

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

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

1. IME ZDRAVILA

Mysimba 8 mg/90 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

Pomožne snovi z znanim učinkom:

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

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Tableta s podaljšanim sproščanjem.

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

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

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

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

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

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

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

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

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

Izpuščeni odmerki

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

Posebne populacije

Starejši bolniki (nad 65 let)

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

Bolniki z ledvično okvaro

Kombinacija naltrekson/bupropion je kontraindicirana pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic (glejte poglavje 4.3). Pri bolnikih z zmerno ali hudo ledvično okvaro je največji priporočeni dnevni odmerek kombinacije naltrekson/bupropion dve tableti (ena tableta zjutraj in ena tableta zvečer) (glejte poglavja 4.4, 4.8 in 5.2). Priporoča se, da bolniki z zmerno ali hudo ledvično okvaro začnejo zdravljenje z eno tableto zjutraj prvi teden zdravljenja, nato pa povečajo na eno tableto zjutraj in eno tableto zvečer od 2. tedna naprej. Pri bolnikih z blago ledvično okvaro ni treba zmanjšati odmerka. Za posameznike, pri katerih je tveganje za ledvično okvaro povečano, še posebej za posameznike s sladkorno boleznijo ali starejše posameznike, je treba pred uvedbo zdravljenja z naltreksonom/bupropionom podati oceno hitrosti glomerulne filtracije (GFR – glomerular filtration rate).

Bolniki z jetrno okvaro

Kombinacija naltrekson/bupropion je kontraindicirana pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (glejte poglavje 4.3). Kombinacija naltrekson/bupropion se ne priporoča pri bolnikih z zmerno jetrno okvaro (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Pri bolnikih z blago jetrno okvaro je največji priporočeni dnevni odmerek za kombinacijo naltrekson/bupropion dve tableti (ena tableta zjutraj in ena tableta zvečer) (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Priporoča se, da bolniki z blago jetrno okvaro začnejo zdravljenje z eno tableto zjutraj prvi teden zdravljenja, nato pa povečajo na eno tableto zjutraj in eno tableto zvečer od 2. tedna naprej. Stopnjo jetrne okvare je treba oceniti po Child-Pughovi lestvici.

Pediatrska populacija

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

Način uporabe

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

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino (učinkovine) ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Bolniki z nenadzorovano hipertenzijo (glejte poglavje 4.4)
- Bolniki, ki imajo trenutno konvulzivne motnje ali so imeli v preteklosti epileptične napade (glejte poglavje 4.4)
- Bolniki z znanim tumorjem centralnega živčnega sistema
- Bolniki, ki prestajajo akutno odtegnitev alkohola ali benzodiazepinov
- Bolniki z bipolarno motnjo v anamnezi
- Bolniki, ki se sočasno zdravijo s kakršnim koli zdravilom, ki vsebuje bupropion ali naltrekson
- Bolniki, ki imajo trenutno ali so imeli v preteklosti diagnozo bulimije ali anoreksije nervoze

- Bolniki, ki so trenutno odvisni od zdravljenja z opiodi, vključno z zdravili, ki vsebujejo opioide, bolniki, ki se zdravijo z opiodinimi agonisti, ki se uporabljajo pri odvisnosti od opiodov (npr. metadon, buprenorfin), ali bolniki, ki prestajajo akutno odtegnitev opiodov (glejte poglavji 4.4 in 4.5)
- Bolniki, ki sočasno prejemajo zaviralce monoaminooksidaze (MAO). Med prekinitvijo dajanja zaviralcev MAO in uvedbo zdravljenja z naltreksonom/bupropionom mora preteči vsaj 14 dni (glejte poglavje 4.5).
- Bolniki s hudo jetrno okvaro (glejte poglavji 4.2 in 5.2)
- Bolniki s končno odpovedjo ledvic (glejte poglavji 4.2 in 5.2)

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

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

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

Samomor in samomorilno vedenje

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

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

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

Epileptični napadi

Bupropion je povezan z od odmerka odvisnim tveganjem epileptičnih napadov, ob uporabi bupropiona s podaljšanim sproščanjem (SR) v odmerku 300 mg ocenjena pojavnost epileptičnih napadov znaša 0,1 %. Plazemske koncentracije bupropiona in presnovkov bupropiona po dajanju enkratnega odmerka 180 mg bupropiona v obliki tablet naltreksona/bupropiona so primerljive s koncentracijami, ki so jih ugotovili po dajanju enkratnega odmerka bupropiona SR 150 mg; vendar niso izvedli nobene študije, ki bi ugotovila koncentracije bupropiona in presnovkov bupropiona po večkratnih odmerkih tablet naltreksona/bupropiona v primerjavi s tabletami bupropiona SR. Ker ni znano, ali je tveganje epileptičnih napadov pri uporabi bupropiona povezano z bupropionom ali presnovkom bupropiona in ker ni podatkov, ki bi prikazovali primerjavo plazemskih koncentracij pri večkratnih odmerkih, obstaja negotovost glede tega, ali je morda dajanje naltreksona/bupropiona v večkratnih odmerkih povezano s podobno pojavnostjo epileptičnih napadov kot bupropion SR 300 mg. V kliničnih preskušanjih je pojavnost epileptičnih napadov pri preiskovancih, ki so prejemali naltrekson/bupropion, znašala približno 0,06 % (2/3.239 preiskovancev) v primerjavi z 0,0 % (0/1.515 preiskovancev) pri uporabi placeba. Ta pojavnost epileptičnih napadov, skupaj s pojavnostjo epileptičnih napadov pri preiskovancih, ki so prejemali naltrekson/bupropion v velikem preskušanju, v katerem so preučevali kardiovaskularne izide, ni večja kot pojavnost epileptičnih napadov pri uporabi bupropiona kot samostojnega zdravila z odobrenimi odmerki.

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

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

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

Bolniki, ki prejemajo opioide

Bolnike je treba posvariti pred sočasno uporabo opioidov med zdravljenjem z naltreksonom/bupropionom (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Naltreksona/bupropiona se ne sme dajati bolnikom, ki so trenutno odvisni od opioidov, kar vključuje zdravila, ki vsebujejo opioide, ali bolnikom, ki se zdravijo z opioidnimi agonisti, ki se uporabljajo pri odvisnosti od opioidov (npr. metadon, buprenorfin), ali bolnikom, ki prestajajo akutno odtegnitev opioidov (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Naltrekson/bupropion se lahko previdno uporablja po vsaj 7–10-dnevni prekinitvi uporabe opioidov, da se prepreči pojav odtegnitvenih simptomov. Če sumite uporabo opioidov, se lahko pred začetkom zdravljenja z naltreksonom/bupropionom opravi test, da se zagotovi očistek opioidnega zdravila. Če je po začetku zdravljenja potrebno zdravljenje z opiodi, je treba zdravljenje z naltreksonom/bupropionom prekiniti. Po sočasnem dajanju naltreksona/bupropiona in opioidov so opazili resne življenjsko nevarne reakcije, kot sta epileptični napad in serotoninški sindrom. Med zdravljenjem z naltreksonom/bupropionom so poročali o nezadostni intra-/pooperativni opioidni analgeziji.

