

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

▼ Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek. Za način prijavljivanja neželjenih reakcija videti odeljak 4.8.

1. IME LEKA

Mysimba[®], 90 mg/ 8 mg, tablete sa produženim oslobađanjem
INN: bupropion/ naltrekson

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sa produženim oslobađanjem sadrži 90 mg bupropion-hidrohlorida (odgovara 78 mg bupropiona) i 8 mg naltrekson-hidrohlorida (odgovara 7,2 mg naltreksona).

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Jedna tableta sa produženim oslobađanjem sadrži 73,2 mg laktoze (videti odeljak 4.4).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta sa produženim oslobađanjem.

Plava, bikonveksna, okrugla tableta sa proruženim oslobađanjem, prečnika 12-12,2 mm, sa utisnutom oznakom "NB-890" na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Mysimba je indikovano kao dodatak uz dijetu sa smanjenim unosom kalorija i povećanom fizičkom aktivnošću, za kontrolu telesne mase kod odraslih pacijenata (≥ 18 godina) sa početnim indeksom telesne mase (engl. Body Mass Index, BMI) od

- ≥ 30 kg/m² (gojazni), ili
- ≥ 27 kg/m² do < 30 kg/m² (prekomerna telesna masa) u prisustvu jedne ili više bolesti povezanih sa telesnom masom (npr. dijabetes tip 2, dislipidemija ili kontrolisana hipertenzija).

Lečenje lekom Mysimba treba prekinuti posle 16 nedelja ako pacijent nije izgubio najmanje 5% svoje početne telesne mase (videti odeljak 5.1).

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Odrasli

Nakon započinjanja terapije, dozu treba povećavati tokom perioda od 4 nedelje na sledeći način:

- 1. nedelja: jedna tableta ujutru
- 2. nedelja: jedna tableta ujutru i jedna tableta uveče
- 3. nedelja: dve tablete ujutru i jedna tableta uveče
- 4. nedelja i nadalje: dve tablete ujutru i dve tablete uveče

Maksimalna preporučena dnevna doza leka Mysimba je dve tablete primenjene dva puta dnevno, pri čemu se postiže ukupna dnevna doza od 360 mg bupropion-hidrohlorida i 32 mg naltrekson-hidrohlorida.

Procenu potrebe za nastavakom lečenja treba izvršiti posle 16 nedelja (videti odeljak 4.1), a zatim ponovo na godišnjem nivou.

Propuštena doza

Ako se propusti doza, pacijenti ne smeju uzeti dodatnu dozu, već propisanu sledeću dozu u uobičajeno vreme.

Posebne populacije

Stariji pacijenti (preko 65 godina)

Lek Mysimba treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata starijih od 65 godina. Ovaj lek se ne preporučuje pacijentima preko 75 godina starosti (videti odeljke 4.4, 4.8 i 5.2).

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Lek Mysimba je kontraindikovano kod pacijenata u terminalnoj fazi bubrežne insuficijencije (videti odeljak 4.3). Kod pacijenata sa umerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega, maksimalna preporučena dnevna doza fiksne kombinacije bupropion/ naltrekson je dve tablete (jedna tableta ujutru i jedna tableta uveče) (videti odeljke 4.4, 4.8 i 5.2). Preporučuje se da pacijenti sa umerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega započnu lečenje jednom tabletom ujutru tokom prve nedelje lečenja, a zatim povećaju na jednu tabletu ujutru i jednu tabletu uveče od druge nedelje pa nadalje. Smanjenje doze nije neophodno kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije bubrega. Kod osoba kod kojih je rizik od oštećenja funkcije bubrega povećan, naročito kod pacijenata sa dijabetesom ili starijih osoba, potrebno je utvrditi procenju brzinu glomerularne filtracije (engl. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR) pre započinjanja terapije ovim lekom.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Ovaj lek je kontraindikovano kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 4.3). Bupropion/ naltrekson se ne preporučuje kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljke 4.4. i 5.2). Kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije jetre, najveća preporučena dnevna doza fiksne kombinacije bupropion/naltrekson je dve tablete (jedna ujutro i jedna uveče) (videti odeljke 4.4 i 5.2). Preporučuje se da pacijenti sa blagim oštećenjem funkcije jetre započnu lečenje jednom tabletom ujutro tokom prve nedelje lečenja, a zatim povećaju na jednu tabletu ujutro i jednu tabletu uveče od druge nedelje pa nadalje. Step en oštećenja funkcije jetre mora da se proceni na osnovu *Child-Pugh* klasifikacije.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost ovog leka kod dece i adolescenata uzrasta do 18 godina još nije procenjena. Zbog toga, lek Mysimba ne treba primenjivati kod dece i adolescenata uzrasta do 18 godina.

