

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Mysimba 8 mg/90 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje naltrexoni hydrochloridum 8 mg, což odpovídá naltrexonum 7,2 mg a bupropioni hydrochloridum 90 mg, což odpovídá bupropionum 78 mg.

### Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 73,2 mg laktózy (viz bod 4.4).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta s prodlouženým uvolňováním.

Modrá, bikonvexní, kulatá tableta o průměru 12–12,2 mm s vyraženým nápisem „NB-890“ na jedné straně.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Mysimba je indikován jako doplněk k dietě se sníženým obsahem kalorií a při zvýšené fyzické aktivitě v rámci řízení tělesné hmotnosti u dospělých pacientů ( $\geq 18$  let) s počátečním indexem tělesné hmotnosti (body mass index, BMI)

- $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> (obezita) nebo
- $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> až  $< 30$  kg/m<sup>2</sup> (nadváha) za přítomnosti jedné nebo více přidružených chorob souvisejících s tělesnou hmotností (např. diabetes 2. typu, dyslipidemie nebo kontrolovaná hypertenze)

Léčba přípravkem Mysimba musí být ukončena po 16 týdnech, pokud pacienti neztratili alespoň 5 % své původní tělesné hmotnosti (viz bod 5.1).

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

Po zahájení léčby má být dávka zvyšována v průběhu 4 týdnů následovně:

- Týden 1: Jedna tableta ráno
- Týden 2: Jedna tableta ráno a jedna tableta večer
- Týden 3: Dvě tablety ráno a jedna tableta večer
- Týden 4 a dále: Dvě tablety ráno a dvě tablety večer

Maximální doporučená denní dávka přípravku Mysimba jsou dvě tablety dvakrát denně v celkové dávce 32 mg naltrexon-hydrochloridu a 360 mg bupropion-hydrochloridu.

Potřeba další léčby se má přehodnotit po 16 týdnech (viz bod 4.1) a následně každý rok. Kardiiovaskulární rizika spojená s užíváním přípravku Mysimba po dobu delší než jeden rok nejsou kompletně určena. Pokud pacient po jednom roce léčby neudržel úbytek alespoň 5 % své původní tělesné hmotnosti, má být léčba ukončena (viz bod 4.1). Při rozhodování o pokračování léčby musí zdravotnický pracovník každý rok ve spolupráci s pacientem posoudit, zda nedošlo k nepříznivé změně kardiiovaskulárního rizika (viz bod 4.4) a zda je úbytek tělesné hmotnosti nadále udržován v souladu s tímto bodem.

#### *Vynechaná dávka*

Pokud dojde k vynechání dávky, pacienti nemají užívat další dávku, ale mají užít další předepsanou dávku v obvyklém čase.

#### Zvláštní populace

##### *Starší pacienti (nad 65 let)*

Naltrexon/bupropion má být s opatrností používán u pacientů nad 65 let a není doporučen u pacientů nad 75 let (viz body 4.4, 4.8 a 5.2).

##### *Pacienti s poruchou funkce ledvin*

Naltrexon/bupropion je kontraindikován u pacientů s terminálním selháním ledvin (viz bod 4.3). Maximální doporučená denní dávka naltrexonu/bupropionu u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin je dvě tablety (jedna tableta ráno a jedna tableta večer) (viz body 4.4, 4.8 a 5.2). Doporučuje se, aby pacienti se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin zahájili léčbu jednou tabletou ráno během prvního týdne léčby a od druhého týdne léčby ji zvýšili na jednu tabletu ráno a jednu tabletu večer. Snížení dávky není nutné u pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin. Pro jedince, kteří mají zvýšené riziko poruchy funkce ledvin, zejména u pacientů s diabetem nebo u starších jedinců, se má před zahájením léčby kombinací naltrexon/bupropion zhodnotit odhadovaná glomerulární filtrace (eGFR).

##### *Pacienti s poruchou funkce jater*

Naltrexon/bupropion je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz bod 4.3). Naltrexon/bupropion se nedoporučuje u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (viz body 4.4 a 5.2). U pacientů s lehkou poruchou funkce jater je maximální doporučená denní dávka naltrexonu/bupropionu dvě tablety (jedna tableta ráno a jedna tableta večer) (viz body 4.4 a 5.2). Doporučuje se, aby pacienti s lehkou poruchou funkce jater zahájili léčbu jednou tabletou ráno během prvního týdne léčby a od druhého týdne léčby ji zvýšili na jednu tabletu ráno a jednu tabletu večer. Stupeň poruchy funkce jater má být zhodnocen pomocí Childovy-Pughovy klasifikace.

##### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost kombinace naltrexon/bupropionu u dětí a dospívajících do 18 let nebyla dosud stanovena. Z tohoto důvodu se nemá kombinace naltrexon/bupropion používat u dětí a dospívajících do 18 let.

#### Způsob podání

Perorální podání. Tablety se polykají celé s dostatečným množstvím vody. Tablety se přednostně užívají s jídlem (viz bod 5.2). Tablety se nesmí řezat, kousat ani drtit.

### **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Pacienti s nekontrolovanou hypertenzí (viz bod 4.4).
- Pacienti s aktuálním záchvatovitým onemocněním nebo epileptickými záchvaty v anamnéze (viz bod 4.4).
- Pacienti se známým nádorem centrální nervové soustavy.
- Pacienti podstupující akutní vysazení alkoholu nebo benzodiazepinů.
- Pacienti s anamnézou bipolární poruchy.

- Pacienti užívající souběžnou léčbu obsahující bupropion nebo naltrexon.
- Pacienti se současnou nebo předchozí diagnózou bulimie nebo anorexie nervosa.
- Pacienti v současné době závislí na opioidech včetně léků s obsahem opioidů, pacienti léčení opioidními agonisty používanými při závislosti na opioidech (např. methadon, buprenorfin) nebo pacienti s akutním vysazením opioidů (viz body 4.4 a 4.5).
- Pacienti užívající současně podávané inhibitory monoaminoxidázy (IMAO). Mezi vysazením IMAO a zahájením léčby kombinací naltrexon/bupropion má uplynout minimálně 14 dnů (viz bod 4.5).
- Pacienti s těžkou poruchou funkce jater (viz body 4.2 a 5.2).
- Pacienti s terminálním selháním ledvin (viz body 4.2 a 5.2).

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Bezpečnost a tolerance kombinace naltrexon/bupropion se má hodnotit v pravidelných intervalech.

Léčba se má ukončit, pokud existují obavy o bezpečnost nebo toleranci probíhající léčby, včetně obav o zvýšený krevní tlak (viz bod 4.8).

##### Sebevražda a sebevražedné chování

Naltrexon/bupropion obsahuje bupropion. Bupropion je v některých zemích indikován k léčbě deprese. Metaanalýza placebem kontrolovaných klinických studií s antidepresivy u dospělých pacientů s psychiatrickými poruchami ukázala zvýšené riziko sebevražedného chování při užívání antidepresiv ve srovnání s placebem u pacientů mladších než 25 let.

Ačkoliv v placebem kontrolovaných klinických studiích s kombinací naltrexon/bupropion při léčbě obezity u dospělých jedinců nebyly hlášeny žádné sebevraždy nebo sebevražedné pokusy až do 56 týdnů trvání studie s kombinací naltrexon/bupropion, sebevražedné příhody (včetně sebevražedných myšlenek) byly hlášeny u subjektů všech věkových skupin léčených kombinací naltrexon/bupropion po uvedení přípravku na trh.

Důkladné sledování pacientů, zejména pacientů s vysokým rizikem sebevražedného chování má doprovázet léčbu kombinací naltrexon/bupropion především na začátku léčby a při změně dávkování. Pacienti (a jejich pečovatelé) mají být upozorněni na potřebu monitorování jakéhokoliv klinického zhoršení, sebevražedného chování nebo myšlenek a neobvyklých změn v chování, a že mají vyhledat lékařskou pomoc okamžitě, pokud se tyto příznaky vyskytnou.

##### Epileptické záchvaty

Bupropion je spojen s rizikem epileptických záchvatů úměrným velikosti dávky. U bupropionu s prodlouženým uvolňováním (SR) v dávce 300 mg je odhadovaný výskyt záchvatů 0,1 %. Plazmatické koncentrace bupropionu a metabolitů bupropionu po podání jedné dávky bupropionu 180 mg jako tablety kombinace naltrexon/bupropion jsou srovnatelné s koncentracemi pozorovanými po podání jedné dávky bupropionu SR 150 mg. Nebyla však provedena žádná studie tak, aby stanovila koncentraci bupropionu a metabolitů bupropionu po opakovaném podávání tablet kombinace naltrexon/bupropion ve srovnání s tabletami bupropion SR. Vzhledem k tomu, že není známo, zda je riziko záchvatu u bupropionu spojeno s bupropionem nebo metabolitem bupropionu, a že nejsou údaje prokazující srovnatelnost plazmatických koncentrací u opakovaného podání, existuje nejistota, zda opakované podání kombinace naltrexon/bupropionu může být spojeno s podobným výskytem záchvatů, jako u bupropionu SR 300 mg. Výskyt záchvatů u pacientů léčených kombinací naltrexon/bupropion v klinických studiích byl přibližně 0,06 % (2 z 3 239 subjektů) oproti 0,0 % (0 z 1 515 subjektů) u pacientů užívajících placebo. Tato incidence záchvatů, spolu s incidencí záchvatů u subjektů, které užívaly naltrexon/bupropion ve velké studii hodnotící kardiovaskulární výsledky (cardiovascular outcomes trial, CVOT), nebyla vyšší než výskyt záchvatů u bupropionu jako jednotlivé látky ve schválených dávkách.

Riziko záchvatů také souvisí s faktory pacienta, klinickou situací a souběžně užívanými léčivými přípravky, což musí být zohledněno při výběru pacientů léčených kombinací naltrexon/bupropion.

Podávání kombinace naltrexon/bupropion se má ukončit a nemá být znovu podáván pacientům, u nichž došlo v průběhu léčby tímto léčivým přípravkem k záchvatu. Je třeba zvýšené opatrnosti při předepisování kombinace naltrexon/bupropion u pacientů s predispozičními faktory, které mohou zvýšit riziko záchvatů, zahrnujících:

- anamnézu poranění hlavy
- nadměrnou konzumaci alkoholu nebo závislost na kokainu nebo stimulantech
- vzhledem k tomu, že léčba naltrexonem/bupropionem může mít za následek snížení hladiny glukózy u pacientů s diabetem, má se dávka inzulínu anebo perorálních antidiabetik posoudit, aby se minimalizovalo riziko hypoglykémie, která může predisponovat pacienty k záchvatu
- současné podávání léčivých přípravků, které mohou snížit práh pro vznik záchvatu, zahrnující antipsychotika, antidepresiva, antimalarika, tramadol, theofylin, systémové steroidy, chinolony a sedativní antihistaminika

V průběhu léčby kombinací naltrexon/bupropion má být minimalizována nebo zcela zamezena konzumace alkoholu.