Pri bolnikih, ki potrebujejo občasno zdravljenje z opiodi (npr. zaradi operativnega posega), je treba zdravljenje z naltreksonom/bupropionom prekiniti najmanj 3 dni pred posegom, odmerka opioidov pa ni dovoljeno povečati nad standardni odmerek. Med kliničnimi študijami z naltreksonom/bupropionom je bila izključena sočasna uporaba opioidov ali opioidom podobnih zdravil, vključno z analgetiki in antitusiki. Vendar je približno 12 % preiskovancev med vključitvijo v klinične študije z naltreksonom/bupropionom sočasno jemalo opioid ali opioidu podobno zdravilo, večina teh pa je nadaljevala zdravljenje v študiji brez prekinitve prejemanja odmerkov naltreksona/bupropiona in brez neugodnih posledic.

Poskus premostitve blokade

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

Alergijske reakcije

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

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

Hude kožne neželene reakcije

V povezavi z zdravljenjem z naltreksonom/bupropionom so poročali o hudih kožnih neželenih reakcijah, kot sta Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) in akutna generalizirana eksantematozna pustuloza (AGEP), ki sta lahko življenje ogrožajoča ali smrtna.

Bolnike je treba opozoriti na znake in simptome ter jih pozorno spremljati glede kožnih reakcij. Če se pojavijo znaki in simptomi, ki kažejo na te reakcije, je treba naltrekson/bupropion nemudoma ukiniti in razmisliti o drugem zdravljenju (kot je primerno). Če se je pri bolniku ob uporabi naltreksona/bupropiona pojavila resna reakcija, kot je SJS ali AGEP, se zdravljenje pri tem bolniku nikoli ne sme ponovno uvesti.

Dvig krvnega tlaka

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

Pred uvedbo zdravljenja z naltreksonom/bupropionom je treba izmeriti krvni tlak in frekvenco srčnega utripa ter ju v rednih časovnih presledkih ocenjevati v skladu z običajno klinično prakso. Če se pri bolnikih ugotovi klinično pomembno in trajno zvišanje krvnega tlaka ali frekvence srčnega utripa kot posledica zdravljenja z naltreksonom/bupropionom, je treba zdravljenje prekiniti.

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

Srčnožilna bolezen

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

Sindrom Brugada

Bupropion lahko razkrije sindrom Brugada, redko dedno bolezen srčnega natrijevega kanala z značilnimi spremembami EKG (desnokračni blok in elevacija segmenta ST v desnih prekordialnih odvodih), ki lahko povzroči srčni zastoj ali nenadno smrt. Previdnost je priporočljiva pri bolnikih s sindromom Brugada ali družinsko anamnezo srčnega zastoja ali nenadne smrti.

Hepatotoksičnost

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

Starejši bolniki

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

Ledvična okvara

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

Jetrna okvara

Kombinacije naltrekson/bupropion niso obširno preizkušali pri preiskovancih z jetrno okvaro. Kombinacija naltrekson/bupropion je kontraindicirana pri bolnikih s hudo jetrno okvaro, pri bolnikih z zmerno jetrno okvaro pa se ne priporoča (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 5.2). Pri bolnikih z blago jetrno okvaro je treba največji priporočeni dnevni odmerek kombinacije naltrekson/bupropion zmanjšati, saj imajo lahko ti bolniki večje koncentracije zdravila, kar lahko povzroči povečanje neželenih učinkov zdravila (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Serotoninski sindrom

V obdobju trženja zdravila so poročali o serotoninskem sindromu, potencialno smrtno nevarnem stanju, pri katerem so naltrekson/bupropion dajali sočasno s serotoninergičnim zdravilom, kot so selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI), zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI) ali opiodi (npr. tramadol, metadon) (glejte poglavji 4.5 in 4.8). Če je sočasno zdravljenje z drugimi serotoninergičnimi zdravili klinično upravičeno, je priporočljivo natančno opazovanje bolnika, zlasti med začetkom zdravljenja in povečanjem odmerka.

Serotoninski sindrom lahko vključuje spremembe duševnega stanja (npr. vznemirjenost, halucinacije, koma), avtonomno nestabilnost (npr. tahikardija, labilen krvni tlak, hipertermija), živčno-mišične nepravilnosti (npr. hiperrefleksija, motnje koordinacije, togost) in/ali prebavne simptome (npr. slabost, bruhanje, driska). Če obstaja sum na serotoninski sindrom, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja.

Nevropsihiatrični simptomi in aktivacija manije

O aktivaciji manije in hipomanije so poročali pri bolnikih z razpoloženskimi motnjami, ki so bili zdravljeni s podobnimi zdravili za veliko depresivno motnjo. O aktivaciji manije ali hipomanije niso

poročali v kliničnih preskušanjih, v katerih so ovrednotili učinke naltreksona/bupropiona pri debelih preiskovancih, pri čemer so bili preiskovanci, ki prejemajo antidepresive, izključeni. Kombinacijo naltrekson/bupropion je treba uporabljati previdno pri bolnikih z manjvami v anamnezi.

Pri jemanju naltreksona/bupropiona so poročali o paničnih napadih, zlasti pri bolnikih, ki so že v preteklosti imeli psihiatrične motnje. Primeri so se večinoma pojavili v začetni fazi titracije in po spremembi odmerka. Naltrekson/bupropion je treba pri bolnikih, ki so že v preteklosti imeli psihiatrične motnje, uporabljati previdno.

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

Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Uporaba naltreksona/bupropiona je bila povezana s somnolenco in epizodami izgube zavesti, ki so včasih lahko posledica epileptičnega napada. Bolnike je treba opozoriti, da morajo biti med zdravljenjem z naltreksonom/bupropionom pri vožnji ali upravljanju strojev previdni, zlasti med uvedbo zdravljenja ali v fazi titracije. Bolnikom je treba svetovati, da se morajo v primeru pojava omotice, somnolence, izgube zavesti ali epileptičnega napada, vožnji ali upravljanju strojev izogibati, dokler ti neželeni učinki ne izzvenijo. Kot druga možnost se lahko razmisli o prenehanju zdravljenja (glejte poglavji 4.7 in 4.8).

Laktoza

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zaviralci monoaminooksidaze (zaviralci MAO)

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

Opioidi

Kombinacija naltrekson/bupropion je kontraindicirana pri bolnikih, ki so trenutno odvisni od opioidov, vključno z zdravili, ki vsebujejo opioide, bolnikih, ki se zdravijo z opioidnimi agonisti, ki se uporabljajo pri odvisnosti od opioidov (npr. metadon, buprenorfin), ali bolnikih, ki prestajajo akutno odtegnitev opioidov (glejte poglavji 4.3 in 4.4). Bolniki, ki jemljejo naltrekson/bupropion, zaradi antagonističnega učinka naltreksona na opioidne receptorje morda ne bodo deležni vseh koristi od zdravljenja z zdravili, ki vsebujejo opioide, kot so zdravila proti kašlju in prehladu, antidiaroični pripravki in opioidni analgetiki.

Zdravila, ki jih presnavljajo encimi citokroma P450 (CYP)

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

Substrati encima CYP2D6

V klinični študiji so kombinacijo naltrekson/bupropion (32 mg naltreksonijevega klorida/360 mg bupropionijevega klorida dnevno) uporabljali skupaj z metoprololom v odmerku 50 mg (substrat encima CYP2D6). Zaradi naltreksona/bupropiona sta se vrednosti AUC in C_{max} za metoprolol

povečali, in sicer vrednost AUC približno 4-kratno glede na samostojno uporabo metoprolola, vrednost C_{max} pa približno 2-kratno glede na samostojno uporabo metoprolola. Podobne klinične interakcije z drugimi zdravili, ki vodijo do povečane farmakokinetične izpostavljenosti substratov encima CYP2D6, so opazili pri uporabi bupropiona kot samostojnega zdravila z dezipraminom in venlafaksinom.