Način primene

Oralna upotreba.

Tablete treba progutati cele sa dovoljno vode. Preporučuje se da se tablete uzimaju sa hranom (videti odeljak 5.2). Tablete ne smeju da se seku, žvaću ili drobe.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu(e) supstancu(e) ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1;
- Pacijenti sa nekontrolisanom hipertenzijom (videti odeljak 4.4);
- Pacijenti sa poremećajem praćenim epileptičnim napadima ili sa epileptičnim napadima u anamnezi (videti odeljak 4.4);
- Pacijenti sa poznatim tumorom centralnog nervnog sistema;
- Pacijenti podvrgnuti akutnom odvikavanju od alkohola ili benzodiazepina;
- Pacijenti sa bipolarnim poremećajem u anamnezi;

- Pacijenti koji istovremeno primaju terapiju bupropionom ili naltreksonom;
- Pacijenti sa trenutnom ili prethodnom dijagnozom bulimije ili anoreksija nervoze (*anorexia nervosa*);
- Pacijenti koji su trenutno zavisni od hronične primene opioida (videti odeljke 4.4 i 4.5) ili agonista opijata (npr. metadon), ili pacijenti u stanju akutne apstinencije od opijata;
- Pacijenti koji istovremeno primaju inhibitore monoamino oksidaze (MAOI). Mora proći najmanje 14 dana od prekida upotrebe MAOI do započinjanja lečenja lekom Mysimba (videti odeljak 4.5);
- Pacijenti sa teškim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljke 4.2 i 5.2);
- Pacijenti u terminalnoj fazi bubrežne insuficijencije ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljke 4.2 i 5.2).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Bezbednost i podnošljivost leka Mysimba treba procenjivati u redovnim vremenskim intervalima.

Lečenje treba prekinuti ako postoji sumnja u bezbednost i podnošljivost leka prilikom lečenja koje je u toku, uključujući i pojavu povišenog krvnog pritiska (videti odeljak 4.8).

Suicid i suicidalno ponašanje

Lek Mysimba sadrži bupropion. Bupropion je indikovano u lečenju depresije u nekim zemljama. Meta analiza placebo kontrolisanih kliničkih ispitivanja sa antidepresivima primenjenim kod odraslih pacijenata sa psihijatrijskim oboljenjima je ukazala na povećan rizik od suicidalnog ponašanja kod pacijenata mlađih od 25 godina koji su bili na terapiji antidepresivima u poređenju sa placebom.

Iako suicid ili suicidalni pokušaji nisu zabeleženi u placebo kontrolisanim kliničkim ispitivanjima sa fiksnom kombinacijom bupropion/naltrekson u lečenju gojaznosti kod odraslih pacijenata koja su trajala do 56 nedelja, suicidalni događaji (uključujući suicidalne ideje) su prijavljivani postmarketinški kod pacijenata svih uzrasta lečenih fiksnom kombinacijom bupropion/naltrekson.

Prilikom lečenja lekom Mysimba, pacijente je neophodno pažljivo pratiti, posebno one koji su visoko rizični, kako na tokom započinjanja terapije, tako i nakon promene režima doziranja. Pacijentima (i osobama koje brinu o pacijentu) treba ukazati na potrebu praćenja pogoršanja kliničke slike, pojave suicidalnog ponašanja ili misli i neuobičajenih promena u ponašanju, i da odmah potraže medicinsku pomoć ukoliko su ovi simptomi prisutni.

