek užívať alebo či nepotrebuje iné dávkovanie.

Tento liek je určený na perorálne použitie. Tablety prehltajte celé. Nelámate ich, nežujte, ani ich nedrvtite. Tablety sa majú užívať ideálne s jedlom.

#### **Ak užijete viac lieku Mysimba, ako máte**

Ak užijete príliš mnoho tabliet, s väčšou pravdepodobnosťou dostanete záchvat alebo iné vedľajšie účinky podobné tým, ktoré sú opísané v časti 4 nižšie. **Bezodkladne** ihneď kontaktujte lekára alebo oddelenie urgentného príjmu v najbližšej nemocnici.

#### **Ak zabudnete užiť Mysimbu**

Vynechajte zabudnutú dávku a nasledujúcu dávku užite vo zvyčajnom čase. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

#### **Ak prestanete užívať Mysimbu**

Je možné, že na dosiahnutie plného účinku budete musieť Mysimbu užívať aspoň 16 týždňov. **Liek Mysimba neprestaňte užívať bez toho, aby ste sa o tom najskôr poradili so svojím lekárom.**

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

### 4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

#### **Závažné vedľajšie účinky**

Ak si všimnete, že sa u vás objavili nasledujúce závažné vedľajšie účinky, ihneď to povedzte vášmu lekárovi:

- **Samovražedné myšlienky a pocit depresie**  
Časť vedľajších účinkov pokusy o samovraždu, samovražedné správanie, samovražedné myšlienky a pocit depresie je neznáma a nie je možné ju odhadnúť z dostupných údajov u osôb užívajúcich liek Mysimba.

Počas liečby liekom Mysimba bol hlásený výskyt depresie, samovražedných myšlienok a pokusov o samovraždu. Ak máte myšlienky, ako si ublížiť, alebo iné znepokojivé myšlienky, alebo ak trpíte depesiou a spozorujete zhoršenie alebo výskyt nových príznakov, **kontaktujte svojho lekára alebo ihneď choďte do nemocnice.**

- **Záchvaty:**

Zriedkavé – môžu sa vyskytnúť až u 1 z 1 000 ľudí užívajúcich liek Mysimba s rizikom záchvatu.

Príznaky záchvatu zahŕňajú kŕče a zvyčajne stratu vedomia. Človek, ktorý mal záchvat, môže byť následne zmätený a nemusí si pamätať, čo sa stalo. Záchvaty sú pravdepodobnejšie, ak užijete príliš mnoho lieku, ak užijete nejaké ďalšie lieky alebo ak je u vás vyššie ak zvyčajné riziko záchvatov (pozri časť 2).

- **Multiformný erytém a Stevensov-Johnsonov syndróm**

Neznáme - častot' nie je možné odhadnúť z dostupných údajov u osôb užívajúcich liek Mysimba.

Multiformný erytém je závažné ochorenie kože, ktoré môže postihnúť ústa a ďalšie časti tela červenými, často svrbivými škvrnami, počínajúc končatinami. Stevensov-Johnsonov syndróm je zriedkavé ochorenie kože so závažnými pľuzgiermi a krvácaním do pier, očí, úst, nosa a genitálií.

- **Akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP)**

Neznáme – častot' nie je možné odhadnúť z dostupných údajov u osôb užívajúcich liek Mysimba. Červené, šupinaté rozšírené vyrážky s hrčkami pod kožou a pľuzgiermi sprevádzané horúčkou. Príznaky sa zvyčajne vyskytnú na začiatku liečby.

- **Rabdomyolýza**

Neznáme – častot' nie je možné odhadnúť z dostupných údajov u osôb užívajúcich liek Mysimba.

Rabdomyolýza je neobvyklý rozpad svalového tkaniva, ktorý môže viesť k problémom s obličkami. K príznakom patria závažné svalové kŕče, bolesť svalov alebo svalová slabosť.

- **Kožné vyrážky pri lupuse alebo zhoršenie príznakov lupusu**

Neznáme – častot' nie je možné odhadnúť z dostupných údajov u osôb užívajúcich liek Mysimba.

Lupus je porucha imunitného systému postihujúca kožu a iné orgány. Ak sa počas užívania lieku Mysimba u vás vyskytnú prepuknutia lupusu, kožné vyrážky alebo lézie (najmä v oblastiach vystavených slnečnému žiareniu), ihneď kontaktujte svojho lekára, pretože môže byť nutné zastaviť liečbu .