### Pacienti užívající opioidy

Pacienty je třeba varovat před současným užíváním opioidů během léčby kombinací naltrexon/bupropion (viz body 4.3 a 4.5).

Naltrexon/bupropion nesmí být podáván pacientům v současné době závislým na opioidech, včetně přípravků s obsahem opioidů, pacientům léčeným opioidními agonisty používanými při závislosti na opioidech (např. methadon, buprenorfin) nebo pacientům s akutním vysazením opioidů (viz body 4.4 a 4.5).

Kombinace naltrexon/bupropion se může užívat s opatrností po užívání opioidů, které bylo pozastaveno na dobu 7 až 10 dnů, aby se zabránilo vzniku abstinenčních příznaků. Při podezření na užívání opioidů lze provést před zahájením léčby kombinací naltrexon/bupropion test, aby se zajistila clearance opioidních léků. Pokud je opioidní léčba po zahájení léčby vyžadována, musí se léčba kombinací naltrexon/bupropion ukončit. Po současném podání kombinace naltrexon/bupropion a opioidů byly pozorovány závažné, život ohrožující reakce, např. epileptické záchvaty nebo serotoninový syndrom. Při léčbě kombinací naltrexon/bupropion byla hlášena nedostatečná intraoperační a pooperační opioidní analgezie.

U pacientů, kteří vyžadují intermitentní léčbu opioidy (např. v důsledku chirurgického zákroku), se má léčba kombinací naltrexon/bupropion na dobu nejméně tří dnů přerušit a dávka opioidů se nemá zvyšovat nad standardní dávku. V průběhu klinických studií s kombinací naltrexon/bupropion bylo vyloučeno souběžné užívání opioidů nebo přípravků podobných opioidům, včetně analgetik a antitusik. Přibližně 12 % subjektů však užívalo souběžně opioid nebo přípravek podobný opioidu, když byli zařazeni do klinických studií s kombinací naltrexon/bupropion, přičemž většina z nich pokračovala ve studijní léčbě bez přerušení dávky kombinace naltrexon/bupropion bez nežádoucích následků.

Blokáda opioidních receptorů vyvolaná naltrexonem/bupropionem se nemá kompenzovat podáním velkého množství exogenních opioidů, jelikož to může vést k fatálnímu předávkování nebo život ohrožující intoxikaci opioidy (např. zástava dechu, kolaps krevního oběhu).

Po ukončení léčby kombinací naltrexon/bupropion mohou být pacienti citlivější na opioidy z důvodu snížené tolerance, a proto může být zapotřebí snížit dávky.

### Alergické reakce

V klinických studiích s bupropionem byly hlášeny anafylaktoidní/anafylaktické reakce charakterizované příznaky jako je svědění, kopřivka, angioedém a dušnost vyžadující lékařské ošetření. Kromě toho byly po uvedení na trh zaznamenány vzácné spontánní zprávy o výskytu

erythema multiforme a anafylaktického šoku v souvislosti s bupropionem. Pacienti mají přestat užívat kombinaci naltrexon/bupropion a poradit se s lékařem, pokud dochází v průběhu léčby k alergické nebo anafylaktoidní/anafylaktické reakci (např. kožní vyrážka, svědění, kopřivka, bolest na hrudi, otok a dušnost).

V souvislosti s bupropionem byly hlášeny bolesti kloubů a svalů, horečka s vyrážkou a další příznaky připomínající opožděnou přecitlivělost. Tyto příznaky se mohou podobat sérové nemoci. Pacientům má být doporučeno, aby informovali lékaře, který lék předepisuje, pokud se u nich tyto příznaky objeví. Pokud je podezření na sérovou nemoc, má být léčba kombinací naltrexon/bupropion přerušit.

#### Závažné kožní nežádoucí reakce (SCAR)

V souvislosti s léčbou přípravky obsahujícími bupropion, včetně naltrexonu/bupropionu (viz bod 4.8), byly hlášeny případy Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS), toxické epidermální nekrolýzy (TEN), akutní generalizované exantematózní pustulózy (AGEP) a lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), které mohou být život ohrožující nebo fatální.

Pacienti musí být informováni o známkách a příznacích závažných kožních nežádoucích reakcí a mají okamžitě vyhledat lékařskou pomoc, pokud si všimnou jakýchkoli indikativních známek nebo příznaků.

Pokud se objeví známky a příznaky naznačující tyto reakce, je nutno naltrexon/bupropion okamžitě vysadit a zvážit alternativní léčbu (podle potřeby).

Pokud se u pacienta při užívání naltrexonu/bupropionu rozvinula závažná kožní nežádoucí reakce, jako je SJS, TEN, AGEP nebo DRESS, nesmí být léčba naltrexonem/bupropionem u tohoto pacienta nikdy znovu zahájena.

#### Zvýšení krevního tlaku

V klinických studiích fáze 3 s kombinací naltrexon/bupropion byly pozorovány časná a přechodná průměrná nárůsty až o 1 mmHg vůči výchozím hodnotám systolického a diastolického krevního tlaku. V klinické studii hodnotící kardiovaskulární výsledky (CVOT) s pacienty s vyšším rizikem výskytu kardiovaskulární příhody byly také pozorovány průměrné nárůsty přibližně o 1 mmHg vůči výchozím hodnotám systolického a diastolického krevního tlaku v porovnání s placebem. V klinické praxi s jinými přípravky obsahujícími bupropion byla hlášena hypertenze, v některých případech závažná a vyžadující akutní léčbu. Dále po uvedení přípravku na trh byly během počáteční titrační fáze léčby kombinací naltrexon/bupropion hlášeny případy hypertenzní krize.

Krevní tlak a tep se mají změřit před zahájením léčby kombinací naltrexon/bupropion a posuzovat v pravidelných intervalech v souladu s běžnou klinickou praxí. Pokud pacienti pociťují klinicky relevantní a trvalé zvýšení krevního tlaku nebo tepu v důsledku léčby kombinací naltrexon/bupropion, má být léčba přerušena.

Naltrexon/bupropion má být se zvýšenou opatrností podáván pacientům s kontrolovanou hypertenzí a nesmí být podáván pacientům s nekontrolovanou hypertenzí (viz bod 4.3).

#### Kardiovaskulární onemocnění

Nejsou k dispozici žádné klinické zkušenosti stanovující bezpečnost kombinace naltrexon/bupropion u pacientů s nedávno prodělaným infarktem myokardu, s nestabilním onemocněním srdce nebo městnavým srdečním selháním třídy NYHA III nebo IV. Naltrexon/bupropion má být s opatrností používán u pacientů s aktivním onemocněním koronárních tepen (např. probíhající anginou pectoris nebo nedávnou anamnézou infarktu myokardu) nebo s anamnézou cerebrovaskulárního onemocnění.

#### Brugadův syndrom

Bupropion může demaskovat Brugadův syndrom, vzácné dědičné onemocnění srdečního sodíkového kanálu s charakteristickými změnami na EKG (blokáda pravého Tawarova raménka a elevace ST úseku v pravostranných prekordiálních svodech), které může vést k srdeční zástavě nebo náhlé smrti. Opatrnost se doporučuje u pacientů s Brugadovým syndromem nebo s rodinnou anamnézou srdeční zástavy nebo náhlé smrti.

### Hepatotoxicita

V dokončených klinických studiích s kombinací naltrexon/bupropion, kde se denní dávky naltrexon-hydrochloridu pohybují v rozmezí od 16 mg do 48 mg, bylo hlášeno polékové poškození jater (drug-induced liver injury, DILI). Po uvedení přípravku na trh byly rovněž hlášeny případy zvýšené hladiny jaterních enzymů. Pacient s podezřením na DILI má přestat užívat kombinaci naltrexon/bupropion.

### Starší pacienti

Klinické studie s naltrexonem/bupropionem nezahrnovaly dostatečný počet subjektů ve věku 65 let a více pro stanovení, zda reagují odlišně než mladší subjekty. Starší pacienti mohou být citlivější na nežádoucí účinky naltrexonu/bupropionu na centrální nervový systém. Je známo, že se naltrexon a bupropion podstatně vylučují ledvinami, a riziko nežádoucích účinků naltrexonu/bupropionu může být vyšší u pacientů s poruchou funkce ledvin, což je stav, který je častější u starších jedinců. Z těchto důvodů se má naltrexon/bupropion používat s opatrností u pacientů nad 65 let věku a nedoporučuje se u pacientů ve věku nad 75 let.

### Porucha funkce ledvin

Naltrexon/bupropion nebyl rozsáhleji hodnocen u subjektů s renální insuficiencí. Naltrexon/bupropion je kontraindikován u pacientů s terminálním selháním ledvin. U pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin má být maximální doporučená denní dávka naltrexonu/bupropionu snížena, protože u těchto pacientů mohou být vyšší koncentrace léků, což může vést ke zvýšenému výskytu nežádoucích účinků (viz body 4.2, 4.8 a 5.2). U jednotlivců se zvýšeným rizikem poruchy funkce ledvin, zejména osob s diabetem nebo starších osob, se má před zahájením léčby kombinací naltrexon/bupropion zhodnotit odhadovaná glomerulární filtrace (eGFR).

### Porucha funkce jater

Naltrexon/bupropion nebyl rozsáhle hodnocen u subjektů s poruchou funkce jater. Naltrexon/bupropion je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater a nedoporučuje se u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (viz body 4.2, 4.3 a 5.2). U pacientů s mírnou poruchou funkce jater má být maximální doporučená denní dávka naltrexonu/bupropionu snížena, protože tito pacienti mohou mít vyšší koncentrace léků, což může vést ke zvýšení nežádoucích účinků léků (viz body 4.2 a 5.2).

### Serotoninový syndrom

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy serotoninového syndromu, potenciálně život ohrožujícího stavu, když byl naltrexon/bupropion podáván souběžně se serotonergními přípravky, např. selektivními inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a norepinefrinu (SNRI) a opioidy (např. tramadol, methadon) (viz body 4.5 a 4.8). Pokud je z klinických důvodů potřebná souběžná léčba jinými serotonergními přípravky, doporučuje se pečlivě sledovat pacienta, zejména během zahájení léčby a při zvyšování dávek.

Serotoninový syndrom může zahrnovat změny duševního stavu (např. agitovanost, halucinace, kóma), autonomní nestabilitu (např. tachykardie, labilní krevní tlak, hypertermie), neuromuskulární abnormality (např. hyperreflexie, nekoordinovanost, rigidita) a/nebo gastrointestinální symptomy (např. nauzea, zvracení, průjem). Při podezření na serotoninový syndrom je nutné zvážit vysazení léčby.

## Neuropsychiatrické příznaky a aktivace mánie

Případy aktivace mánie a hypománie byly hlášeny u pacientů s poruchami nálady, kteří byli léčeni jinými podobnými léčivými přípravky pro těžkou depresivní poruchu. Nebyla hlášena žádná aktivace mánie nebo hypománie v klinických studiích hodnotících účinky naltrexonu/bupropionu u obézních subjektů, z nichž se vyloučily subjekty užívající antidepresiva. Naltrexon/bupropion se má používat u pacientů s anamnézou mánie s opatrností.