Epileptični napadi

Primena bupropiona je udružena sa dozno zavisnim rizikom od nastanka epileptičnih napada. Učestalost pojave napada prilikom upotrebe bupropion tableta sa produženim oslobađanjem od 300 mg (engl. *sustained release*, SR) iznosila je 0,1%. Koncentracije bupropiona i metabolita bupropiona u plazmi nakon primene pojedinačne doze od 180 mg bupropiona u obliku tableta bupropion/naltrekson su uporedive sa koncentracijama bupropiona u plazmi nakon primene pojedinačne doze od 150 mg u obliku bupropion tableta sa produženim oslobađanjem; međutim, nije sprovedeno ispitivanje u kom bi se odredile koncentracije bupropiona i metabolita bupropiona nakon ponovljenog doziranja tableta bupropion/naltrekson u odnosu na bupropion tablete sa produženim oslobađanjem. S obzirom na to da nije poznato da li je rizik od epileptičnog napada povezan sa bupropionom ili sa njegovim metabolitom, kao i da nema podataka koji bi pokazali uporedivost koncentracija u plazmi nakon ponavljanog doziranja, neizvesno je da li je primena ponavljane doze fiksne kombinacije bupropion/naltreksona povezana sa sličnom učestalošću napada kao i kod bupropion tableta sa produženim oslobađanjem od 300 mg. Učestalost epileptičnih napada kod pacijenata koji su primali bupropion/naltrekson u kliničkim ispitivanjima bila je oko 0,06% (2/3239 ispitanika) u odnosu na odsustvo epileptičnih napada tj. učestalost od 0,0 % (0/1515 ispitanika) kod pacijenata koji su primali placebo. Ova učestalost epileptičnih napada, uz učestalost napada kod ispitanika koji su primili bupropion/naltrekson u vreme *interim* analize u velikom, kontinuiranom ispitivanju kardiovaskularnih ishoda (CVOT), nije bila veća od učestalosti epileptičnih napada izazvanih bupropionom kao jedinim lekom u odobrenjima dozi.

Rizik od epileptičnih napada je takođe determinisan predisponirajućim faktorima samog pacijenta, kliničkim stanjem i istovremenom primenom drugih lekova, što se mora uzeti u obzir prilikom donošenja odluke o

lečenju pacijenta lekom Mysimba. Primenu leka Mysimba treba prekinuti i ne započinjati ponovo kod pacijenata koji su imali epileptične napade tokom lečenja ovim lekom. Potreban je oprez prilikom propisivanja leka Mysimba pacijentima sa predisponirajućim faktorima koji mogu povećati rizik od epileptičnih napada, uključujući i sledeće:

- povreda glave u anamnezi,
- preterano konzumiranje alkohola ili zavisnost od kokaina ili stimulansa,
- dijabetes, lečen hipoglikemicima ili insulinom (s obzirom na to da terapija fiksnom kombinacijom bupropion/naltrekson može dovesti do smanjenja koncentracije glukoze kod pacijenata sa dijabetesom, potrebno je proceniti dozu insulina i/ili oralnih antidijabetika kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije, koja može biti predisponirajući faktor za pojavu epileptičnih napada),
- istovremena primena lekova koji mogu smanjiti prag za nastanak epileptičnih napada kao što su antipsihotici, antidepresivi, antimalarici, tramadol, teofilin, sistemski steroidi, hinoloni i sedativni antihistaminici.

Konzumiranje alkohola tokom lečenja lekom Mysimba treba svesti na minimum ili izbeći.

Pacijenti na terapiji opioidnim analgeticima

Ovaj lek se ne sme davati pacijentima koji primaju hroničnu terapiju opijatima (videti odeljak 4.3). Ako je neophodna hronična terapija opijatima, mora se prekinuti lečenje lekom Mysimba. Kod pacijenata kojima je neophodna povremena terapija opijatima, lečenje lekom Mysimba treba privremeno prekinuti, a doza opijata ne sme da se poveća iznad standardne doze. Tokom kliničkih ispitivanja fiksne kombinacije bupropion/naltrekson, istovremena primena opioida ili lekova sličnih opioidima, uključujući analgetike ili antitusike bila je isključena. Međutim, oko 12% ispitanika je istovremeno uzimalo opioide ili lekove slične opioidima dok su učestvovali u kliničkim ispitivanjima fiksne kombinacije bupropion/naltrekson, od kojih je većina nastavila lečenje u ispitivanju bez prekida doze fiksne kombinacije bupropion/naltrekson i bez nepovoljnih posledica.

Pokušaj prevazilaženja blokade: Pokušaj prevazilaženja blokade postignute naltreksonom primenom velikih doza egzogenih opioida je vrlo opasan i može dovesti do predoziranja opioidima sa smrtnim ishodom ili po život opasne intoksikacije opioidima (npr. respiratorni arrest, cirkulatorni kolaps). Pacijenti moraju biti upoznati da nakon prekida terapije lekom Mysimba mogu biti mnogo osetljiviji na niže doze opioida.