Sočasna uporaba bupropiona in zdravil, ki jih presnavlja izoencim CYP2D6, vključno z nekaterimi antidepresivi (SSRI in številni triciklični antidepresivi, npr. dezipramin, imipramin, paroksetin), antipsihotiki (npr. haloperidol, risperidon in tioridazin), antagonist adrenergičnih receptorjev beta (npr. metoprolol) in antiaritmiki skupine 1C (npr. propafenon in flekainid), mora potekati previdno, uvesti pa jo je treba na spodnji meji razpona odmerkov za sočasno uporabljeno zdravilo. Čeprav se citalopram primarno ne presnavlja z encimom CYP2D6, sta se v eni študiji zaradi uporabe bupropiona povečali vrednosti C_{max} in AUC za citalopram, in sicer C_{max} za 30 %, AUC pa za 40 %.

V obdobju trženja zdravila so poročali o serotoninem sindromu, potencialno smrtno nevarnem stanju, pri katerem so naltrekson/bupropion dajali sočasno s serotoninergičnim zdravilom, kot so selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI), zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI) ali opioidi (npr. tramadol, metadon) (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Zdravilom, ki za učinkovanje potrebujejo aktivacijo presnove z encimom CYP2D6 (npr. tamoksifen), se lahko zmanjša učinkovitost, če se uporabijo sočasno z zaviralci encima CYP2D6, kot je bupropion. Če se kombinacija naltrekson/bupropion doda k shemi zdravljenja pri bolniku, ki že prejema zdravilo, ki ga presnavlja encim CYP2D6, je treba upoštevati potrebo po zmanjšanju odmerka prvotnega zdravila, še posebej pri sočasno uporabljenih zdravilih z ozkim terapevtskim indeksom. Če je to izvedljivo, je treba razmisliti o možnosti spremljanja koncentracije zdravil z ozkim terapevtskim indeksom, kot so triciklični antidepresivi.

Induktorji, zaviralci in substrati encima CYP2B6

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

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

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

Substrati za OCT2

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

Druge interakcije

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

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

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

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

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

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

Sočasna uporaba naltreksona/bupropiona z digoksinom lahko zniža koncentracije digoksina v plazmi. Treba je spremljati koncentracije digoksina v plazmi pri bolnikih, ki sočasno prejemajo naltrekson/bupropion in digoksin. Zdravniki se morajo zavedati, da se lahko koncentracije digoksina ob prekinitvi zdravljenja z naltreksonom/bupropionom zvišajo in da je treba bolnika spremljati glede možne toksičnosti digoksina.

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

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

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

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

pokazale jasnih dokazov o škodljivem učinku na sposobnost razmnoževanja. Potencialna nevarnost za človeka ni znana.

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

Dojenje

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

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

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Kombinacija naltrekson/bupropion ima vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pri vožnji ali upravljanju strojev je treba upoštevati, da se lahko med zdravljenjem pojavijo omotica, somnolenca, izguba zavesti in epileptični napad.

Bolnike je treba posvariti glede vožnje ali upravljanja nevarnih strojev med zdravljenjem, saj lahko naltrekson/bupropion vpliva na njihovo sposobnost opravljanja takih dejavnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.8)

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

V kliničnih študijah je bilo pri 23,8 % preiskovancev, ki so prejeli naltrekson/bupropion, in pri 11,9 % preiskovancev, ki so prejeli placebo, zdravljenje prekinjeno zaradi neželenega učinka. Najpogostejši neželeni učinki pri kombinaciji naltrekson/bupropion so navzea (zelo pogosti), zaprtje (zelo pogosti), bruhanje (zelo pogosti), omotica (pogosti) in suha usta (pogosti). Najpogostejši neželeni učinki, ki so povzročili prekinitve zdravljenja z naltreksonom/bupropionom, so bili navzea (zelo pogosti), glavobol (zelo pogosti), omotica (pogosti) in bruhanje (zelo pogosti).

Seznam neželenih učinkov v preglednici

V spodnji preglednici 1 povzet varnostni profil kombinacije naltrekson/bupropion (NB) temelji na kliničnih študijah, izvedenih s fiksno kombinacijo odmerkov (neželeni učinki s pojavnostjo najmanj 0,1 % in dvakrat toliko za placebo), in/ali virih podatkov iz obdobja trženja zdravila. Na seznamu pojmov v preglednici 2 so navedeni tudi podatki o neželenih učinkih za posamezni učinkovini, naltrekson (N) in bupropion (B), identificiranih v zadevnih odobrenih povzetkih glavnih značilnosti zdravila za različne indikacije.

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

Preglednica 1. Neželeni učinki, o katerih so poročali pri preiskovancih, ki so prejeli naltrekson/bupropion kot fiksne kombinacije odmerka

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	redki	zmanjšana vrednost hematokrita zmanjšano število limfocitov
	neznana pogostnost	limfadenopatija
Bolezni imunskega sistema**	občasni	preobčutljivost urtikarija
	redki	angioedem
Presnovne in prehranske motnje	redki	dehidracija
Psihiatrične motnje	pogosti	tesnoba nespečnost
	občasni	nenavadne sanje agitacija nihanje razpoloženja živčnost napetost dicociacija (občutek odsotnosti)
	redki	halucinacije
	neznana pogostnost	panični napadi
	neznana	afektivne motnje agresija zmedenost blodnje depresija dezorientiranost motnje pozornosti sovražnost izguba libida nočne more paranoja psihotične motnje samomorilne misli* poskus samomora samomorilno vedenje
Bolezni živčevja	zelo pogosti	glavobol
	pogosti	omotica tremor disgevizija letargija somnia
	občasni	intencijski tremor motnje ravnotežja amnezija
	redki	izguba zavesti parestezija presinkopa epileptični napadi** sinkopa
	neznana pogostnost	distonija motnje spomina parkinsonizem nemir serotoninski sindrom****

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Očesne bolezni	neznana pogostnost	draženje oči bolečina v očeh ali astenopija otekanje oči povečano solzenje fotofobija zamegljen vi
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	pogosti	tinitus vrtočlavica
	občasni	slabost zaradi vožnje
	neznana pogostnost	neprijeten občutek v ušesu bolečina v ušesu
Srčne bolezni	pogosti	palpitacije hitrejša bitja srca
	občasni	tahikardija
Žilne bolezni	pogosti	vročinski oblivi hipertenzija***** zvišan krvni tlak
	neznana pogostnost	nihanje krvnega tlaka
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	neznana pogostnost	kašelj disfonija dispneja zamašen nos neprijeten občutek v nosu bolečina v ustih/žrelu rinoreja težave s sinusi kihanje zehanje
Bolezni prebavil	zelo pogosti	navzea zaprtje bruhanje
	pogosti	suha usta bolečina v zgornjem delu trebuha bolečine v trebuhu
	občasni	bolečina v trebuhu dispepsija spahovanje
	redki	hematohezija hernija otekanje ustnic bolečina v spodnjem delu trebuha zobni karies*** zobobol***
	neznana pogostnost	driska napenjanje hemoroidi razjeda
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	občasni	holecistitis zvišane vrednosti ALT zvišane vrednosti AST povečanje vrednosti jetrnih encimov
	redki	poškodbe jeter zaradi zdravila
	neznana pogostnost	hepatitis