U naltrexonu/bupropionu byly hlášeny záchvaty paniky, zejména u pacientů s psychiatrickými poruchami v anamnéze. Tyto případy se vyskytovaly většinou během počáteční titrační fáze a po změnách dávky. Naltrexon/bupropion by měl být používán s opatrností u pacientů s psychiatrickými poruchami v anamnéze.

Údaje u zvířat naznačují potenciál pro zneužívání bupropionu. Studie týkající se tendence ke zneužití u lidí a rozsáhlé klinické zkušenosti ukazují, že bupropion má nízký potenciál zneužívání.

## Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Použití kombinace naltrexon/bupropion bylo spojeno se somnolencí a epizodami ztráty vědomí, někdy způsobenými epileptickými záchvaty. Pacienti musí být poučeni, aby byli během léčby kombinací naltrexon/bupropion při řízení nebo obsluhování strojů opatrní, zvláště na začátku léčby nebo během titrační fáze. Pacienti, u kterých se vyskytnou závratě, somnolence, ztráta vědomí nebo epileptické záchvat, mají být upozorněni, aby se vyhnuli řízení motorových vozidel nebo obsluhování strojů, dokud tyto nežádoucí účinky nevyjmizí. Alternativně lze zvážit ukončení léčby (viz body 4.7 a 4.8).

## Laktóza

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

## Vzdělávací materiály

Lékaři, kteří chtějí předepisovat přípravek Mysimba, musí nejprve obdržet příslušný vzdělávací materiál a seznámit se s ním. Lékaři musí pacientovi vysvětlit a probrat s ním přínosy a rizika léčby přípravkem Mysimba v souladu se souhrnem údajů o přípravku a preskripčními pokyny (kontrolní seznam pro předepisující lékaře).

Pacienti musí být poučeni, aby u sebe neustále nosili kartu pacienta, která je součástí každého balení přípravku Mysimba.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

### Inhibitory monoaminoxidázy (IMAO)

Vzhledem k tomu, že inhibitory monoaminoxidázy A a B také posilují katecholaminergní cesty jiným mechanismem než u bupropionu, nesmí se kombinace naltrexon/bupropion použít s IMAO (viz bod 4.3).

### Opioidy

Naltrexon/bupropion je kontraindikován u pacientů v současnosti závislých na opioidech, včetně přípravků s obsahem opioidů, u pacientů léčených opioidními agonisty používanými při závislosti na opioidech (např. methadon, buprenorfín) nebo u pacientů s akutním vysazením opioidů (viz body 4.3 a 4.4). Vzhledem k antagonistickému účinku naltrexonu na opioidních receptorech nemusí být pro pacienty užívající naltrexon/bupropion léčba s opioidními přípravky, jako jsou přípravky na kašel a nachlazení, protiprůjmové přípravky a opioidní analgetika, zcela prospěšná.

### Léky metabolizované enzymy cytochromu P450 (CYP)

Bupropion je metabolizován na svůj hlavní aktivní metabolit hydroxybupropion především cytochromem P450 CYP2B6; proto existuje potenciál pro interakce při současném podávání s léčivými přípravky, které indukují nebo inhibují CYP2B6. Přestože není metabolizován izoenzymem CYP2D6, bupropion a jeho hlavní metabolit hydroxybupropion inhibují CYP2D6 dráhu a existuje možnost ovlivnění léčivých přípravků metabolizovaných CYP2D6.

### Substráty CYP2D6

V klinické studii byla kombinace naltrexon/bupropion (32 mg naltrexon-hydrochloridu / 360 mg bupropion-hydrochloridu denně) podáván současně s 50mg dávkou metoprololu (substrát CYP2D6). Naltrexon/bupropion zvýšil AUC a  $C_{max}$  metoprololu přibližně o 2násobek, resp. 4násobek, vzhledem k samotnému metoprololu. Podobné klinické lékové interakce plynoucí ze zvýšené farmakokinetické expozice substrátů CYP2D6 byly pozorovány také u bupropionu jako jednotlivého léčivého přípravku s desipraminem a venlafaxinem.

Souběžné podávání bupropionu s léky, které jsou metabolizovány izoenzymem CYP2D6, mezi které patří určitá antidepresiva (SSRI a mnoho tricyklických antidepresiv, např. desipramin, imipramin, paroxetin), antipsychotika (např. haloperidol, risperidon a thioridazin), betablokátoři (např. metoprolol) a antiarytmika typu IC (např. propafenon a flekainid), se má provádět s opatrností a má se zahájit na spodní hranici dávkového rozsahu souběžně podávaného léčivého přípravku. I když není citalopram primárně metabolizován prostřednictvím CYP2D6, v jedné studii bupropion zvyšoval  $C_{max}$  a AUC citalopramu o 30 %, resp. 40 %.

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy serotoninového syndromu, potenciálně život ohrožujícího stavu, když byl naltrexon/bupropion podáván souběžně se serotonergními přípravky, např. selektivními inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a norepinefrinu (SNRI) a opioidy (např. tramadol, methadon) (viz body 4.5 a 4.8).

Léky, které vyžadují metabolickou aktivaci prostřednictvím CYP2D6, aby byly účinné (např. tamoxifen), mohou mít sníženou účinnost, pokud se podávají souběžně s inhibitory CYP2D6, jako je bupropion. Pokud se naltrexon/bupropion přidává k léčebnému režimu pacienta, který již dostává lék metabolizovaný prostřednictvím CYP2D6, je třeba zvážit snížení dávky původního léčivého přípravku, zejména u souběžných léčivých přípravků s úzkým terapeutickým indexem. Pokud je to vhodné, je třeba zvážit možnost terapeutického lékového monitorování u léčivých přípravků s úzkým terapeutickým indexem, jako jsou tricyklická antidepresiva.

### Induktory, inhibitory a substráty CYP2B6

Bupropion se metabolizuje na hlavní účinný metabolit hydroxybupropion primárně prostřednictvím izoenzymu CYP2B6. Existuje potenciál lékové interakce mezi kombinací naltrexon/bupropion a léky, které indukují izoenzym CYP2B6 nebo jsou jeho substráty.

Vzhledem k tomu, že je bupropion rozsáhle metabolizován, doporučuje se opatrnost, pokud se naltrexon/bupropion podávají souběžně s léčivými přípravky, o nichž je známo, že indukují CYP2B6 (např. karbamazepin, fenytoin, ritonavir, efavirenz), jelikož mohou ovlivňovat klinickou účinnost kombinace naltrexon/bupropion. V sérii studií na zdravých dobrovolnících snižoval ritonavir (100 mg dvakrát denně nebo 600 mg dvakrát denně) nebo ritonavir v dávce 100 mg plus lopinavir v dávce 400 mg dvakrát denně expozici bupropionu a jeho hlavních metabolitů o 20 až 80 % způsobem závislým na dávce. Podobně efavirenz v dávce 600 mg jednou denně po dobu dvou týdnů snižoval u zdravých dobrovolníků expozici bupropionu asi o 55 %.

Souběžné podávání léčivých přípravků, které mohou inhibovat metabolismus bupropionu prostřednictvím izoenzymu CYP2B6 (např. substráty CYP2B6: cyklofosfamid, ifosfamid a inhibitory CYP2B6: orfenadrin, ticlopidin, klopidogrel), může vést ke zvýšeným plazmatickým hladinám bupropionu a nižším hladinám účinného metabolitu hydroxybupropionu. Klinické důsledky inhibice metabolismu bupropionu prostřednictvím enzymu CYP2B6 a následné změny poměru bupropionu a hydroxybupropionu jsou v současnosti neznámé, ale mohly by potenciálně vést ke snížené účinnosti kombinace naltrexonu/bupropionu.

## Substráty OCT2

Bupropion a jeho metabolity kompetitivně inhibují faktor OCT2 v bazolaterální membráně renálního tubulu, odpovědný za vylučování kreatininu, způsobem podobným substrátu OCT2, cimetidinu. Proto je mírné zvýšení kreatininu pozorované po dlouhodobé léčbě kombinací naltrexon/bupropion pravděpodobně důsledkem inhibice OCT2 a neindikuje změny clearance kreatininu. Použití kombinace naltrexon/bupropion s dalšími substráty OCT2 (např. metformin) v klinických studiích neindikovalo potřebu upravit dávky nebo další opatření.

## Jiné interakce

Přesto, že klinické údaje neidentifikují farmakokinetické interakce mezi bupropionem a alkoholem, byly vzácně hlášeny nežádoucí neuropsychiatrické účinky nebo pokles tolerance alkoholu u pacientů konzumujících alkohol v průběhu léčby bupropionem. Nejsou známy žádné farmakokinetické interakce mezi naltrexonem a alkoholem. V průběhu léčby kombinací naltrexon/bupropion má být minimalizována nebo zcela zamezena konzumace alkoholu.

Je třeba zvýšené opatrnosti při předepisování kombinace naltrexon/bupropion u pacientů s predispozičními faktory, které mohou zvýšit riziko záchvatů, zahrnujících:

- vzhledem k tomu, že léčba kombinací naltrexon/bupropion může mít za následek snížení hladiny glukózy u pacientů s diabetem, má se dávka inzulínu anebo perorálních antidiabetických léčivých přípravků posoudit, aby se minimalizovalo riziko hypoglykémie, která může predisponovat pacienty k záchvatu
- současné podávání léčivých přípravků, které mohou snižovat práh pro vznik záchvatu a které zahrnují antipsychotika, antidepresiva, antimalarika, tramadol, theofylin, systémové steroidy, chinolony a sedativní antihistaminika

Naltrexon/bupropion je kontraindikován u pacientů, kteří užívají souběžnou léčbu inhibitory monoaminooxidázy, bupropionem nebo naltrexonem, u pacientů podstupujících akutní vysazení užívání alkoholu, opioidů nebo benzodiazepinů, u pacientů v současnosti závislých na opioidech (viz bod 4.3).

Podávání kombinace naltrexon/bupropion u pacientů léčených buď levodopou nebo amantadinem má být prováděno s opatrností. Omezené klinické údaje naznačují vyšší výskyt nežádoucích účinků (např. nauzea, zvracení a neuropsychiatrické nežádoucí účinky – viz bod 4.8) u pacientů užívajících bupropion současně jak s levodopou, tak s amantadinem.

Podávání kombinace naltrexon/bupropion s inhibitory nebo induktory UGT 1A2 a 2B7 má být prováděno s opatrností, protože mohou ovlivnit expozici naltrexonu.

Společné podání naltrexonu/bupropionu s digoxinem může snížit hladiny digoxinu v plazmě. Sledujte hladiny digoxinu v plazmě u pacientů léčených souběžně naltrexonem/bupropionem a digoxinem. Lékaři si mají být vědomi, že hladiny digoxinu se mohou při vysazení naltrexonu/bupropionu zvýšit a pacient má být sledován pro možnou toxicitu digoxinu.