Alergijske reakcije

U kliničkim studijama sa bupropionom prijavljene su anafilaktoidne/anafilaktičke reakcije koje karakterišu simptomi kao što su pruritus, urtikarija, angioedem i dispneja koji su zahtevali lečenje. Osim toga, bilo je i retkih spontanih postmarketinških prijava multiformnog eritema i prijava anafilaktičkog šoka povezanih sa bupropionom. Pacijent treba da prestane da uzima lek Mysimba i da se obrati lekaru ako se u toku terapije pojave alergijske ili anafilaktoidne/anafilaktičke reakcije (npr. osip na koži, pruritus, urtikarija, bol u grudima, edem i kratak dah).

Prijavljene su artralgiya, mijalgija i povišena telesna temperatura udružena sa osipom i drugim simptomima koji ukazuju na nastanak odložene preosetljivosti. Ovi simptomi mogu biti slični serumskoj bolesti. Pacijenta treba savetovati da obavesti svog nadležnog lekara ako ima ove simptome. Ako se sumnja na serumsku bolest, treba prekinuti terapiju lekom Mysimba.

Teške neželjene reakcije na koži

Teške neželjene reakcije na koži (engl. *Severe cutaneous adverse reaction*, SCAR) kao što su *Stevens-Johnson-ov sindrom* (SJS) i akutna generalizovana egzantematozna pustuloza (engl. *Acute Generalised Exanthematous Pustulosis*, AGEP), koje mogu biti opasne po život ili smrtonosne, prijavljene su u vezi sa lečenjem naltreksonom/bupropionom.

Pacijente treba informisati o znakovima i simptomima i pažljivo ih pratiti zbog moguće pojave kožnih reakcija. Ako se pojave znakovi ili simptomi koji ukazuju na ove reakcije, odmah treba prekinuti primenu bupropion/naltrekson i razmotriti zamensku terapiju (ako je prikladno). Ako se kod pacijenta razvije ozbiljna alergijska reakcija poput SJS-a ili AGEP-a povezana sa primenom bupropion/naltrekson, terapija se kod tog pacijenta nikada ne sme ponovno primeniti.

Povišenje krvnog pritiska

U fazi 3 kliničkih studija sa fiksnom kombinacijom bupropion/naltrekson zabeleženo je rano, prolazno povećanje srednje vrednosti sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska do 1 mmHg u odnosu na početne vrednosti. U ispitivanju kardiovaskularnih ishoda (CVOT) kod pacijenta sa povećanim rizikom od kardiovaskularnih događaja, zabeležena su srednja povećanja sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska za približno 1 mmHg u poređenju sa placebom. U kliničkoj praksi sa drugim lekovima koji sadrže bupropion, prijavljena je hipertenzija, u nekim slučajevima i teška koja je zahtevala akutno lečenje. Osim toga, zabeleženi su u periodu nakon stavljanja leka u promet slučajevi hipertenzivne krize tokom početne faze titracije fiksnom kombinacijom bupropion/naltrekson.

Potrebna je kontrola krvnog pritiska i pulsa pre započinjanja terapije lekom Mysimba, uz kasnije praćenje u redovnim intervalima u skladu sa uobičajenom kliničkom praksom. Ukoliko se kod pacijenta pojavi klinički značajno i održivo povećanje krvnog pritiska ili ubrzan puls, potrebno je prekinuti terapiju lekom Mysimba.

Lek Mysimba treba propisivati uz oprez pacijentima sa kontrolisanom hipertenzijom, dok se pacijentima sa nekontrolisanom hipertenzijom ovaj lek ne sme davati (videti odeljak 4.3).

Kardiovaskularna oboljenja

Ne postoji kliničko iskustvo koje bi potvrdilo bezbednost leka Mysimba kod pacijenata sa nedavnim infarktom miokarda u anamnezi, nestabilnom bolešću srca ili kongestivnom srčanom insuficijencijom NYHA klase III ili IV. Potreban je oprez ako se lek Mysimba primenjuje kod pacijenata sa aktivnom bolešću koronarne arterije (npr. aktivna angina pectoris ili nedavni infarkt miokarda u anamnezi) ili sa cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi.