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Bolezni kože in podkožja	pogosti	hiperhidroza pruritus alopecija izpuščaj
	neznana pogostnost	akne multiformni eritem in Stevens-Johnsonov sindrom kožni eritematozni lupus poslabšanje sindroma sistemskega erimatoznega lupusa akutna generalizirana eksantematozna pustuloza (AGEP)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	redki	bolečina v čeljusti
	neznana pogostnost	artralgija bolečina v dimljah mialgija rabdomioliza
Bolezni sečil	občasni	povečana vrednost kreatinina v krvi
	redki	nujna potreba po uriniranju
	neznana pogostnost	disurija polakisurija pogosto uriniranje in/ali zastoj urina
Motnje reprodukcije in dojk	občasni	erektalna disfunkcija
	redki	neredna menstruacija vaginalna krvavitev suhost vulve/nožnice
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti	utrujenost občutek živčnosti razdražljivost
	občasni	astenija neobičajno počutje občutek vročine povečan apetit žeja
	redki	bolečina v prsnem košu hladne okončine pireksija
	neznana pogostnost	mrzlica povečanje energije

- * Med zdravljenjem z NB so poročali o primerih samomorilnih misli in samomorilnega vedenja (glejte poglavje 4.4).
- ** Pojavnost epileptičnih napadov znaša približno 0,1 % (1/1.000). Najpogostejša vrsta epileptičnih napadov so generalizirani tonično-klonični napadi, ki lahko v nekaterih primerih povzročijo postiktalno zmedenost ali motnje spomina (glejte poglavje 4.4).
- *** Zobobol in zobni karies sta, čeprav ne izpolnjujeta meril za vključitev v to preglednico, navedena na podlagi podskupine bolnikov s suhimi usti, v kateri so opazili večjo pojavnost zobobola in zobnega kariesa pri preiskovancih, ki so prejeli NB, v primerjavi s tistimi, ki so prejeli placebo.
- **** Serotoninski sindrom se lahko pojavi kot posledica interakcije med bupropionom in serotoninergičnim zdravilom, kot so selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI), zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI) ali opiodi (glejte poglavji 4.4 in 4.5).
- ***** Med začetno fazo titracije v obdobju trženja zdravila so poročali o primerih hipertenzivne krize.

Ker je NB fiksna kombinacija dveh učinkovin, se lahko poleg neželenih učinkov, navedenih v

preglednici 1, pojavijo tudi tisti, ki so jih opazili pri eni učinkovini. Dodatni neželeni učinki, ki se lahko pojavijo s posamično učinkovino (bupropion ali naltrekson), če se uporabljajo za druge indikacije, razen debelost, so povzeti v preglednici 2.

Preglednica 2. Neželeni učinki za posamično učinkovino naltrekson ali bupropion, opredeljeni v zadevnem odobrenem povzetku glavnih značilnosti zdravila.

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Infekcijske in parazitske bolezni	občasni	ustni herpes (N) tinea pedis (N)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	občasni	idiopatična trombocitopenična purpura (N)
Bolezni imunskega sistema	zelo redki	Hujše preobčutljivostne reakcije, vključno z angioedemom, dispnejo/bronhospazmom in anafilaktičnim šokom. Poročali so tudi o artralgiji, mialgiji in zvišani telesni temperaturi v povezavi z izpuščajem in drugimi simptomi, ki kažejo na zapoznelo preobčutljivost. Ti simptomi so lahko podobni serumski bolezni. (B)
Presnovne in prehranske motnje	pogosti	zmanjšan apetit (N)
	občasni	anoreksija (B) motnje glukoze v krvi (B)
Psihiatrične motnje	pogosti	motnje koncentracije (B)
	občasni	deluzije (B) depersonalizacija (B) motnje libida (N) paranoidne misli (B)
Bolezni živčevja	občasni	ataksija (B) motnje koordinacije (B)
Očesne bolezni	občasni	motnje vida (B)
Srčne bolezni	pogosti	spremembe v elektrokardiogramu (N)
Žilne bolezni	občasni	posturalna hipotenzija (B) vazodilatacija (B)
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	občasni	povečano nastajanje sputuma (N)
Bolezni prebavil	pogosti	motnje okusa (B)
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	občasni	povečana raven bilirubina (N) zlatenica (B)
Bolezni kože in podkožja	občasni	poslabšanje psoriaze (B) seboreja (N)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	občasni	trzanje (B)
Motnje reprodukcije in dojk	pogosti	zapoznela ejakulacija (N)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	občasni	povečanje telesne mase (N)

Opis izbranih neželenih učinkov

Epileptični napadi

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

Neželeni učinki na prebavila

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

Drugi pogosti neželeni učinki

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

Starejši bolniki

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

Sladkorna bolezen tipa 2

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

Ledvična okvara

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

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih

delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušnje s prevelikim odmerjanjem pri človeku

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

Bupropion

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

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

Naltrekson

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

Ukrepanje v primeru prevelikega odmerjanja

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

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

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zaviralci apetita, brez dietnih pripravkov, zaviralci apetita s centralnim delovanjem,
oznaka ATC: A08AA62.

Mehanizem delovanja in farmakodinamični učinki

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

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

Klinična učinkovitost in varnost

Učinki kombinacije naltrekson/bupropion na zmanjšanje oziroma ohranjanje telesne mase, obseg pasu, sestavo telesa, označevalce v zvezi z debelostjo za kardiovaskularne in presnovne parametre ter ocene po navedbi bolnikov so bili raziskani v dvojno slepih, s placebom nadzorovanih preskušanjih 2. in 3. faze glede debelosti (razpon ITM: 27–45 kg/m²), študije pa so trajale od 16 do 56 tednov in so bile randomizirane za uporabo naltreksonijevega klorida (16 do 50 mg/dan) in/ali bupropionijevega klorida (300 do 400 mg/dan) ali placeba.

Učinki na zmanjšanje oziroma ohranjanje telesne mase

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

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

V združenih podatkih študij 3. faze je bila povprečna starost 46 let, 83 % oseb je bilo žensk, 77 % oseb je bilo belcev, 18 % je bilo črncev, 5 % pa je bilo predstavnikov drugih ras. Izhodiščna povprečna

vrednost ITM je bila 36 kg/m², povprečni obseg pasu pa je bil 110 cm. Sočasna primarna cilja sta bila odstotna sprememba glede na izhodiščno telesno maso in delež preiskovancev, ki so skupno zmanjšali telesno maso za $\geq 5\%$. Povzetek podatkov za povprečno spremembo telesne mase prikazuje populacijo, ki so jo nameravali zdraviti in ki je opredeljena s preiskovanci, ki so bili randomizirani, za katere je bila izmerjena izhodiščna telesna masa in za katere je bila izmerjena najmanj ena poizhodiščna telesna masa med določeno fazo zdravljenja, z analizo po metodi prenosa zadnjega opazovanja naprej (LOCF – last observation carried forward) in analizo skupine, ki je dokončala študijo. V povzetku za delež preiskovancev, ki so zmanjšali telesno maso za $\geq 5\%$ ali $\geq 10\%$, je bila opravljena analiza po metodi prenosa začetnega opazovanja naprej (BOCF – baseline observation carried forward) za vse randomizirane preiskovance. Splošna aderenza je bila podobna med posameznimi preskušanci in podobna med posameznimi skupinami zdravljenja. Stopnje aderenca pri zdravljenju za združene podatke študij 3. faze so: 67 % za NB v primerjavi s 74 % za placebo pri 16 tednih, 63 % za NB v primerjavi s 65 % za placebo pri 26 tednih, 55 % za NB v primerjavi s 55 % za placebo pri 52 tednih.