Naltrexon/bupropion nebyl hodnocen v kombinaci s alfa-adrenergními blokátory nebo klonidinem.

Vzhledem k tomu, že je bupropion extenzivně metabolizován, je zapotřebí opatrnosti při podávání kombinace naltrexon/bupropion společně s léčivými přípravky, o nichž je známo, že inhibují metabolismus (např. valproát), protože mohou mít vliv na jeho klinickou účinnost a bezpečnost.

Naltrexon/bupropion se má užívat s jídlem, protože je známo, že hodnoty plazmatické koncentrace naltrexonu a bupropionu se s jídlem zvyšují a údaje o bezpečnosti a účinnosti z klinických studií jsou založeny na dávkování s jídlem.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

## Těhotenství

Nejsou k dispozici žádné nebo omezené údaje o podávání kombinace naltrexon/bupropion u těhotných žen. Kombinace nebyla testována ve studiích reprodukční toxicity. Studie s naltrexonem na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3); studie s bupropionem na zvířatech nevykazují žádné jasné důkazy o reprodukčním poškození. Potenciální riziko pro člověka není známo.

Naltrexon/bupropion nemá být užíván během těhotenství nebo u žen, které se v současnosti pokoušejí otěhotnět.

## Kojení

Naltrexon, bupropion a jejich metabolity jsou vylučovány do mateřského mléka.

Vzhledem k tomu, že jsou k dispozici omezené informace o systémové expozici naltrexonu a bupropionu u kojených kojenců a novorozenců, riziko u novorozenců a kojenců nelze vyloučit. Naltrexon/bupropion nemá být používán během kojení.

## Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se fertility při kombinovaném použití naltrexonu a bupropionu. Ve studiích reprodukční toxicity bupropionu nebyl pozorován žádný vliv na fertilitu. Naltrexon podávaný perorálně potkanům způsobil významný nárůst falešné březosti a snížení počtu gravidit při dávce naltrexonu asi 30krát vyšší, než je dávka přítomná v kombinaci naltrexon/bupropion. Význam těchto pozorování pro lidskou fertilitu není znám (viz bod 5.3).

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Naltrexon/bupropion má vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Při řízení dopravních prostředků nebo obsluze strojů je třeba brát v úvahu, že se během léčby mohou objevit závratě, somnolence, ztráta vědomí a epileptický záchvat.

Pacienti mají být poučeni o řízení a obsluhování nebezpečných strojů v případě, že kombinace naltrexon/bupropion může ovlivnit jejich schopnost provádět takové činnosti (viz body 4.4 a 4.8).

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### Souhrn bezpečnostního profilu

V klinických studiích přerušilo léčbu v důsledku nežádoucího účinku 23,8 % subjektů užívajících naltrexon/bupropion a 11,9 % subjektů užívajících placebo. Nejčastějšími nežádoucími účinky kombinace naltrexon/bupropion jsou nauzea (velmi časté), zácpa (velmi časté), zvracení (velmi časté), závratě (časté) a sucho v ústech (časté). Nejčastějšími nežádoucími účinky, které vedly k přerušení léčby kombinací naltrexon/bupropion, byly nauzea (velmi časté), bolest hlavy (velmi časté), závratě (časté) a zvracení (velmi časté).

#### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Bezpečnostní profil kombinace naltrexon/bupropion (NB) sumarizovaný v tabulce 1 níže je založen na klinických studiích provedených s fixní kombinací (nežádoucí účinky s četností nejméně 0,1 % a dvakrát větší než u placebo) a/nebo zdrojích z poregistračních údajů. Seznam pojmů v tabulce 2 poskytuje také informace o nežádoucích účincích jednotlivých složek naltrexonu (N) a bupropionu (B) uvedených v jejich příslušných schválených souhrnech údajů o přípravku (SmPC) pro různé indikace.

Frekvence nežádoucích účinků je hodnocena dle následujících pravidel: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

**Tabulka 1. Nežádoucí účinky hlášené u subjektů, které dostávaly naltrexon/bupropion jako fixní kombinaci**

Třídy orgánových systémů	Výskyt	Nežádoucí účinek
Poruchy krve a lymfatického systému	Vzácné	Snížení hematokritu Snížený počet lymfocytů
	Není známo	Lymfadenopatie
Poruchy imunitního systému	Méně časté	Hypersensitivita Kopřivka
	Vzácné	Angioedém
Poruchy metabolismu a výživy	Vzácné	Dehydratace
Psychiatrické poruchy	Časté	Anxieta Insomnie
	Méně časté	Abnormální sny Agitovanost Výkyvy nálady Nervozita Tenze Disociace (pocit odloučení od reality, nebo sebe sama)
	Vzácné	Halucinace
	Není známo	Záchvaty paniky
	Není známo	Afektivní poruchy Agresivita Stav zmatenosti Bludy Deprese Dezorientace Poruchy pozornosti Hostilita Ztráta libida Noční můry Paranoia Psychotická porucha Sebevražedné představy* Pokus o sebevraždu Sebevražedné chování
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Bolest hlavy
	Časté	Závratě Třes Dysgeusie Letargie Somnolence
	Méně časté	Intenční třes Porucha rovnováhy Amnézie
	Vzácné	Ztráta vědomí Parestesie Presynkopa Epileptický záchvat** Synkopa
	Není známo	Dystonie Porucha paměti

		Parkinsonismus Neklid Serotoninový syndrom****
Poruchy oka	Není známo	Podráždění oka Bolest oka nebo astenopie Otok oka Zvýšené slzení Fotofobie Rozmazané vidění
Poruchy ucha a labyrintu	Časté	Tinnitus Vertigo
	Méně časté	Kinetóza
	Není známo	Ušní diskomfort Bolest ucha
Srdeční poruchy	Časté	Palpitace Zvýšená srdeční frekvence
	Méně časté	Tachykardie
Cévní poruchy	Časté	Návaly horka Hypertenze***** Zvýšení krevního tlaku
	Není známé	Fluktuace krevního tlaku
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Není známé	Kašel Dysfonie Dušnost Nosní kongesce Nosní diskomfort Orofaryngeální bolest Rýma Poruchy dutin Kýchání Zívání
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Nauzea Zácpa Zvracení
	Časté	Sucho v ústech Bolest horní části břicha Bolest břicha
	Méně časté	Abdominální diskomfort Dyspepsie Říhání
	Vzácné	Hematochezie Hernie Otok rtů Bolest dolní části břicha Zubní kaz*** Bolest zubů***
	Není známé	Průjem Flatulence Hemoroidy Vřed
Poruchy jater a žlučových cest	Méně časté	Cholecystitida Zvýšení ALT Zvýšení AST Zvýšené jaterní enzymy
	Vzácné	Léky vyvolané poškození jater
	Není známé	Hepatitida

Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté	Hyperhidróza Pruritus Alopecie Vyrážka
	Není známé	Akné Erythema multiforme a Stevensův-Johnsonův syndrom Kožní lupus erythematoses Zhoršení syndromu systémového lupusu erythematoses Akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Vzácné	Bolest čelisti
	Není známé	Artralgie Bolest třísel Myalgie Rhabdomyolýza
Poruchy ledvin a močových cest	Méně časté	Zvýšený kreatinin v krvi
	Vzácné	Nucení na močení
	Není známé	Dysurie Polakisurie Časté močení anebo retence
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Méně časté	Erektální dysfunkce
	Vzácné	Nepravidelná menstruace Vaginální krvácení Vulvovaginální suchost
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Únava Pocit nervozity Podrážděnost
	Méně časté	Astenie Abnormální pocit Pocit horka Zvýšení chuti k jídlu Žízeň
	Vzácné	Bolest na hrudi Chladná akra končetin Pyrexie
	Není známé	Zimnice Zvýšení energie

\* Během léčby NB byly hlášeny případy sebevražedných myšlenek a sebevražedného chování (viz bod 4.4).

\*\* Výskyt epileptických záchvatů je přibližně 0,1 % (1/1000). Nejčastějším typem záchvatů jsou generalizované tonicko-klonické záchvaty, typ záchvatu, který může vést v některých případech v postiktální zmatenost nebo poruchy paměti (viz bod 4.4).

\*\*\* Bolest zubů a zubní kaz a současně nesplnění kritérií pro zařazení v této tabulce jsou uvedeny na základě podskupiny subjektů léčených NB, kteří trpěli suchostí úst, a u nichž byla oproti placebo pozorována vyšší incidence bolesti zubů a zubního kazu.

\*\*\*\* Serotoninový syndrom se může objevit následkem interakce mezi bupropionem a serotonergním přípravkem (např. selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) nebo inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a norepinefrinu (SNRI) a opioidy (viz body 4.4 a 4.5)).

\*\*\*\*\* Po uvedení přípravku na trh byly během počáteční titrační fáze hlášeny případy hypertenzní krize.

Vzhledem k tomu, že NB je fixní kombinace dvou účinných látek, kromě pojmů uvedených v tabulce 1 se mohou vyskytnout další nežádoucí účinky pozorované u jedné z účinných látek. Další nežádoucí účinky, které se vyskytují u jedné z jednotlivých složek (bupropion nebo naltrexon), jsou-li použity pro jiné indikace než obezitu, jsou shrnuty v tabulce 2.

## Tabulka 2. Nežádoucí účinky jednotlivých složek naltrexonu a bupropionu identifikovaných v

**příslušných schválených souhrnech údajů o přípravcích (SmPC).**

<b>Třídy orgánových systémů</b>	<b>Frekvence</b>	<b>Nežádoucí účinek</b>
Infekce a infestace	Méně časté	Orální herpes (N) Tinea pedis (N)
Poruchy krve a lymfatického systému	Méně časté	Idiopatická trombocytopenická purpura (N)
Poruchy imunitního systému	Velmi vzácné	Závažnější hypersenzitivní reakce včetně angioedému, dyspnoe/bronchospasmu a anafylaktického šoku. Artralgie, myalgie a horečka byly také hlášeny v souvislosti s vyrážkou a dalšími příznaky naznačujícími opožděnou přecitlivělost. Tyto příznaky se mohou podobat sérové nemoci. (B)
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Snížená chuť k jídlu (N)
	Méně časté	Anorexie (B) Poruchy krevní glukózy (B)
Psychiatrické poruchy	Časté	Poruchy koncentrace (B)
	Méně časté	Bludy (B) Depersonalizace (B) Porucha libida (N) Paranoidní myšlenky (B)
Poruchy nervového systému	Méně časté	Ataxie (B) Nekoordinovanost (B)
Poruchy oka	Méně časté	Porucha zraku (B)
Srdeční poruchy	Časté	Změny na elektrokardiogramu (N)
Cévní poruchy	Méně časté	Posturální hypotenze (B) Vazodilatace (B)
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Méně časté	Zvýšené vylučování hlenu (N)
Gastrointestinální poruchy	Časté	Poruchy chuti (B)
Poruchy jater a žlučových cest	Méně časté	Zvýšený sérový bilirubin (N) Žloutenka (B)
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Méně časté	Exacerbace psoriázy (B) Seborea (N)
	Není známo	Toxická epidermální nekrolýza (B) Léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (B)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Méně časté	Fascikulace (B)
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Časté	Opožděná ejakulace (N)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Méně časté	Zvýšení tělesné hmotnosti (N)

Popis vybraných nežádoucích účinků*Epileptické záchvaty*

Výskyt záchvatů u naltrexonu/bupropionu v průběhu klinického programu byl 0,06 % (2 ze 3 239 subjektů). Ve skupině subjektů léčených kombinací naltrexon/bupropion došlo ke dvěma případům záchvatů, které byly oba považovány za závažné a vedly k přerušení léčby (viz bod 4.4). Nebyly zjištěny žádné případy záchvatů ve skupině s placebem.