Brugada sindrom

Bupropion može da razotkrije Brugada sindrom, retku naslednu bolest srčanih natrijumovih kanala sa karakterističnim EKG promenama (blok desne grane snopa i elevacija ST segmenta u desnim prekordijalnim odvodima), što može dovesti do srčanog zastoja ili iznenadne smrti. Oprez se savetuje kod pacijenata sa Brugada sindromom ili porodičnom istorijom srčanog zastoja ili iznenadne smrti.

Hepatotoksičnost

U završenim kliničkim studijama sa fiksnom kombinacijom bupropion/naltrekson u kojima su dnevne doze naltrekson-hidrohlorida bile u rasponu od 16 mg do 48 mg prijavljeno je oštećenje jetre usled terapije lekom (engl. *Drug-induced liver injury*, DILI). Takođe, u postmarketinškom periodu, javili su se slučajevi povećanih vrednosti enzima jetre. Pacijent kod koga se sumnja da je došlo do DILI mora prekinuti terapiju lekom Mysimba.

Stariji pacijenti

Kliničke studije sa fiksnom kombinacijom bupropion/naltrekson nisu uključile dovoljan broj ispitanika starosti 65 godina i više kako bi se utvrdilo da li oni imaju drugačiji odgovor na lek u odnosu na mlađe ispitanike. Kod starijih pacijenata izraženija je pojava neželjenih reakcija na bupropion/naltrekson na nivou centralnog nervnog sistema, nego kod ostale populacije. Poznato je da se naltrekson i bupropion uglavnom izlučuju preko bubrega, pa rizik od neželjenih reakcija na lek Mysimba može biti veći kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega, stanjem koje je učestalije kod starijih osoba. Zbog toga, lek Mysimba treba koristiti uz oprez kod pacijenata starijih od 65 godina, dok se upotreba ovog leka ne preporučuje kod pacijenata starijih od 75 godina.

Oštećenje funkcije bubrega

Fiksna kombinacija bupropion/naltrekson nije procenjivana kod većeg broja ispitanika sa insuficijencijom bubrega. Fiksna kombinacija bupropion/ naltrekson je kontraindikovana kod pacijenata u terminalnoj fazi bubrežne insuficijencije. Kod pacijenata sa umerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega, maksimalnu preporučenu dnevnu dozu fiksne kombinacije bupropion/ naltrekson treba smanjiti, s obzirom da kod ovih pacijenata koncentracija leka u plazmi može biti veća, što može dovesti do povećane incidence neželjenih reakcija (videti odeljke 4.2, 4.8 i 5.2). Kod pacijenata sa povećanim rizikom od oštećenja funkcije bubrega,

posebno kod pacijenata sa dijabetesom ili starijih osoba, potrebno je utvrditi procenjenu brzinu glomerularne filtracije (eGFR) pre početka terapije fiksnom kombinacijom bupropion/naltrekson.

Oštećenje funkcije jetre

Fiksna kombinacija bupropion/naltrekson nije opsežno procenjivana kod ispitanika sa oštećenjem funkcije jetre. Fiksna kombinacija bupropion/naltrekson je kontraindikovana kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre. Takođe, ne preporučuje se ni kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljke 4.2, 4.3 i 5.2). Kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije jetre, najveća preporučena dnevna doza fiksne kombinacije bupropion/ naltrekson mora da se smanji jer ti pacijenti mogu imati veće koncentracije leka što bi moglo da rezultira povećanjem učestalosti neželjenih reakcija (videti odeljke 4.2 i 5.2).

Serotoninski sindrom

Postoje izveštaji iz perioda nakon stavljanja leka u promet o serotoninskom sindromu, potencijalno po život opasnom stanju, kada se fiksna kombinacija bupropion/naltrekson davala istovremeno sa serotonergičkim lekovima, kao što su selektivni inhibitori pružimanja serotonina (SSRI) ili inhibitori pružimanja serotonina i norepinefrina (SNRI) (videti odeljke 4.5 i 4.8). Ako je klinički opravdano istovremeno lečenje sa drugim serotonergičkim lekovima, savetuje se pažljivo praćenje pacijenta, posebno tokom započinjanja terapije i povećanja doze.