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

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

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

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

	56-tedenski podatki						28-tedenski podatki	
	NB-301		NB-302		NB-304		NB-303	
	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO
Analiza za preiskovance, ki so jih nameravali zdraviti⁺								
N	538	536	565	196	321	166	943	474
Izhodiščna vrednost (kg)	99,8	99,5	100,3	101,8	104,2	105,3	100,4	99,4
Povprečna vrednost (95-odstotni IZ), odstotne spremembe glede na izhodiščno vrednost, po metodi najmanjših kvadratov	-5,4* (-6,0; -4,8)	-1,3 (-1,9; -0,7)	-8,1* (-8,8; -7,4)	-4,9 (-6,1; -3,7)	-3,7* (-4,3; -3,1)	-1,7 (-2,5; -0,9)	-5,7* (-6,1; -5,3)	-1,9 (-2,4; -1,4)
Analiza za preiskovance, ki so zaključili študijo⁺⁺								
N	296	290	301	106	175	100	619	319
Izhodiščna vrednost (kg)	99,8	99,2	101,2	100,4	107,0	105,1	101,2	99,0
Povprečna vrednost (95-odstotni IZ), odstotne spremembe glede na izhodiščno vrednost, po metodi najmanjših kvadratov	-8,1 (-9,0; -7,2)	-1,8 (-2,7; -0,9)	-11,5 (-12,6; - 10,4)	-7,3 (-9,0; -5,6)	-5,9 (-6,8; -5,0)	-2,2 (-3,4; -1,0)	-7,8 (-8,3; -7,3)	-2,4 (-3,0; -1,8)

IZ, interval zaupanja.

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

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

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

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

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

Odstotek preiskovancev, ki so zmanjšali telesno maso za $\geq 5\%$ ali $\geq 10\%$ glede na izhodiščno vrednost, je bil pri uporabi naltreksona/bupropiona večji kot pri uporabi placeba v vseh štirih preskušanjih 3. faze glede debelosti (Preglednica 4).

Preglednica 4. Odstotek (%) preiskovancev, ki so zmanjšali telesno maso za ≥ 5 % in ≥ 10 % od izhodiščne vrednosti do 56. tedna v študijah 3. faze NB-301, NB-302 in NB-304 ter od izhodiščne vrednosti do 28. tedna v študiji 3. faze NB-303

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

⁺ Po metodi prenosa začetnega opazovanja naprej (BOCF)

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

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

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

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

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

Učinki na kardiovaskularne in presnovne parametre

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

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

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

Preglednica 5. Spremembe kardiovaskularnih in presnovnih parametrov od izhodiščne vrednosti do 56. tedna v študijah 3. faze NB-301, NB-302 in NB-304 ter od izhodiščne vrednosti do 28. tedna v študiji 3. faze NB-303

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

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

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

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

Učinki na sestavo telesa

V podskupini preiskovancev so sestavo telesa izmerili z dvoenergijsko rentgensko absorpcijometrijo (DEXA) (naltrekson/bupropion = 79 preiskovancev in placebo = 45 preiskovancev) in večplastno

računalniško tomografijo (CT) (naltrekson/bupropion = 34 preiskovancev in placebo = 24 preiskovancev). Ocena DEXA je pokazala, da je bilo zdravljenje z naltreksonom/bupropionom povezano z večjimi zmanjšanimi glede na izhodiščno vrednost za skupno telesno maščevje in visceralno maščobno tkivo v primerjavi z uporabo placeba. Po pričakovanjih so pri preiskovancih, zdravljenih z naltreksonom/bupropionom, ugotovili večje povprečno povečanje odstotka skupne puste telesne mase glede na izhodiščno vrednost v primerjavi s preiskovanci, ki so prejeli placebo. Ti rezultati kažejo, da je zmanjšanje skupne telesne mase večinoma posledica zmanjšanja maščobnega tkiva, vključno z visceralnim maščevjem.

Pediatrična populacija

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

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

Absorpcija

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

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

Vpliv hrane

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

Porazdelitev

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

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

Biotransformacija in izločanje

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

Naltrekson

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

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

Bupropion

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

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

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

Akumulacija

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

Posebne populacije

Spol in rasa

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

Starostniki

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

Kadilci

Analiza zbranih podatkov o kombinaciji naltrekson/bupropion ni pokazala nobenih pomembnih razlik glede plazemskih koncentracij bupropiona ali naltreksona pri kadilcih v primerjavi z nekadilci. Vpliv kajenja na farmakokinetične lastnosti bupropiona so preučevali pri 34 zdravih preiskovancih obeh spolov; 17 jih je bilo kroničnih kadilcev, 17 pa nekadilcev. Po peroralni aplikaciji enkratnega odmerka 150 mg bupropionijevega klorida niso ugotovili statistično značilnih razlik pri vrednostih C_{max} , razpolovnega časa, T_{max} , AUC ali pri očistku bupropiona ali njegovih aktivnih presnovkov pri kadilcih v primerjavi z nekadilci.

Jetrna okvara

Farmakokinetična študija posamičnega odmerka je bila izvedena za kombinacijo naltrekson/bupropion pri bolnikih z jetrno okvaro. Rezultati te študije kažejo, da se je pri bolnikih z blago jetrno okvaro (rezultat po Child-Pughovi lestvici 5–6 [razred A]) koncentracija naltreksona zmerno povečala, medtem ko so bile koncentracije bupropiona in večine drugih presnovkov večinoma primerljive in ne več kot dvakrat večje od tistih pri bolnikih z normalnim delovanjem jeter. Pri bolnikih z zmerno (rezultat po Child-Pughovi lestvici 7–9 [razred B]) in hudo (rezultat po Child-Pughovi lestvici 10 ali več [razred C]) okvaro jeter so opazili povečanja največje koncentracije naltreksona, ki so bile ~6-krat večje pri bolnikih z zmerno in ~30-krat večje pri bolnikih s hudo okvaro, medtem ko je bilo pri bupropionu ~2-kratno povečanje prisotno v obeh skupinah. Pri površini pod krivuljo za bupropion so opazili ~2-kratno povečanje pri bolnikih z zmerno in ~4-kratno povečanje pri bolnikih s hudo okvaro. Za presnovke naltreksona ali bupropiona ni bilo konsistentnih sprememb, povezanih z različnimi stopnjami jetrne okvare.

Kombinacija naltrekson/bupropion je kontraindicirana pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (glejte poglavje 4.3), pri bolnikih z zmerno jetrno okvaro pa se ne priporoča (glejte poglavje 4.4). Pri bolnikih z blago jetrno okvaro je treba največji priporočeni dnevni odmerek kombinacije naltrekson/bupropion zmanjšati (glejte poglavje 4.2).

Ledvična okvara

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

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Učinkov kombinirane uporabe bupropiona in naltreksona na živalih niso preučevali.

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

Vpliv na sposobnost razmnoževanja

Uporaba naltreksona (100 mg/kg/dan, približno 30-kratnik odmerka naltreksona v obliki kombinacije naltrekson/bupropion po merilu mg/m²) je povzročila znatno povečanje pogostnosti namišljene brejosti pri podganah. Prišlo je tudi do zmanjšanja stopnje brejosti pri samicah podgan, ki so se parile. Pri tej velikosti odmerkov ni bilo vpliva na plodnost samcev. Pomen teh izsledkov za plodnost pri človeku ni znan.