*Gastrointestinální nežádoucí účinky*

Převážná většina subjektů léčených kombinací naltrexon/bupropion, u kterých došlo k nauzei, ji zaznamenala do 4 týdnů od zahájení léčby. Nežádoucí účinky většinou samy ustoupily. Většina

nežádoucích účinků ustoupila během 4 týdnů a téměř všechny během 24 týdnů. Podobně většina případů zácpy u subjektů léčených kombinací naltrexon/bupropion byla zaznamenána v průběhu fáze zvyšování dávky. Doba do vymizení příznaků zácpy byla podobná u subjektů léčených kombinací naltrexon/bupropion a u subjektů užívajících placebo. Přibližně polovina subjektů léčených kombinací naltrexon/bupropion, u kterých došlo ke zvracení, poprvé zaznamenala příhodu během fáze zvyšování dávky. Doba do vymizení zvracení byla zpravidla rychlá (do jednoho týdne) a téměř všechny příznaky vymizely během 4 týdnů. Incidence těchto častých nežádoucích účinků u kombinace naltrexon/bupropion versus placebo byla následující: nauzea (31,8 % vs. 6,7 %), zácpa (18,1 % vs. 7,2 %) a zvracení (9,9 % vs. 2,9 %). Incidence těžké nauzey, těžké zácpy a těžkého zvracení byla nízká, ale byla vyšší u subjektů léčených kombinací naltrexon/bupropion v porovnání se subjekty léčenými placebem (těžká nauzea: naltrexon/bupropion (1,9 %), placebo (< 0,1 %); těžká zácpa: naltrexon/bupropion (0,6 %), placebo (0,1 %); těžké zvracení: naltrexon/bupropion (0,7 %), placebo (0,3 %)). Žádné případy nauzey, zácpy nebo zvracení nebyly považovány za závažné.

#### Jiné časté nežádoucí účinky

Většina subjektů léčených kombinací naltrexon/bupropion, která udávala závratě, bolest hlavy, nespavost nebo sucho v ústech, hlásila poprvé tyto příznaky během fáze zvyšování dávky. Sucho v ústech může být spojeno s bolestí zubů a zubním kazem. U podskupiny pacientů s výskytem sucha v ústech byl vyšší výskyt bolesti zubů a zubního kazu pozorován u subjektů léčených kombinací naltrexon/bupropion v porovnání se subjekty léčenými placebem. Incidence těžké bolesti hlavy, těžkých závratí a těžké nespavosti byla nízká, ale byla vyšší u subjektů léčených kombinací naltrexon/bupropion ve srovnání se subjekty léčenými placebem (těžká bolest hlavy: naltrexon/bupropion (1,1 %), placebo (0,3 %); těžké závratě: naltrexon/bupropion (0,6 %), placebo (0,2 %); těžká nespavost: naltrexon/bupropion (0,4 %), placebo < 0,1 %)). Žádné případy závratě, sucha v ústech, bolesti hlavy nebo nespavosti u subjektů léčených kombinací naltrexon/bupropion nebyly považovány za závažné.

#### Starší pacienti

Starší pacienti mohou být citlivější na některé nežádoucí účinky kombinace naltrexon/bupropion na centrální nervový systém (především závratě a třes). Existuje zvýšený výskyt gastrointestinálních poruch u vyšších věkových kategorií. Časté nežádoucí účinky vedoucí k ukončení léčby u starších pacientů byly nauzea, zvracení, závratě, zácpa.

#### Diabetes 2. typu

U pacientů s diabetem 2. typu léčených kombinací naltrexon/bupropion byl prokázán vyšší výskyt gastrointestinálních nežádoucích účinků, především nauzey, zvracení a průjem než u osob bez diabetu. Pacienti s diabetem 2. typu mohou být náchylnější na tyto nežádoucí účinky v důsledku souběžného podávání léčivého přípravku (např. metformin) nebo mohou mít větší pravděpodobnost výskytu nějaké základní gastrointestinální poruchy (např. gastroparézy) predisponující ke gastrointestinálním příznakům.

#### Porucha funkce ledvin

Pacienti se středně těžkou poruchou funkce ledvin měli vyšší výskyt nežádoucích účinků z gastrointestinálního a centrálního nervového systému, a proto měli tito pacienti obvykle nižší snášenlivost kombinace naltrexon/bupropion v celkové denní dávce 32 mg naltrexon-hydrochloridu / 360 mg bupropion-hydrochloridu. Předpokládá se, že je to způsobeno vyššími koncentracemi aktivních metabolitů v plazmě. Tyto druhy účinků z hlediska snášenlivosti byly podobné nežádoucím účinkům pozorovaným u pacientů s normální funkcí ledvin (viz body 4.2, 4.4 a 5.2).

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře [sukl.gov.cz/nezadouciucinky](http://sukl.gov.cz/nezadouciucinky)

### **případně na adresu:**

Státní ústav pro kontrolu léčiv  
Šrobárova 49/48  
100 00 Praha 10  
e-mail: [farmakovigilance@sukl.gov.cz](mailto:farmakovigilance@sukl.gov.cz)

## **4.9 Předávkování**

### Zkušenosti s předávkováním u člověka

Neexistují žádné klinické zkušenosti s předávkováním při kombinovaném použití bupropionu a naltrexonu. Maximální denní dávka při kombinovaném použití bupropionu a naltrexonu podávaná v klinických studiích obsahovala 50 mg naltrexon-hydrochloridu a 400 mg bupropion-hydrochloridu. Nejzávažnější klinické důsledky předávkování při kombinovaném použití bupropionu a naltrexonu pravděpodobně souvisí s bupropionem.

#### *Bupropion*

Bylo hlášeno akutní požití dávek přesahující 10násobek maximální terapeutické dávky bupropionu (odpovídá přibližně více než 8násobku doporučené denní dávky kombinace naltrexon/bupropion). Záchvaty byly hlášeny přibližně u třetiny z těchto případů předávkování. Další závažné účinky hlášené při předávkování samotným bupropionem zahrnovaly halucinace, ztrátu vědomí, sinusovou tachykardii a změny EKG, jako jsou poruchy vedení (včetně prodloužení QRS) nebo arytmie. Horečka, svalová ztuhlost, rhabdomyolýza, hypotenze, stupor, koma a respirační selhání byly hlášeny hlavně v případech, kdy byl bupropion součástí předávkování více léky.

Přestože se většina subjektů zotavila bez následků, úmrtí spojená s předávkováním samotným bupropionem byla hlášena u subjektů, které požíly velké dávky léku. Rovněž byl hlášen serotoninový syndrom.

#### *Naltrexon*

U člověka existují pouze omezené zkušenosti s předávkováním samotným naltrexonem. V jedné studii dostávaly subjekty 800 mg naltrexon-hydrochloridu denně (odpovídá 25násobku doporučené denní dávky kombinace naltrexon/bupropion) po dobu jednoho týdne bez známky toxicity.

### Léčba předávkování

Měly by se adekvátně zajistit dýchací cesty, okysličování a ventilace. Měl by se monitorovat srdeční rytmus a vitální funkce. Také se prvních 48 hodin po požití doporučuje monitorování EEG. Dále se doporučují všeobecná podpůrná a symptomatická opatření. Nedoporučuje se vyvolání zvracení.

Mělo by se podávat živočišné uhlí. Nejsou žádné zkušenosti s používáním forsírované diurézy, dialýzy, hemoperfuze nebo výměnné transfuze při léčbě předávkování při kombinovaném požití bupropionu a naltrexonu. Žádná specifická antidota při kombinovaném požití bupropionu a naltrexonu nejsou známa.

Z důvodu rizika vzniku záchvatů v závislosti na dávce bupropionu by se při podezření na předávkování kombinací naltrexon/bupropion měla zvážit hospitalizace. Na základě studií na zvířatech se doporučuje léčba záchvatů intravenózním podáním benzodiazepinů a, podle vhodnosti, jinými podpůrnými opatřeními.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva k terapii obezity, kromě dietetik, centrálně působící léčiva k terapii obezity, ATC kód: A08AA62

## Mechanismus účinku a farmakodynamické účinky

Přesné neurochemické účinky kombinace naltrexon/bupropion potlačující chuť k jídlu nebyly zcela objasněny. Léčivý přípravek má dvě složky: naltrexon,  $\mu$ -opioidní antagonist, a bupropion, slabý inhibitor neuronálního zpětného vychytávání norepinefrinu a dopaminu. Tyto složky ovlivňují dvě hlavní oblasti mozku, konkrétně nucleus arcuatus hypotalamu a dopaminergní mezolimbický systém odměny.

Bupropion stimuluje v nucleus arcuatus hypotalamu neurony pro-opiomelanokortinu (POMC), které uvolňují hormon stimulační alfa melanocyty ( $\alpha$ -MSH), který se váže a stimuluje receptory melanokortinu 4 (MC4 R). Pokud se uvolní  $\alpha$ -MSH, neurony POMC zároveň uvolňují  $\beta$ -endorfin, endogenního agonistu  $\mu$ -opioidních receptorů. Vazba  $\beta$ -endorfinu na  $\mu$ -opioidní receptory v neuronech POMC zprostředkovává negativní zpětnovazební smyčku k neuronům POMC, což vede k poklesu uvolňování  $\alpha$ -MSH. Blokování této inhibiční zpětnovazební smyčky naltrexonem je navrženo k usnadnění silnější a déle trvající aktivace neuronů POMC a tím zvýšení účinků bupropionu na energetickou rovnováhu. Předklinické údaje naznačují, že naltrexon a bupropion mohou mít při souběžném podání v této oblasti více než aditivní účinky na snížení příjmu potravy.

## Klinická účinnost a bezpečnost

Účinky kombinace naltrexon/bupropion na pokles hmotnosti, udržování hmotnosti, obvod pasu, stavbu těla, na markery kardiovaskulárních a metabolických parametrů, souvisejících s obezitou, a pacientem hlášená hodnocení byly zkoumány ve dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii obezity fáze 2 a fáze 3 (rozmezí BMI 27 – 45 kg/m<sup>2</sup>), s délkou studie 16 až 56 týdnů, randomizované do skupin s naltrexon-hydrochloridem (16 až 50 mg/den) anebo bupropion-hydrochloridem (300 až 400 mg/den) nebo s placebem.