Serotoninski sindrom može uključivati promene mentalnog statusa (npr. agitacija, halucinacije, koma), nestabilnost autonomnog nervnog sistema (npr. tahikardija, labilni krvni pritisak, hipertermija), neuromišićne abnormalnosti (npr. hiperrefleksija, nekoordinisanost, rigidnost) i/ili gastrointestinalne simptome (npr. mučnina, povraćanje, dijareja). Ako se sumnja na serotoninski sindrom, treba razmotriti prekid terapije.

Neuropsihijatrijski simptomi i aktivacija manije

Aktiviranje manije i hipomanije je prijavljeno kod pacijenata sa poremećajima raspoloženja, koji su lečeni drugim sličnim lekovima u terapiji velikog depresivnog poremećaja. Nije bilo prijave aktiviranja manije ili hipomanije u kliničkim studijama u kojima se procenjivalo dejstvo fiksne kombinacije bupropion/naltrekson kod gojaznih ispitanika, u koje nisu bili uključeni ispitanici koji su primali antidepressive. Lek Mysimba treba propisivati sa oprezom kod pacijenata sa manijom u anamnezi.

Prijavljeni su napadi panike pri primeni leka Mysimba, naročito kod pacijenata sa psihijatrijskim poremećajima u anamnezi. Slučajevi su se uglavnom dešavali tokom početne faze titracije i nakon promena doze. Lek Mysimba treba sa oprezom propisivati pacijentima sa psihijatrijskim poremećajima u anamnezi.

Podaci iz studija na životinjama ukazuju na potencijal za zloupotrebu bupropiona. Međutim, ispitivanja o mogućnosti zloupotrebe kod ljudi, kao i veliko kliničko iskustvo potvrđuju da postoji mali potencijal za zloupotrebu bupropiona.

Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Primena fiksne kombinacije bupropion/ naltrekson povezana je sa somnolencijom i epizodama gubitka svesti, ponekad uzrokovanih epileptičnim napadima. Pacijente treba savetovati na oprez prilikom upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama tokom lečenja fiksnom kombinacijom bupropion/ naltrekson, posebno na početku lečenja ili tokom faze titracije. Pacijentima kod kojih se javi vrtoglavica, somnolencija, gubitak svesti ili epileptični napadi treba savetovati da izbegavaju upravljanje vozilima ili rukovanje mašinama sve dok te neželjene reakcije ne prestanu. Kao druga mogućnost, može se razmotriti obustavljanje terapije (videti odeljke 4.7 i 4.8).

Laktoza

Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, potpunim nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorcijom ne smeju da koriste ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Inhibitori monoaminooksidaze (MAOI)

S obzirom na to da inhibitori monoaminoooksidaze A i B takođe pospešuju kateholaminergičke metaboličke puteve, različitim mehanizmom od bupropiona, istovremena primena leka Mysimba i inhibitora monoaminoooksidaze (MAOI) je kontraindikovana (videti odeljak 4.3).

Opioidni analgetici

Lek Mysimba je kontraindikovan kod pacijenata koji su trenutno zavisni od hronične terapije opioidima ili agonistima opijata (npr. metadon), ili kod pacijenata u stanju akutne obustave opijata (videti odeljak 4.3). Zbog antagonističkog delovanja naltreksona na opioidni receptor, pacijenti koji uzimaju lek Mysimba možda neće imati potpunu korist od terapije lekovima koji sadrže opioide kao što su lekovi protiv kašlja i prehlade, preparati protiv proliva i opioidni analgetici. Kod pacijenata kojima je potrebno povremeno lečenje opijatima, terapiju lekom Mysimba treba privremeno prekinuti, a doza opijata se ne sme povećati iznad standardne doze (videti odeljak 4.4). Ako je potrebna hronična terapija opijatima, treba prekinuti lečenje lekom Mysimba. Fiksna kombinacija bupropion/naltrekson može da se koristiti uz oprez, nakon što se hronična primena opioida prekine na 7 do 10 dana kako bi se sprečila precipitacija reakcija obustave.

Lekovi koji se metabolišu uz pomoć enzima citohroma P450 (CYP)

Bupropion se metaboliše do svog glavnog aktivnog metabolita hidroksibupropiona primarno pomoću citohroma P450 CYP2B6; zbog toga, postoji potencijal za interakcije prilikom istovremene primene sa lekovima koji indukuju ili inhibiraju CYP2B6. Iako se ne metaboliše pomoću izoenzima CYP2D6, bupropion i njegov glavni metabolit, hidroksibupropion, inhibiraju metabolički put CYP2D6 tako da postoji potencijal uticaja na lekove koji se metabolišu pomoću CYP2D6.