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

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

Genotoksičnost

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

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

cisteinijev klorid
mikrokristalna celuloza
hidroksipropilceluloza
magnezijev stearat
brezvodna laktoza
laktoza monohidrat
krospovidon vrste A
indigotin (E132)

hipromeloza
dinatrijev edetat
koloidni silicijev dioksid

Filmska obloga:

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

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

30 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30°C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

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

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

EU/1/14/988/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 26 marec 2015
Datum zadnjega podaljšanja: 16 januar 2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

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

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVJE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih

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

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

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

Posodobljen RMP je treba predložiti:

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

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da v vsaki državi članici, kjer se zdravilo Mysimba trži, vsi zdravstveni delavci, za katere se pričakuje, da bodo predpisovali zdravilo Mysimba, prejmejo vodnik za predpisovanje zdravila, in da vsi bolniki, ki se zdravijo z zdravilom Mysimba, prejmejo kartico za bolnika. Pred prihodom zdravila Mysimba na trg v posamezni državi članici se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti glede vsebine in oblike vodnika za predpisovanje zdravila.

Vodnik za predpisovanje zdravila mora vsebovati naslednje ključne elemente:

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

Kartica za bolnika mora vsebovati naslednje ključne elemente.

- V primeru operativnih posegov zdravstvene delavce obvestite, da jemljete zdravilo Mysimba. Zdravilo Mysimba lahko blokira učinek opioidov, ki se lahko v sklopu anestezije in zdravljenja bolečine uporabljajo med in po operativnem posegu.
- Zdravnik vam lahko svetuje, da zdravilo Mysimba prenehate jemati najmanj 3 dni pred operativnim posegom.
- Kartico imejte vedno pri sebi.
- Vedno natančno preberite navodilo za uporabo.

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

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

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

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

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

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

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

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

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

112 tablet s podaljšanim sproščanjem
28 tablet s podaljšanim sproščanjem

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

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

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30°C.

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI

mysimba
8 mg/90 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

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

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

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

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Orexigen

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

KARTICA ZA BOLNIKA

KARTICA ZA BOLNIKA**Mysimba**

tablete s podaljšanim sproščanjem

naltreksonijev klorid/bupropionijev klorid

- V primeru operativnih posegov zdravstvene delavce obvestite, da jemljete zdravilo Mysimba. Zdravilo lahko blokira učinek opioidov, ki se lahko v sklopu anestezije in zdravljenja bolečine uporabljajo med in po operativnem posegu.
- Zdravnik vam lahko svetuje, da zdravilo Mysimba prenehate jemati najmanj 3 dni pred operativnim posegom.
- Kartico imejte vedno pri sebi.
- Vedno natančno preberite navodilo za uporabo.

Izpolnite ta del ali za pomoč prosite zdravnika

Ime:

Ime zdravnika:

Telefonska številka zdravnika:

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

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

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

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

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

Kaj vsebuje navodilo

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

1. Kaj je zdravilo Mysimba in za kaj ga uporabljamo

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

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

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

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

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Mysimba

Ne jemljite zdravila Mysimba:

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

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

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Mysimba se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

To je pomembno, ker je pri nekaterih stanjih verjetnost za pojav neželenih učinkov večja (glejte tudi poglavje 4).

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

Krči (epileptični napadi)

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

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

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

Preobčutljivostne reakcije

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

V povezavi z zdravljenjem z zdravilom Mysimba so poročali o resnih kožnih reakcijah, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom in akutno generalizirano eksantematozno pustulozo (AGEP). Če opazite katerega od simptomov, povezanih s temi resnimi kožnimi reakcijami, opisanimi v poglavju 4, prenehajte uporabljati zdravilo Mysimba in takoj poiščite zdravniško pomoč.

Posvetujte se z zdravnikom še zlasti v naslednjih primerih:

- če imate **visok krvni tlak** pred jemanjem zdravila Mysimba, kajti stanje se lahko poslabša; pred začetkom jemanja zdravila Mysimba in med jemanjem naj vam izmerijo krvni tlak in srčni

utrip; če se vam krvni tlak ali srčni utrip izrazito poveča, boste morali prenehati jemati zdravilo Mysimba;

- če imate nenadzorovano **koronarno bolezen** (bolezen srca, ki jo povzroči slab pretok krvi skozi srčne žile) s simptomi, kot je angina pektoris (zanjo je značilna bolečina v prsnem košu) ali nedavni srčni infarkt;
- če imate ali ste imeli bolezen, ki vpliva na obtok krvi v možganih (**cerebrovaskularno bolezen**);
- če imate **težave z jetri**, preden začnete jemati zdravilo Mysimba;
- če imate **težave z ledvicami**, preden začnete jemati zdravilo Mysimba;
- če ste že imeli **manijo** (občutek vznemetenosti ali prekomernega razburjenja, ki povzroči neobičajno vedenje).
- če jemljete zdravila za zdravljenje depresije, lahko uporaba teh zdravil skupaj z zdravilom Mysimba povzroči serotoninjski sindrom, ki je lahko smrtno nevarno stanje (glejte »Druga zdravila in zdravilo Mysimba« v tem poglavju in poglavju 4.)

Sindrom Brugada

- če imate stanje, imenovano sindrom Brugada (redki dedni sindrom, ki vpliva na srčni ritem) ali če je v vaši družini prišlo do srčnega zastoja ali nenadne smrti.

Starejše osebe

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

Otroci in mladostniki

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

Druga zdravila in zdravilo Mysimba

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

Zdravila Mysimba ne jemljite skupaj s/z:

- **zaviralci monoaminooksidaze** (zdravila za zdravljenje depresije ali Parkinsonove bolezni), kot so fenelzin, selegilin ali razagilin; ta zdravila morate prenehati jemati vsaj 14 dni pred začetkom jemanja zdravila Mysimba (glejte "Ne jemljite zdravila Mysimba");
 - **zdravili, ki vsebujejo opioide**, na primer za zdravljenje kašlja in prehlada (kot so mešanice, ki vsebujejo dekstrometorfan ali kodein), zasvojenosti z opiodi (kot je metadon ali buprenorfin), bolečine (na primer tramadol, morfin ali kodein), driske (na primer paregorik). Vsako zdravilo, ki vsebuje opioide, morate prenehati jemati vsaj 7–10 dni pred začetkom jemanja zdravila Mysimba. Zdravnik bo morda opravil test, da se prepriča, da je vaše telo izločilo ta zdravila pred začetkom zdravljenja. Če med jemanjem zdravila Mysimba potrebujete zdravljenje z opiodi (na primer med operativnim posegom), z jemanjem zdravila Mysimba prenehajte najmanj 3 dni pred začetkom zdravljenja z opiodi ali operativnim posegom. Naltrekson, ki ga vsebuje zdravilo Mysimba, blokira učinke opiodov še nekaj dni po prenehanju jemanja zdravila Mysimba.
- Jemanje zdravila Mysimba skupaj z zdravili za zdravljenje depresije in opiodi lahko povzroči resne življenjsko nevarne reakcije, kot sta serotoninjski sindrom in epileptični napad (glejte poglavje 2 »Obvestite zdravnika, če ...«, (glejte »Možni neželeni učinki«). Če vzamete večje odmerke opiodov, da bi premostili te učinke naltreksona, se bo morda pri vas pojavila akutna zastrupitev z opiodi, ki je smrtno nevarna. Ko boste prekinili zdravljenje z zdravilom Mysimba, boste morda bolj občutljivi na manjše odmerke opiodov (glejte "Ne jemljite zdravila Mysimba").