### *Účinek na pokles hmotnosti a udržování hmotnosti*

Byly provedeny čtyři multicentrické, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studie obezity fáze 3 (NB-301, NB-302, NB-303 a NB-304) za účelem vyhodnocení účinku kombinace naltrexon/bupropion ve spojení s úpravou životního stylu u 4536 subjektů randomizovaných do skupiny s kombinací naltrexon/bupropion nebo s placebem. Léčba byla zahájena obdobím zvyšování dávky. Tři z těchto studií (NB-301, NB-302 a NB-304) měly primární cílový parametr v 56 týdnech a jedna studie (NB-303) měla primární cílový parametr v 28 týdnech, ale s pokračováním do 56. týdne. Studie NB-301, NB-303 a NB-304 zahrnovaly pravidelné pokyny z hodnotících centrem pro snížení příjmu kalorií a zvýšení fyzické aktivity, zatímco studie NB-302 zahrnovala intenzivní program behaviorální modifikace, skládající se z 28 skupinových poradenských sezení v průběhu 56 týdnů, předepsané přísné diety a cvičebního režimu. Hodnocené subjekty ze studie NB-304 s diabetem 2. typu nedosáhly cílové glykemické hodnoty HbA<sub>1c</sub> < 7 % (53 mmol/mol) s perorálními antidiabetickými léky nebo samotnou dietou a cvičením. Studie NB-303 zahrnovala opakovanou randomizaci zaslepeným způsobem a přidání vyšší dávky naltrexonu (naltrexon-hydrochlorid 48 mg/bupropion-hydrochlorid 360 mg) v týdnu 28 u poloviny kohorty subjektů v rameni s účinnou léčbou, které nereagovaly adekvátně na léčbu a následně byl primární cílový parametr srovnávací změnu hmotnosti při 32 mg naltrexon-hydrochloridu / 360 mg bupropion-hydrochloridu proti placebo hodnocen v týdnu 28.

Z celkové populace 4536 subjektů ve studii fáze 3 s kombinací naltrexon/bupropion mělo při vstupu do studie 25 % hypertenzi, 33 % hladinu glukózy v krvi nalačno  $\geq$  100 mg/dl (5,6 mmol/l), 54 % dyslipidemii a 11 % diabetes 2. typu.

V kombinovaných studiích fáze 3 byl průměrný věk 46 let, 83 % tvořily ženy, z toho 77 % byly bělošky, 18 % byly černošky a 5 % bylo jiné rasy. Výchozí střední hodnota BMI byla 36 kg/m<sup>2</sup> a střední obvod pasu byl 110 cm. Dva ko-primární cílové parametry byly procentuální změna od výchozí tělesné hmotnosti a podíl subjektů, které dosáhly  $\geq$  5% celkové snížení tělesné hmotnosti. Souhrny údajů pro střední změnu tělesné hmotnosti odrážejí populaci k léčbě (Intent-to-Treat, ITT), definované jako subjekty, kteří byli randomizováni, měli výchozí měření tělesné hmotnosti a měli

alespoň jedno měření tělesné hmotnosti po výchozím stavu během definované léčebné fáze, s použitím analýzy posledního provedeného sledování (LOCF) a také analýzu subjektů, které studii dokončily. Souhrnné údaje o podílu subjektů, které dosáhly  $\geq 5\%$  nebo  $\geq 10\%$  snížení tělesné hmotnosti, využívají analýzy základního provedeného sledování (BOCF) všech randomizovaných subjektů. Celkové dodržování bylo podobné mezi studiemi i mezi léčebnými skupinami. Stupeň dodržování léčby pro integrované studie fáze 3 byl: 67 % pro NB proti 74 % pro placebo v 16. týdnu, 63 % pro NB proti 65 % pro placebo ve 26. týdnu a 55 % pro NB proti 55 % pro placebo v 52. týdnu.

Jak ukazuje tabulka 2, subjekty ve studii NB-301 užívající kombinaci naltrexon/bupropion měly střední procentuální pokles tělesné hmotnosti -5,4 %, zatímco subjekty s placebem -1,3 %. Úbytek hmotnosti alespoň 5 % z počáteční tělesné hmotnosti byl pozorován častěji u subjektů léčených kombinací naltrexon/bupropion (31 %) ve srovnání s placebem (12 %) (tabulka 3). Zřetelnější úbytek hmotnosti byl pozorován v kohortě subjektů, které dokončily 56 týdnů léčby kombinací naltrexon/bupropion (-8,1 %), ve srovnání s placebem (1,8 %). Srovnatelné výsledky byly zaznamenány ve studii NB-303, která měla podobný design. Významná ztráta hmotnosti byla zaznamenána u subjektů léčených kombinací naltrexon/bupropion ve srovnání s placebem v primárním cílovém parametru ve 28. týdnu a tato byla zachována do 56. týdne od výchozího stavu (tabulka 3).

Naltrexon/bupropion byl ve studii NB-302 také hodnocen v kombinaci s intenzivním programem behaviorální modifikace. Odpovídajícím způsobem zde byl větší průměrný úbytek hmotnosti od výchozí hodnoty při léčbě kombinací naltrexon/bupropion (-8,1 %) ve srovnání se studií NB-301 (-5,4 %) v 56. týdnu a pro placebo (-4,9 %) ve srovnání se studií NB-301 (-1,3 %).

Tyto léčebné účinky pozorované u obézních subjektů a u subjektů s nadváhou s diabetes mellitus 2. typu (studie NB-304) byly poněkud méně zřetelné než ty, které byly pozorovány v jiných studiích fáze 3. Léčba kombinací naltrexon/bupropion (-3,7 %) byla podstatně účinnější ( $p < 0,001$ ) než léčba placebem (1,7 %) v této populaci.

**Tabulka 3. Průměrná ztráta tělesné hmotnosti (změna v %) od výchozího stavu do 56. týdne ve studii NB-301, NB-302 a NB-304 fáze 3 s kombinací naltrexon/bupropion a ve studii NB-303 fáze 3 od výchozího stavu do 28. týdne**

	Údaje v 56. týdnu						Údaje v 28. týdnu	
	NB-301		NB-302		NB-304		NB-303	
	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO
<b>Analýza subjektů s cílem léčit (ITT) <sup>+</sup></b>								
n	538	536	565	196	321	166	943	474
Výchozí stav (kg)	99,8	99,5	100,3	101,8	104,2	105,3	100,4	99,4
Procentuální odchylka střední hodnoty nejmenších čtverců (95% IS) od výchozí úrovně	-5,4* (-6,0; -4,8)	-1,3 (-1,9; 0,7)	-8,1* (-8,8; -7,4)	-4,9 (-6,1; -3,7)	-3,7* (-4,3; -3,1)	-1,7 (-2,5; 0,9)	-5,7* (-6,1; -5,3)	-1,9 (-2,4; -1,4)
<b>Analýza subjektů, které studii dokončily <sup>++</sup></b>								
n	296	290	301	106	175	100	619	319
Výchozí stav (kg)	99,8	99,2	101,2	100,4	107,0	105,1	101,2	99,0
Procentuální odchylka střední hodnoty nejmenších čtverců (95% IS) od výchozí úrovně	-8,1 (-9,0; -7,2)	-1,8 (-2,7; 0,9)	-11,5 (-12,6; -10,4)	-7,3 (-9,0; -5,6)	-5,9 (-6,8; -5,0)	-2,2 (-3,4; 1,0)	-7,8 (-8,3; -7,3)	-2,4 (-3,0; -1,8)

IS, interval spolehlivosti, LS, nejmenší čtverce

95% interval spolehlivosti vypočtený jako průměr LS  $\pm 1,96$  x standardní chyba.

+ Subjekty, které byly randomizovány, měly výchozí měření tělesné hmotnosti a měly alespoň jedno měření tělesné hmotnosti po výchozím stavu během definované léčebné fáze. Výsledky jsou založeny na základě analýzy posledního provedeného sledování (last-observation-carried-forward, LOCF).

++ Subjekty, které mají výchozí a následné měření tělesné hmotnosti a dokončily 56 týdnů (studie NB-301, NB-302 a NB-304) nebo 28 týdnů (NB-303) léčby.

\* Rozdíl od placebo,  $p < 0,001$

Studie NB-301, NB-302 a NB-303 byly provedeny u subjektů, které byly obézní nebo měly nadváhu nebo byly obézní s komorbiditami. Studie NB-302 měla intenzivnější behaviorální modifikační program, zatímco primární koncový parametr studie NB-303 byl v týdnu 28, aby byla umožněna opakovaná randomizace na odlišné dávky v pozdější části studie. Studie NB-304 byla provedena u subjektů, které měly nadváhu nebo byly obézní a měly diabetes mellitus 2. typu.

Procentuální podíl subjektů s  $\geq 5\%$  nebo  $\geq 10\%$  ztrátou tělesné hmotnosti od výchozího stavu byl vyšší u kombinace naltrexon/bupropion ve srovnání s placebem ve všech čtyřech studiích obezity fáze 3 (tabulka 4).

**Tabulka 4. Procento (%) subjektů s  $\geq 5\%$  a  $\geq 10\%$  ztrátou tělesné hmotnosti od začátku do 56. týdne ve studii NB-301, NB-302 a NB-304 fáze 3 a ve studii NB-303 fáze 3 od začátku do 28. týdne**

	Údaje v 56. týdnu						Údaje v 28. týdnu	
	NB-301		NB-302		NB-304		NB-303	
	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO
<b>Randomizovaná populace<sup>+</sup></b>								
n	583	581	591	202	335	170	1001	495
$\geq 5\%$ ztráta tělesné hmotnosti	31*	12	46**	34	28*	14	42*	14
$\geq 10\%$ ztráta tělesné hmotnosti	17*	5	30*	17	13**	5	22*	6
<b>Subjekty, které dokončily<sup>++</sup></b>								
n	296	290	301	106	175	100	619	319
$\geq 5\%$ ztráta tělesné hmotnosti	62	23	80	60	53	24	69	22
$\geq 10\%$ ztráta tělesné hmotnosti	34	11	55	30	26	8	36	9

<sup>+</sup> Se základním provedeným sledováním (BOCF)

<sup>++</sup> Subjekty, které mají výchozí a následné měření tělesné hmotnosti a dokončily 56 týdnů (studie NB-301, NB-302 a NB-304) nebo 28 týdnů (NB-303) léčby.