- **Sérotonínový syndróm**, ktorý sa môže prejavovať ako zmeny duševného stavu (napr. rozrušenie, halucinácie, kóma) a ďalšie účinky, ako je telesná teplota nad 38 °C, zvýšená srdcová frekvencia, nestabilný krvný tlak, nadmerné reflexy, svalová strnulosť, nedostatočná koordinácia a/alebo príznaky zažívacieho traktu (napr. nevoľnosť, vracanie, hnačka), a to pri užívaní lieku Mysimba spolu s liekmi používanými na liečbu depresie (ako sú paroxetín, citalopram, escitalopram, fluoxetín a venlafaxín (pozri časť 2).

Neznáme – častot' nie je možné odhadnúť z dostupných údajov u osôb užívajúcich liek Mysimba)

### **Ďalšie vedľajšie účinky zahŕňajú**

**Veľmi časté** vedľajšie účinky (môžu postihnúť viac ako 1 z 10 osôb):

- pocit na vracanie (nauzea), vracanie
- zápcha
- bolesť hlavy

**Časté** vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- úzkosť
- závraty, pocit závrate alebo točenia sa (vertigo)
- ťažkosti so spánkom (určite neužívajte liek Mysimba tesne pred spaním)
- pocit trasenia sa (tras)
- zmeny vnímania chuti (dysgeúzia), suchosť v ústach
- ťažkosti so sústredením

- pocity unavenosti (vyčerpanosť) a ospalivosti, spavosť alebo nedostatok energie (letargia)
- zvonenie v ušiach (tinnitus)
- rýchly alebo nepravidelný tep srdca
- návaly tepla
- zvýšený krvný tlak (niekedy závažne)
- bolesť v hornej časti brucha
- bolesť brucha
- nadmerné potenie (hyperhidróza)
- vyrážky, svrbenie (pruritus)
- vypadávanie vlasov (alopécia)
- podráždenosť
- pocit paniky

**Menej časté** vedľajšie účinky (môžu postihnúť menej ako 1 zo 100 osôb):

- žihľavka (urtikária)
- precitlivenosť
- neobvyklé sny
- pocit nervozity, pocit bytia „mimo“, napätie, nepokoj, rýchle výkyvy nálady
- tras hlavy alebo končatiny, ktorý sa zvýši pri pokuse vykonať konkrétnu činnosť (intenčný tras)
- poruchy rovnováhy
- výpadky pamäte (amnézia)
- mravčenie alebo znecitlivenie rúk a chodidiel
- nevoľnosť pri pohybe
- grganie
- nepríjemné pocity v bruchu
- tráviace ťažkosti
- zápal žlčníka (cholecystitída)
- zvýšené hladiny kreatinínu v krvi (naznačuje poškodenie funkcie obličiek)
- zvýšené hladiny enzýmov a bilirubínu v pečeni, poruchy pečene
- ťažkosti dosiahnuť alebo udržať erekciu
- neobvyklé pocity, slabosť (asténia)
- smäd, pocit horúčavy
- bolesť v hrudníku
- zvýšená chuť na jedlo, nárast hmotnosti

**Zriedkavé** vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb):

- nízky počet niektorých bielych krviniek (znížený počet lymfocytov)
- znížený hematokrit (naznačuje zníženie počtu červených krviniek)
- opuch viečok, tváre, pier, jazyka alebo hrdla, ktorý môže spôsobiť veľké ťažkosti s dýchaním (angioedém)
- nadmerné vylučovanie vody z tela (dehydratácia)
- halucinácie
- mdloby, strata vedomia, takmer strata vedomia (presynkopa)
- kŕče
- vytekание krvi cez konečník, zvyčajne v stolici alebo so stolicou (hematochézia)
- preniknutie orgánu alebo tkaniva okolo orgánu cez stenu dutiny, v ktorej sa zvyčajne nachádza (hernia)
- bolesť zubov
- zubný kaz
- bolesť v spodnej časti brucha
- poškodenie pečene v dôsledku toxicity lieku
- bolesť čeluste
- porucha charakterizovaná náhlým silným nutkaním na močenie (náhle nutkanie na močenie)
- nepravidelný menštruačný cyklus, krvácanie z pošvy, suchosť ohanbia a pošvy u žien
- chlad v končatinách (rukách, nohách)