CYP2D6 supstrati

U kliničkoj studiji, fiksna kombinacija bupropion/naltrekson (360 mg bupropion-hidrohlorida / 32 mg naltrekson-hidrohlorida dnevno) se istovremeno primenjivala sa dozom od 50 mg metoprolola (supstrata CYP2D6). Fiksna kombinacija bupropion/naltrekson je povećala vrednost PIK i C_{max} metoprolola za oko 4 odnosno 2 puta, u odnosu na sam metoprolol. Slične kliničke interakcije lekova sa posledičnom povećanom farmakokinetičkom izloženošću supstrata CYP2D6, takođe su uočene i sa bupropionom kao jedinim lekom uz dezipramin i venlafaksin.

Istovremenoj primeni bupropiona sa lekovima koji se metabolišu pomoću izoenzima CYP2D6 uključujući i određene antidepresive (selektivne inhibitore ponovnog preuzimanja serotonina /SSRI/ i mnoge tricikličke antidepresive, npr. dezipramin, imipramin, paroksetin), antipsihotike (npr. haloperidol, risperidon i tioridazin), beta-blokatore (npr. metoprolol) i antiaritmike tipa 1C (npr. propafenon i flekainid), treba pristupiti uz oprez i trebalo bi da bude započeta primenom doza koje odgovaraju donjoj granici doznog opsega istovremeno primenjenog leka. Iako se citalopram ne metaboliše primarno putem CYP2D6, u okviru jednog kliničkog ispitivanja, primena bupropiona je povećala vrednost C_{max} i PIK citaloprama za 30%, odnosno 40%.

Postoje izveštaji iz perioda nakon stavljanja leka u promet o serotoninском sindromu, potencijalno po život opasnom stanju, kada se fiksna kombinacija bupropion/naltrekson davala istovremeno sa serotoninergičkim lekovima, kao što su selektivni inhibitori pruzimanja serotonina (SSRI) ili inhibitori pruzimanja serotonina i norepinefrina (SNRI) (videti odeljke 4.5 i 4.8).

Moguće je smanjenje efikasnosti lekova koji zahtevaju metaboličku aktivaciju pomoću CYP2D6 (npr. tamoksifen) da bi ispoljili efikasnost prilikom istovremene primene sa inhibitorima CYP2D6, kao što je bupropion. Ukoliko se lek Mysimba dodaje terapijskom režimu pacijenta koji već prima lek metabolisan pomoću CYP2D6, potrebno je razmotriti potrebu za smanjenjem doze tog leka i to posebno za istovremeno primenjene lekove sa uskim terapijskim indeksom. Kada je to moguće, treba razmotriti mogućnost terapijskog praćenja leka za lekove sa uskim terapijskim indeksom, kao što su triciklički antidepresivi.

CYP2B6 induktori, inhibitori i supstrati

Bupropion se metaboliše do svog glavnog aktivnog metabolita hidroksibupropiona primarno pomoću izoenzima CYP2B6. Postoji potencijal interakcije između bupropion/ naltreksona i lekova koji indukuju ili koji su supstrati za izoenzim CYP2B6.

Budući da bupropion podleže ekstenzivnom metabolizmu, preporučuje se oprez kada se fiksna kombinacija bupropion/naltrekson primenjuje istovremeno sa drugim lekovima za koje je poznato da indukuju metabolizam (npr. karbamazepin, fenitoin, ritonavir, efavirenc), jer mogu uticati na kliničku efikasnost fiksne kombinacije bupropion/naltrekson. U nizu kliničkih ispitivanja na zdravim dobrovoljcima, primena ritonavira (100 mg dva puta dnevno ili 600 mg dva puta dnevno) ili ritonavira 100 mg i lopinavira 400 mg dva puta dnevno, smanjila je izloženost bupropionu i njegovom glavnom metabolitu u dozno zavisnom odnosu, za približno 20 do 80%. Slično, primena efavirencu u dozi od 600 mg jednom dnevno tokom perioda od dve nedelje, smanjila je izloženost bupropionu za približno 55% kod zdravih dobrovoljaca.