\* Rozdíl od placeba,  $p < 0,001$

\*\* Rozdíl od placeba,  $p < 0,01$

Studie NB-301, NB-302 a NB-303 byly provedeny u subjektů, které byly obézní nebo měly nadváhu nebo byly obézní s komorbiditami. Studie NB-302 měla intenzivnější behaviorální modifikační program, zatímco primární koncový bod studie NB-303 byl v týdnu 28, aby byla umožněna opakovaná randomizace na odlišné dávky v pozdější části studie. Studie NB-304 byla provedena u subjektů, které měly nadváhu nebo byly obézní a měly diabetes mellitus 2. typu.

Ze subjektů s údaji z 16. týdne zahrnutých do čtyř klinických studií fáze 3 ztratilo 50,8 % těch, které byly randomizovány pro příjem kombinace naltrexon/bupropion,  $\geq 5\%$  své počáteční tělesné hmotnosti ve srovnání s 19,3 % subjektů, které byly léčeny placebem (respondéři 16. týdne). V jednom roce byl průměrný úbytek tělesné hmotnosti (použití metody LOCF) mezi těmito respondéry 16. týdne, kteří dostávali kombinaci naltrexon/bupropion, 11,3 %, z nichž u 55 % došlo ke ztrátě tělesné hmotnosti  $\geq 10\%$ . Kromě toho respondéři 16. týdne, kteří dostávali kombinaci naltrexon/bupropion, měli vysoký stupeň retence s 87% mírou dokončení 1 roku léčby. Prahová hodnota úbytku hmotnosti  $\geq 5\%$  v 16. týdnu měla 86,4% pozitivní prediktivní hodnotu a 84,8% negativní prediktivní hodnotu pro stanovení, zda by subjekt léčený kombinací naltrexon/bupropion mohl dosáhnout alespoň 5% úbytku hmotnosti v 56. týdnu. U pacientů, kteří nesplnili kritérium včasné odezvy, nebylo zjištěno, že by měli zvýšenou tolerabilitu nebo bezpečnostní problémy ve srovnání s pacienty, kteří měli příznivou včasnou reakci.

#### *Účinek na kardiovaskulární a metabolické parametry*

U subjektů léčených kombinací naltrexon/bupropion bylo pozorováno zlepšení u obvodu pasu (včetně subjektů s diabetem 2. typu), triglyceridů, HDL-C a poměru LDL-C/HDL-C v porovnání s placebem, a to ve všech studiích fáze 3 (tabulka 4). Zlepšení triglyceridů, HDL-C a poměru LDL-C/HDL-C bylo pozorováno u subjektů léčených kombinací naltrexon/bupropion, u nichž byla diagnostikována na začátku dyslipidemie bez ohledu na léčbu dyslipidemie. Změny středního krevního tlaku jsou popsány v bodě 4.4. Kromě toho byl u subjektů, které neměly diabetes 2. typu, snížen inzulin nalačno a HOMA-IR, což je měřítko inzulinové resistance, u subjektů užívajících naltrexon/bupropion.

### Účinky na kontrolu glykémie u obézních subjektů s diabetem 2. typu

Po 56 týdnech léčby u subjektů s diabetem 2. typu (NB-304) vykazoval naltrexon/bupropion zlepšení parametrů kontroly glykémie v porovnání s placebem (tabulka 4). Výraznější zlepšení HbA1c ve srovnání s placebem bylo pozorováno při prvním měření po výchozím měření (16. týden,  $p < 0,001$ ). Střední změna HbA1c od výchozí hodnoty v 56. týdnu byla -0,63 % u subjektů léčených kombinací naltrexon/bupropion ve srovnání se subjekty užívajícími placebo -0,14 % ( $p < 0,001$ ). U subjektů s výchozí hodnotou HbA1c  $> 8$  % (64 mmol/mol) byly změny HbA1c v koncovém parametru -1,1 %, resp. -0,5 % pro naltrexon/bupropion ve srovnání s placebem. Zlepšení bylo pozorováno u glykémie nalačno, inzulínu nalačno, HOMA-IR a procentu subjektů vyžadující záchrané diabetické léčivé přípravky u subjektů léčených kombinací naltrexon/bupropion ve srovnání s placebem.

**Tabulka 5. Změna kardiovaskulárních a metabolických parametrů od výchozího stavu do 56. týdne ve studiích NB-301, NB-302 a NB-304 fáze 3 a ve studii NB-303 fáze 3 od začátku do 28. týdne**

	Údaje v 56. týdnu						Údaje v 28. týdnu	
	NB-301		NB-302		NB-304		NB-303	
	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO
<b>Sestava plné analýzy<sup>+</sup></b>								
n	471	511	482	193	265	159	825	456
Obvod pasu, cm	-6,2*	-2,5	-10,0*	-6,8	-5,0*	-2,9	-6,2*	-2,7
Triglyceridy, procentuální změna	-12,7*	-3,1	-16,6*	-8,5	-11,2*	-0,8	-7,3*	-1,4
HDL-C, mg/dl	3,4*	-0,1	4,1*	0,9	3,0*	-0,3	1,2*	-1,4
LDL-C/HDL-C poměr	-0,21*	-0,05	-0,05*	0,12	-0,15*	0,04	-0,15*	0,07
HbA1c, %	Neuplatňuje se				-0,6*	-0,1	Neuplatňuje se	
Glykémie nalačno (mg/dl)	-3,2*	-1,3	-2,4	-1,1	-11,9	-4,0	-2,1	-1,7
Inzulín nalačno, procentuální změna	-17,1*	-4,6	-28,0*	-15,5	-13,5	-10,4	-14,1*	-0,5
HOMA-IR, procentuální změna	-20,2*	-5,9	-29,9*	-16,6	-20,6	-14,7	-16,4*	-4,2

+ Na základě analýzy posledního provedeného sledování s lékem.

\* P-hodnota  $< 0,05$  (nominální hodnoty) ve srovnání se skupinou s placebem.

Studie NB-301, NB-302 a NB-303 byly provedeny u subjektů, které byly obézní nebo měly nadváhu nebo byly obézní s komorbiditami. Studie NB-302 měla intenzivnější behaviorální modifikační program, zatímco primární cílový parametr studie NB-303 byl v týdnu 28, aby byla umožněna opakovaná randomizace na odlišné dávky v pozdější části studie. Studie NB-304 byla provedena u subjektů, které měly nadváhu nebo byly obézní a měly diabetes mellitus 2. typu.

### Účinek na skladbu těla

V podskupině subjektů bylo měřeno složení těla pomocí duální rentgenové absorpciometrie (DEXA) (naltrexon/bupropion = 79 subjektů a placebo = 45 subjektů) a multislice počítačové tomografie (CT) (naltrexon/bupropion = 34 subjektů a placebo = 24 subjektů). Hodnocení DEXA ukázalo, že léčba kombinací naltrexon/bupropion byla spojena s větším snížením celkového tělesného tuku a viscerální tukové tkáně oproti počáteční hodnotě v porovnání s placebem. Podle očekávání měly subjekty léčené kombinací naltrexon/bupropion větší průměrný nárůst oproti počáteční hodnotě v porovnání se subjekty léčenými placebem v procentech čisté celkové tělesné hmotnosti. Tyto výsledky naznačují, že

většina z celkové ztráty hmotnosti byla způsobena snížením množství tukové tkáně, včetně viscerální tukové tkáně.

### Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky odložila povinnost doložit výsledky studií s přípravkem Mysimba u jedné nebo více podskupin pediatrické populace s obezitou (viz bod 4.2, kde jsou informace o použití u dětí). Kombinace naltrexon/bupropion by neměla být používána u dětí a dospívajících.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Výsledky studie relativní biologické dostupnosti s jednorázovou dávkou u zdravých subjektů prokázaly, že tablety kombinace naltrexon/bupropion, po úpravě dávky, jsou bioekvivalentní na základě průměrného poměru  $AUC_{0-\infty}$  a 90% intervalu spolehlivosti s tabletami naltrexonu s okamžitým uvolňováním (IR) nebo bupropionu s prodlouženým uvolňováním (PR), podávanému jako samostatné látky.

### Absorpce

V návaznosti na jednorázové perorální podání tablet kombinace naltrexon/bupropion zdravým subjektům došlo k vrcholové koncentraci naltrexonu a bupropionu přibližně 2, resp. 3 hodiny po podání kombinace naltrexon/bupropion. Na základě měření AUC nebyly zjištěny žádné rozdíly v biologické dostupnosti naltrexonu nebo bupropionu při podání v kombinaci ve srovnání s podáním každého samostatně. Avšak vzhledem k prodlouženému charakteru uvolňování léku u kombinace naltrexon/bupropion byla výrazně snížena hodnota  $C_{max}$  pro naltrexon ve srovnání s 50 mg naltrexon-hydrochloridu IR podávaného samostatně (přibližně 2násobný rozdíl po úpravě dávky). Hodnota  $C_{max}$  bupropionu z kombinace naltrexon/bupropion (180 mg bupropion-hydrochloridu) byla ekvivalentní hodnotě  $C_{max}$  bupropionu PR (150 mg bupropion-hydrochloridu), což ukazuje, že hodnota  $C_{max}$  bupropionu dosažená u kombinace naltrexon/bupropion (360 mg bupropion-hydrochloridu denně) je srovnatelná s hodnotou dosaženou za použití komerčně dostupného bupropionu PR (300 mg bupropion-hydrochloridu denně) podaného samostatně.

Naltrexon a bupropion jsou dobře absorbovány z gastrointestinálního traktu (absorbováno >90 %), avšak naltrexon má významný efekt prvního průchodu a tím omezenou systémovou biologickou dostupnost s pouze 5-6 % dosahujícími do systémové cirkulace.

### Účinek stravy

Když byla kombinace naltrexon/bupropion podávána s vysoce tučným jídlem, hodnoty AUC a  $C_{max}$  pro naltrexon se zvýšily 2,1, resp. 3,7násobně, a hodnoty AUC a  $C_{max}$  pro bupropion se zvýšily 1,4, resp. 1,8násobně. V ustáleném stavu měl vliv stravy za následek zvýšení hodnoty AUC a  $C_{max}$  1,7, resp. 1,9násobně u naltrexonu a 1,1, resp. 1,3násobně u bupropionu. Klinická zkušenost zahrnovala různé prandiální podmínky a podporuje užívání tablet naltrexon/bupropion s jídlem.

### Distribuce

Průměrný distribuční objem v ustáleném stavu  $V_{ss}/F$  perorálního naltrexonu a bupropionu podaného jako kombinace naltrexon/bupropion byl 5697 resp. 880 litrů. Vazba na plazmatické bílkoviny není pro naltrexon (21 %) nebo pro bupropion (84 %) rozsáhlá, což ukazuje nízký potenciál pro lékové interakce při vytěsňování.

### Biotransformace a eliminace

V návaznosti na jednorázové perorální podání tablet kombinace naltrexon/bupropion zdravým subjektům byl průměrný eliminační poločas  $T_{1/2}$  přibližně 5 hodin pro naltrexon a 21 hodin pro bupropion.