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

- zdravila, ki lahko pri samostojni uporabi ali v kombinaciji z naltreksonom/bupropionom povečajo tveganje za krče:

- zdravila za zdravljenje depresije in drugih duševnih težav;
- steroidi (razen kapljic, krem ali mazil za bolezni oči in kože ali inhalatorjev za težave z dihanjem, kot je astma);
- zdravila, ki se uporabljajo za preprečevanje malarije;
- kinoloni (antibiotiki, kot je ciprofloksacin, za zdravljenje okužb);
- teofilin (uporablja se za zdravljenje astme);
- antihistaminiki (zdravila za zdravljenje senenega nahoda, srbenja in drugih alergijskih reakcij), ki povzročijo zaspanost (npr. klorfenamin); zdravila za znižanje ravni sladkorja v krvi (npr. insulin, sulfonilsečnine, kot sta gliburid ali glibenklamid, in meglitinidi, kot sta nateglinid ali repaglinid);
- zdravila za uspavanje (pomirjevala, kot je diazepam);
- zdravila za zdravljenje **depresije** (kot so amitriptilin, dezipramin, imipramin, venlafaksin, paroksetin, fluoksetin, citalopram, escitalopram) ali drugih duševnih težav (kot so risperidon, haloperidol, tioridazin). Zdravilo Mysimba lahko medsebojno deluje z nekaterimi zdravili, ki se uporabljajo za zdravljenje depresije, pride lahko do tako imenovanega serotoninškega sindroma. Simptomi so spremembe duševnega stanja (npr. vznemirjenost, halucinacije, koma) in drugi učinki, kot so telesna temperatura nad 38 °C, zvišanje srčnega utripa, nestabilen krvni tlak in pretirani refleksni odgovori, mišična togost, pomanjkanje koordinacije in/ali prebavni simptomi (npr. slabost, bruhanje, driska) (glejte poglavje 4.)
- nekatera zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje **visokega krvnega tlaka** (antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, kot je metoprolol, in klonidin, centralno delujoči antihipertenzivi);
- nekatera zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje **nepravilnega srčnega ritma** (kot sta propafenon in flekainid);
- nekatera zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje **raka** (kot so ciklofosfamid, ifosfamid, tamoksifen);
- nekatera zdravila za zdravljenje **Parkinsonove** bolezni (kot so levodopa, amantadin ali orfenadrin);
- tiklopidin ali klopidoogrel, ki se v glavnem uporabljata za zdravljenje **bolezni srca ali možganske kapi**;
- zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje **okužbe s HIV in aidsa**, kot sta efavirenz in ritonavir;
- zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje **epilepsije**, kot so valproat, karbamazepin, fenitoin ali fenobarbital.

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

Zdravilo Mysimba lahko zmanjša učinkovitost drugih zdravil, kadar se ga jemlje sočasno:

- **če ste vzeli digoksin za zdravljenje srca.**

Obvestite zdravnika, če to velja za vas. Zdravnik lahko razmisli o prilagoditvi odmerka digoksina.

Zdravilo Mysimba skupaj z alkoholom

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

Nosečnost in dojenje

Zdravilo Mysimba se ne sme uporabljati med nosečnostjo, pri ženskah, ki načrtujejo nosečnost, aliv obdobju dojenja.

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

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Preden vozite ali upravljate stroje se posvetujte z zdravnikom, saj lahko zdravilo Mysimba povzroči občutek omotičnosti in zaspanosti, ki oslabi vašo sposobnost koncentracije in reagiranja.

Dokler ne veste, kako zdravilo vpliva na vaše zmožnosti, ne vozite, ne uporabljajte nobenih orodij ali strojev in ne izvajajte nevarnih dejavnosti.

Če se med zdravljenjem pojavijo omedlevica, mišična šibkost ali krči, ne vozite ali upravljajte strojev.

Če ste v dvomih, se posvetujte z zdravnikom, ki bo na podlagi ocene vaše situacije razmisлил o prekinitvi zdravljenja.

Zdravilo Mysimba vsebuje laktozo (vrsto sladkorja)

Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred jemanjem tega zdravila posvetujte z njim.

3. Kako jemati zdravilo Mysimba

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

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

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

Največji priporočeni dnevni odmerek zdravila Mysimba je po dve tableti dvakrat dnevno. Zdravnik bo po 16 tednih in vsako leto po uvedbi zdravljenja ocenil, ali smete še naprej jemati zdravilo Mysimba.

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

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

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Mysimba, kot bi smeli

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

Če ste pozabili vzeti zdravilo Mysimba

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

Če ste prenehali jemati zdravilo Mysimba

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

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

4. Možni neželeni učinki

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

Resni neželeni učinki

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

* **samomorilne misli in občutek depresije:**

pogostnost neželenih učinkov, kot so poskusi samomora, samomorilno vedenje, samomorilne misli in občutek depresije, ni znana in je ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov za bolnike, ki jemljejo zdravilo Mysimba.

Obstajajo poročila o depresiji, samomorilnih mislih in poskusih samomora med zdravljenjem z zdravilom Mysimba. Če razmišljate o tem, da bi se poškodovali, ali imate druge obremenjujoče misli, ste depresivni in opazite, da se počutite slabše ali pa se razvijejo novi simptomi, **se takoj obrnite na zdravnika ali pojdite v bolnišnico.**

* **krči (epileptični napadi):**

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

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

* **multiformni eritem in Stevens-Johnsonov sindrom:**

neznana pogostnost – pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov za bolnike, ki jemljejo zdravilo Mysimba. Multiformni eritem je huda kožna bolezen, ki lahko prizadene usta in druge dele telesa, z rdečimi, pogosto srbečimi pikami, ki se začnejo na okončinah. Stevens-Johnsonov sindrom je redka kožna bolezen s hudimi mehurji in krvavitvami na ustnicah, v očesih, ustih, nosu in spolovilih.

* **akutna generalizirana eksantematozna pustuloza**

neznana pogostnost – pogostosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov za bolnike, ki jemljejo zdravilo Mysimba. Rdeč, luskast razširjen izpuščaj z izboklinami pod kožo in mehurji, ki ga spremlja vročina. Simptomi se običajno pojavijo ob začetku zdravljenja.

* **rabdomioliza:**

neznana pogostnost – pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov za bolnike, ki jemljejo zdravilo Mysimba. Rabdomioliza je nenormalna razgradnja mišičnega tkiva, ki lahko povzroči težave z ledvicami. Simptomi vključujejo hude mišične krče, bolečine v mišicah in šibkost mišic.

* **lupusni kožni izpuščaj ali poslabšanje simptomov lupusa:**

neznana pogostnost – pogostosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov za bolnike, ki jemljejo zdravilo Mysimba. Lupus je motnja imunskega sistema, ki prizadene kožo in druge organe. Če med jemanjem zdravila Mysimba opazite pojav lupusa, kožni izpuščaj ali lezije (zlasti na delih telesa, izpostavljenih soncu), se takoj posvetujte z zdravnikom, saj bo morda treba zdravljenje prekiniti.