**Neznáme** vedľajšie účinky (častosť nie je možné odhadnúť z dostupných údajov):

- opuch žliaz na krku, v podpazuší a v slabinách (lymfadenopatia)
- poruchy nálad
- iracionálne myšlienky (bludy)
- psychóza
- pocit akútnej a hendikepujúcej úzkosti (panický atak)
- strata sexuálnej túžby
- pocit nepriateľskosti
- závažná podozrievavosť (paranoja)
- agresivita
- porucha pozornosti
- nočné mory
- zmätenosť, dezorientácia
- výpadky pamäte
- nepokoj
- stuhnutosť svalov, nekontrolované pohyby, problémy s chôdzou alebo koordináciou
- rozmazané videnie, bolesť oka, podráždenie oka, opuch oka, vodnaté oči, zvýšená citlivosť na svetlo (fotofóbia)
- bolesť uší, diskomfort uší
- ťažkosti s dýchaním
- nepríjemné pocity v nose, upchatý nos, nádcha, kýchanie, ochorenie dutín
- bolesť v hrdle, poruchy hlasu, kašeľ, zívanie
- hemoroidy, vred
- hnačka
- plynatosť (flatulancia)
- žltáčka
- akné
- bolesť v slabinách
- bolesť svalov
- bolesť kĺbov
- nezvyčajne časté močenie, bolesť pri močení
- zimnica
- zvýšená energia

#### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

#### **5. Ako uchovávať Mysimbu**

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a blistri po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

#### **6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

##### **Čo Mysimba obsahuje**

- **Liečivá sú** naltrexóniumchlorid a bupropióniumchlorid. Jedna tableta obsahuje 8 miligramov naltrexóniumchlorid, ekvivalent 7,2 miligramu naltrexónu, a 90 miligramov bupropióniumchloridu, ekvivalent 78 miligramov bupropiónu.
- **Ďalšie zložky (pomocné látky) sú:**  
**Jadro tablety:** mikrokryštalická celulóza, hydroxypropylcelulóza, bezvodá laktóza, monohydrát laktózy (pozri časť “Mysimba obsahuje laktózu”), cysteíniumchlorid, krospovidón typ A, magnéziumstearát, hypromelóza, edetát disodný, koloidný oxid kremičitý a hlinitý lak indigokarmín (E132).  
**Filmový obal tablety:** poly(vinylalkohol), oxid titaničitý (E171), makrogol (3350), mastenec a hlinitý lak indigokarmín (E132).

### **Ako vyzerá Mysimba a obsah balenia**

Mysimba tablety s predĺženým uvoľňovaním sú modré, vypuklé, okrúhle tablety s vyrazeným nápisom “NB-890” na jednej strane. Mysimba je dostupná v baleniach obsahujúcich 28, 112 tabliet. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

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

### **Výrobca**

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

#### **Belgique/België/Belgien**

GOODLIFE Pharma SA/NV  
 Tel. +3280079510

#### **България**

PharmaSwiss EOOD  
 Тел.: 008001100179

#### **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 S.A.  
 Τηλ: +30 8003252735

#### **España**

Orexigen Therapeutics Ireland Limited

#### **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**

Orexigen Therapeutics Ireland Limited  
 Tel. +44 1223771222

#### **Nederland**

Goodlife Endocrinologie BV  
 Tel. 8000200800

#### **Norge**

Navamedic AB  
 Tel. 800 315 11

#### **Österreich**

Kwizda Pharma GmbH  
 Tel. +43800232905

#### **Polska**

Bausch Health Poland sp. z o.o.

Tel. +34 900 808 093

**France**

Orexigen Therapeutics Ireland Limited

Tel. +33 805543871

**Hrvatska**

P Orexigen Therapeutics Ireland Limited

Tel. 0800200448

**Ireland**

Consilient Health Limited

Tel. +3531800849099

**Ísland**

Navamedic AB

Tel. 8004383

**Italia**

Bruno Farmaceutici S.p.A.

Tel. +39800187271

**Κύπρος**

C.G.Papaloisou Ltd

Tel: +35780091128

**Latvija**

B-LINK PHARMA UAB

Tel: 80005400

**Liechtenstein**

Orexigen Therapeutics Ireland Limited

Tel. +49 89121409178

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

**Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v.**

**Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:

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

#### **Príloha IV**

**Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii**

## **Vedecké závery**

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie rizík liekov (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSUR) pre naltrexón/bupropión dospel Výbor pre humánne lieky (CHMP) k týmto vedeckým záverom:

Vzhľadom na dostupné údaje o akútnej generalizovanej exantematóznej pustulóze (AGEP) vrátane štyroch prípadov s úzkou časovou súvislosťou a potvrdením na základe údajov týkajúcich sa bupropiónu v monoterapii výbor PRAC dospel k názoru, že príčinná súvislosť medzi naltrexónom/bupropiónom a AGEP je prinajmenšom opodstatnená možnosť.

Výbor PRAC dospel k záveru, že informácie o liekoch obsahujúcich naltrexón/bupropión sa majú náležite upraviť.

Výbor pre humánne lieky (CHMP) súhlasí s vedeckými závermi PRAC.

### **Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii**

Na základe vedeckých záverov pre naltrexón/bupropión je CHMP toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) naltrexón/bupropión je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CHMP odporúča zmenu podmienok rozhodnutia o registrácii (rozhodnutí o registrácii).