### Naltrexon

Hlavní metabolit naltrexonu je 6-beta-naltrexol. Ačkoliv je méně účinný než naltrexon, eliminuje se 6-beta-naltrexol pomaleji, a proto cirkuluje v mnohem vyšších koncentracích než naltrexon. Naltrexon a 6-beta-naltrexol nejsou metabolizovány enzymy cytochromu P450 a studie *in vitro* ukazují, že neexistuje žádná možná inhibice nebo indukce důležitých izoenzymů. Naltrexon je primárně metabolizován na 6-beta-naltrexol pomocí dihydrodiol dehydrogenáz (DD1, DD2 a DD4). Dalšími hlavními metabolickými cestami jsou tvorba metabolitů 2-hydroxy-3-O-methyl-naltrexonu a 2-hydroxy-3-O-methyl-6-beta-naltrexolu, a je pravděpodobně zprostředkován katechol-O-methyl transferázami (COMT) a glukuronidací, a asi UGT1A1 a UGT2B7.

Naltrexon a jeho metabolity jsou vylučovány především ledvinami (37 až 60 % dávky). Odvozená hodnota pro renální exkreci naltrexonu po perorálním podání upravená pro vazbu plazmatické bílkoviny je 89 ml/min. Enzym odpovědný za hlavní cestu eliminace není znám. Vylučování stolicí je vedlejší eliminační cestou.

### Bupropion

Bupropion je z velké části metabolizován na tři aktivní metabolity: hydroxybupropion, threohydroxybupropion a erythrohydroxybupropion. Tyto metabolity mají delší eliminační poločasy než bupropion a akumulují se ve větší míře. Nálezy *in vitro* naznačují, že CYP2B6 je hlavní izoenzym podílející se na tvorbě hydroxybupropionu, zatímco CYP1A2, 2A6, 2C9, 3A4 a 2E1 se podílejí méně. Naproti tomu tvorba threohydroxybupropionu byla popsána v odborné literatuře tak, že je zprostředkována 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenázou 1. Metabolická cesta odpovědná za vznik erythrohydroxybupropionu není známá.

Bupropion a jeho metabolity inhibují CYP2D6. Vazba hydroxybupropionu na plazmatické bílkoviny je podobná jako u bupropionu (84 %), zatímco další dva metabolity mají přibližně poloviční vazbu.

V návaznosti na perorální podání 200 mg  $^{14}\text{C}$ -bupropion-hydrochloridu u lidí bylo v moči a ve stolici nalezeno 87 %, resp. 10 % radioaktivní dávky. Podíl perorální dávky bupropionu vyloučené v nezměněné podobě byl 0,5 %, což je nález v souladu s rozsáhlým metabolismem bupropionu.

### Akumulace

Při podávání kombinace naltrexon/bupropion dvakrát denně se naltrexon nehromadí, zatímco 6-beta-naltrexol se s časem akumuluje. Na základě jeho poločasu se odhaduje, že 6-beta-naltrexol dosahuje koncentrace v ustáleném stavu za asi 3 dny. Metabolity bupropionu (a v menší míře metabolicky nezměněného bupropionu) se hromadí a dosáhnou ustáleného stavu koncentrace přibližně za jeden týden. Nebyly provedeny žádné studie porovnávací AUC nebo  $C_{\max}$  kombinace naltrexon/bupropion v tabletách s prodlouženým uvolňováním s bupropionem PR nebo naltrexonem IR podaným jako samostatná látka s více dávkami (tj. za podmínek ustáleného stavu).

### Zvláštní populace

#### Pohlaví a rasa

Údaje ze souhrnné analýzy kombinace naltrexon/bupropion neodhalily žádné významné rozdíly související s pohlavím a rasou ve farmakokinetických parametrech bupropionu nebo naltrexonu. V podstatné míře však byly zkoumány pouze subjekty z bělošské a černošské populace. Není nutná žádná úprava dávkování podle pohlaví nebo rasy.

#### Starší lidé

Farmakokinetika kombinace naltrexon/bupropion nebyla u starší populace hodnocena. Vzhledem

k tomu, že se naltrexon a metabolické produkty bupropionu vylučují močí a starší lidé mají větší pravděpodobnost snížené funkce ledvin, je třeba dávat pozor při volbě dávky a může být užitečné sledovat renální funkce. Naltrexon/bupropion se nedoporučuje u pacientů nad 75 let věku.

#### Kuřáci

Údaje ze souhrnné analýzy kombinace naltrexon/bupropion neukázaly žádné významné rozdíly v plazmatických koncentracích bupropionu nebo naltrexonu u kuřáků ve srovnání s nekuřáky. Účinky kouření cigaret na farmakokinetiku bupropionu byly sledovány u 34 zdravých dobrovolníků mužského a ženského pohlaví; 17 bylo chronických kuřáků a 17 bylo nekuřáků. Po perorálním podání jedné dávky 150 mg bupropion-hydrochloridu nebyl žádný statisticky významný rozdíl v hodnotách  $C_{max}$ , poločasu,  $T_{max}$ , AUC nebo clearance bupropionu nebo jeho účinných metabolitů mezi kuřáky a nekuřáky.

#### Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater byla provedena farmakokinetická studie s jednorázovou dávkou naltrexonu/bupropionu. Výsledky z této studie ukázaly, že u pacientů s lehkou poruchou funkce jater (skóre dle Childa a Pughu 5-6 [třída A]) došlo k mírnému zvýšení koncentrace naltrexonu, ale koncentrace bupropionu a většiny ostatních metabolitů byly většinou srovnatelné, a ne více než dvojnásobné než u pacientů s normální funkcí jater. U pacientů se středně těžkou (skóre dle Childa a Pughu 7-9 [třída B]) a těžkou (skóre dle Childa a Pughu 10 nebo vyšší [třída C]) poruchou funkce jater bylo pozorováno přibližně 6 až 30násobné zvýšení maximální koncentrace naltrexonu u pacientů se středně těžkou, resp. těžkou poruchou, zatímco zvýšení bupropionu bylo u obou skupin přibližně 2násobné. U pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou bylo pozorováno přibližně 2 až 4násobné zvýšení plochy pod křivkou (AUC) pro bupropion. U metabolitů naltrexonu nebo bupropionu nebyly pozorovány žádné konzistentní změny související s různým stupněm poruchy funkce jater. Naltrexon/bupropion je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz bod 4.3) a nedoporučuje se u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (viz bod 4.4). U pacientů s lehkou poruchou funkce jater má být maximální doporučená denní dávka naltrexonu/bupropionu snížena (viz bod 4.2).

#### Porucha funkce ledvin

Farmakokinetická studie jediné dávky byla provedena u subjektů s lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin pro kombinaci naltrexon/bupropion, ve srovnání se subjekty s normální funkcí ledvin. Výsledky z této studie prokázaly, že oblast pod křivkou pro naltrexon v plazmě a metabolity a bupropion v plazmě a metabolity byla vyšší o méně než dvojnásobek u pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin a menší zvýšení bylo pozorováno u pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin. Na základě těchto výsledků nejsou doporučovány žádné úpravy dávek pro pacienty s lehkou poruchou funkce ledvin. Maximální doporučená denní dávka naltrexonu/bupropionu má být snížena u pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin (viz bod 4.2). Naltrexon/bupropion je kontraindikován u pacientů s terminálním selháním ledvin (viz bod 4.3).

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Účinky použití kombinace bupropion a naltrexon nebyly studovány na zvířatech.

Neklinické údaje o jednotlivých složkách získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, farmakologie, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Případné účinky v neklinických studiích byly pozorovány pouze po expozicích považovaných za dostatečně převyšující maximální expozici u člověka, což znamená malý význam pro klinické použití. Existuje však určitý důkaz o hepatotoxicitě se zvyšující se dávkou, protože bylo nalezeno reverzibilní zvýšení jaterních enzymů u člověka při terapeutických a vyšších dávkách (viz body 4.4 a 4.8). Jaterní změny jsou viditelné ve studiích na zvířatech s bupropionem, ale tyto odrážejí působení induktorů jaterních enzymů. V doporučených dávkách u člověka neindukuje bupropion svůj vlastní metabolismus. To naznačuje, že jaterní nálezy u laboratorních zvířat mají jen omezený význam v hodnocení a posuzování rizik bupropionu.

## Reprodukční toxicita

Naltrexon (100 mg/kg denně, přibližně 30násobek dávky naltrexonu v kombinaci naltrexon/bupropion na základě mg/m<sup>2</sup>) způsobil významné zvýšení pseudogravidity u potkanů. Došlo také k poklesu četnosti březostí samic potkanů. Na této úrovni dávky nedošlo k žádnému vlivu na plodnost samců. Význam těchto pozorování pro lidskou fertilitu není znám.

Bylo prokázáno, že naltrexon má embryocidní účinek u potkanů, kterým byl podáván v dávce 100 mg/kg denně (30násobná dávka kombinace naltrexon/bupropion) před a v průběhu celé březosti a u králíků léčených naltrexonem v dávce 60 mg/kg denně (36násobná dávka kombinace naltrexon/bupropion) během období organogeneze.

Studie fertility bupropionu u potkanů v dávkách až 300 mg/kg denně neboli 8násobku dávky bupropionu poskytované kombinací naltrexon/bupropion neodhalily žádné důkazy o narušení fertility.

## Genotoxicita

Naltrexon byl negativní v následujících studiích genotoxicity *in vitro*: bakteriální test reverzní mutace (Amesův test), test dědičné translokace, test výměny sesterských chromatid v buňkách CHO a test genové mutace v myším lymfomu. Naltrexon byl také negativní v *in vivo* mikrojaderném testu u myši. Naproti tomu naltrexon byl pozitivní v následujících testech: test frekvence recesivní letální mutace vázané na pohlaví na octomilce (*Drosophila*), testy reparace nespecifického poškození DNA v *E.coli* a v buňkách WI-38 a analýza moči na přítomnost methylovaných histidinových zbytků. Klinický význam těchto nejednoznačných nálezů není znám.

Údaje o genotoxicitě ukazují, že bupropion je slabý mutagen u bakterií, ale ne u savců, a proto se ho není třeba obávat jako genotoxické látky u člověka. Studie na myších a potkanech potvrzují nepřítomnost kancerogenity u těchto druhů.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety:

Cystein-hydrochlorid  
Mikrokrytalická celulóza  
Hyprolóza  
Magnesium-stearát  
Laktóza  
Monohydrát laktózy  
Krospovidon typ A  
Hlinitý lak indigokarmínu (E 132)  
Hypromelóza  
Dinatrium-edetát  
Koloidní bezvodý oxid křemičitý

#### Potahová vrstva tablety:

Polyvinylalkohol  
Oxid titaničitý (E 171)  
Makrogol (3350)  
Mastek

Hlinitý lak indigokarmínu (E 132)

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

30 měsíců

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

PVC/PCTFE/PVC/Al blistry.  
Velikost balení: 28, 112 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

EU/1/14/988/001-002

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 26. března 2015  
Datum posledního prodloužení registrace: 16. ledna 2020

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

06/2026

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.