- * **Serotoninski sindrom**, ki se lahko kaže kot sprememba duševnega stanja (npr. vznemirjenost, halucinacije, koma) in drugi učinki, kot so telesna temperatura nad 38 °C, zvišanje srčnega utripa, nestabilen krvni tlak in pretirani refleksni odgovori, mišična togost, pomanjkanje koordinacije in/ali prebavni simptomi (npr. slabost, bruhanje, driska) med jemanjem zdravila Mysimba skupaj z zdravili za zdravljenje depresije (kot so paroksetin, citalopram, escitalopram, fluoksetin in venlafaksin in opiodi (glejte poglavje 2).
- Neznana pogostnost – pogostosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov za bolnike, ki jemljejo zdravilo Mysimba.

Med druge neželene učinke so vključeni:

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

- * občutek slabosti (navzea), bruhanje;
- * zaprtje;
- * glavobol.

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

- * tesnoba;
- * omotica, občutek omotice ali "vrtenja" (vertigo);
- * občutek tresenja (tremor);
- * težave s spanjem (poskrbite, da zdravila Mysimba ne jemljete pred spanjem);
- * spremembe okusa hrane (disgevizija), suha usta;
- * težave s koncentracijo;
- * občutek utrujenosti in zaspanosti, dremavosti ali pomanjkanja energije (letargija);
- * zvonjenje v ušesih (tinitus);
- * hiter ali nepravilen srčni utrip;
- * vročinski oblivi;
- * zvišan krvni tlak (včasih resno);
- * bolečina v zgornjem delu trebuha;
- * bolečina v trebuhu;
- * čezmerno potenje (hiperhidroza);
- * izpuščaji, srbenje (pruritus);
- * izpadanje las (alopecija);
- * razdražljivost;
- * občutek živčnosti.

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

- * koprivnica (utikarija);
- * preobčutljivost;
- * nenavadne sanje;
- * občutek živčnosti, občutek odsotnosti, napetost, agitacija, nihanje razpoloženja;
- * tremor glave ali okončine, ki se okrepi, kadar poskušate narediti kako dejanje (intencijski tremor);
- * motnje ravnotežja;
- * izguba spomina (amnezija);
- * mravljinčenje dlani ali stopal;
- * slabost zaradi vožnje;
- * spahovanje;
- * nelagodje v trebuhu;
- * prebavne težave;
- * vnetje žolčnika (holecistitis);
- * zvišane ravni kreatinina v krvi (kažejo na okvaro ledvične funkcije);
- * zvišane vrednosti jetrnih encimov in bilirubina, motnje jetrne funkcije;
- * težave z doseganjem ali ohranjanjem erekcije;
- * neobičajno počutje, šibkost (astenija);
- * žeja, občutek vročine;
- * bolečine v prsnem košu;
- * povečan apetit, povečanje telesne mase.

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

- * znižana raven nekaterih belih krvnih celic (zmanjšano število limfocitov);
- * zmanjšanje hematokrita (kaže na zmanjšanje volumna rdečih krvnih celic);
- * otekanje vek, obraza, ustnic, jezika ali žrela, ki lahko povzroči velike težave z dihanjem (angioedem);
- * pretirana izguba vode iz telesa (dehidracija);
- * halucinacije;
- * omedlevica, izguba zavesti, skorajšnja izguba zavesti (presinkopa);
- * epileptični napadi;
- * izločanje sveže krvi skozi zadnjik, običajno v blatu ali z njim (hematohezija);

- * izboklina organa ali tkiva, ki obkroža organ, skozi steno votline, kjer se običajno nahaja (hernija);
- * zobobol;
- * zobni karies, luknje v zobeh;
- * bolečine v spodnjem delu trebuha;
- * poškodbe jeter zaradi toksičnosti zdravila;
- * bolečine v čeljusti,
- * težave, za katere je značilna nenadna potreba po uriniranju (siljenje na vodo);
- * neredna menstruacija, krvavitev iz nožnice, suhost vulve in nožnice;
- * hladne okončine (dlani, stopala).

neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

- * otekle bezgavke na vratu, pod pazduho ali v dimljah (limfadenopatija);
- * motnje razpoloženja;
- * iracionalne ideje (blodnje);
- * psihoza;
- * občutek akutne in onesposablajoče tesnobe (panični napad)
- * izguba spolne sle;
- * občutek sovražnosti;
- * huda sumničavost (paranoja);
- * agresija;
- * motnje pozornosti;
- * nočne more;
- * zmedenost, dezorientiranost;
- * motnje spomina;
- * nemir;
- * togost mišic, neobvladljivi gibi, težave s hojo ali koordinacijo;
- * zamegljen vid, bolečine v očeh, draženje oči, otekanje oči, vodene oči, povečana občutljivost za svetlobo (fotofobija);
- * bolečine v ušesih, nelagodje v ušesih;
- * oteženo dihanje;
- * neprijeten občutek v nosu, zamašen nos, izcedek iz nosu, kihanje, težave s sinusi;
- * vneto žrelo, motnje glasu, kašelj, zehanje;
- * hemoroidi, razjeda;
- * driska;
- * vetrovi (flatulenca);
- * hepatitis;
- * akne;
- * bolečine v dimljah,
- * bolečine v mišicah,
- * bolečine v sklepih,
- * nenormalno pogosto uriniranje, boleče uriniranje;
- * mrzlica;
- * povečanje energije.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

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

5. Shranjevanje zdravila Mysimba

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

Shranjujte pri temperaturi do 30°C.

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

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Mysimba

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

Izgled zdravila Mysimba in vsebina pakiranja

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

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

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

Belgique/België/Belgien

GOODLIFE Pharma SA/NV
Tel. +3280079510

България

PharmaSwiss EOOD
Тел.: 08002100278

Česká republika

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

Danmark

Navamedic AB
Tel. +4580253432

Lietuva

B-LINK PHARMA UAB
Tel: 0880033407

Luxembourg/Luxemburg

GOODLIFE Pharma SA/NV
Tel. +352 800 23603

Magyarország

Bausch Health Magyarország Kft.
Tel: +36 680014337

Malta

Vivian Corporation Limited
Tel. +356 80062176

Deutschland

Orexigen Therapeutics Ireland Limited
Tel. +44 1223771222

Eesti

B-LINK PHARMA UAB
Tel: 8000112023

Ελλάδα

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

España

Orexigen Therapeutics Ireland Limited
Tel. +34 900 808 093

France

Orexigen Therapeutics Ireland Limited
Tel. +33 805543871

Hrvatska

Orexigen Therapeutics Ireland Limited
Tel. 0800200448

Ireland

Consilient Health Limited
Tel. +3531800849099

Ísland

Navamedic AB
Tel. 8004383

Italia

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

Κύπρος

C.G.Papaloizou Ltd
Tel: +35780091128

Latvija

B-LINK PHARMA UAB
Tel: 80005400

Liechtenstein

Orexigen Therapeutics Ireland Limited
Tel. +49 89121409178

Nederland

Goodlife Pharma B.V
Tel. 8000200800

Norge

Navamedic AB
Tel. 800 315 11

Österreich

Kwizda Pharma GmbH
Tel. +43800232905

Polska

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

Portugal

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

România

Orexigen Therapeutics Ireland Limited
Tel. 0040800896562

Slovenija

Orexigen Therapeutics Ireland Limited
Tel. +38680083132

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Navamedic AB
Puh. 0800416203

Sverige

Navamedic AB
Tel. +46200336733

United Kingdom (Northern Ireland)

Orexigen Therapeutics Ireland Limited
Tel. +44 20 3966 0116

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne .

Drugi viri informacij

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