Istovremena primena lekova koji mogu inhibirati metabolizam bupropiona pomoću CYP2B6 izoenzima (npr. CYP2B6 supstrati: ciklofosfamid, ifosfamid i CYP2B6 inhibitori: orfenadrin, tiklopidin, klopidogrel), može imati za posledicu povećanje koncentracije bupropiona u plazmi i manje koncentracije aktivnog metabolita hidroksibupropiona. Trenutno nisu poznate kliničke posledice inhibicije metabolizma bupropiona putem CYP2B6 enzima i posledične izmene odnosa bupropion-hidroksibupropion, ali mogu potencijalno dovesti do smanjenja efikasnosti fiksne kombinacije bupropion/naltrekson.

OCT2 supstrati

Bupropion i njegovi metaboliti kompetitivno inhibiraju OCT2 u bazolateralnoj membrani bubrežnih tubula odgovornih za lučenje kreatinina, na način sličan OCT2 supstratu cimetidinu. Stoga, blagi porast kreatinina uočen nakon dugotrajne terapije fiksnom kombinacijom bupropion/naltrekson je verovatno posledica inhibicije OCT2 i ne ukazuje na promene u klirensu kreatinina. Primena fiksne kombinacije bupropion/naltrekson sa drugim OCT2 supstratima (npr. metformin) u kliničkim ispitivanjima nije ukazala na potrebu za prilagođavanjem doze ili drugim merama opreza.

Druge interakcije

Iako klinički podaci ne identifikuju farmakokinetičku interakciju između bupropiona i alkohola, bilo je retkih prijava neželjenih neuropsihijatrijskih događaja ili smanjene tolerancije na alkohol kod pacijenata koji su konzumirali alkohol tokom lečenja bupropionom. Nema poznatih farmakokinetičkih interakcija između naltreksona i alkohola. Konzumiranje alkohola tokom lečenja fiksnom kombinacijom bupropion/naltrekson treba svesti na minimum ili izbeći.

Potreban je oprez kod propisivanja fiksne kombinacije bupropion/naltrekson pacijentima sa predisponirajućim faktorima koji mogu povećati rizik od epileptičnog napada, uključujući i:

- s obzirom na to da terapija fiksnom kombinacijom bupropion/naltrekson može dovesti do smanjenja koncentracije glukoze kod pacijenata sa dijabetesom, potrebno je proceniti dozu insulina i/ili oralnih antidijabetika kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije, koja može biti predisponirajući faktor za epileptični napad;
- istovremena primena lekova koji mogu smanjiti prag epileptičkog napada, uključujući i antipsihotike, antidepresive, lekove protiv malarije, tramadol, teofilin, sistemske steroide, hinolone i sedativne antihistaminike.

Fiksna kombinacija bupropion/naltrekson je kontraindikovana kod pacijenata koji primaju istovremenu terapiju inhibitorima monoamino oksidaze, bupropionom ili naltreksonom, pacijenata koji trenutno prolaze kroz akutnu obustavu alkohola ili benzodiazepina, pacijenata koji su trenutno zavisni od hronične primene opioida ili agonista opijata (videti odeljak 4.3).

Primena fiksne kombinacije bupropion/naltrekson kod pacijenata koji istovremeno primaju ili levodopu ili amantadin treba da se sprovodi uz oprez. Ograničeni klinički podaci ukazuju na veću incidencu neželjenih reakcija (npr. mučnina, povraćanje i neuropsihijatrijske neželjene reakcije - videti odeljak 4.8) kod pacijenata koji primaju bupropion istovremeno sa levodopom ili amantadinom.

Primenu fiksne kombinacije bupropion/naltrekson sa inhibitorima ili induktorima UGT 1A2 i 2B7 treba sprovoditi uz oprez, jer ti lekovi mogu promeniti izloženost naltreksonu.

Istovremena primena fiksne kombinacije bupropion/naltrekson sa digoksinom može smanjiti nivo digoksina u plazmi. Treba pratiti nivo digoksina u plazmi kod pacijenata koji istovremeno primaju fiksnu kombinaciju

bupropion/naltrekson i digoksin. Lekari treba da budu svesni da se nivo digoksina može povećati nakon prekida primene fiksne kombinacije bupropion/naltrekson, a pacijente treba nadgledati zbog toksičnosti digoksina.

Fiksna kombinacija bupropion/naltrekson nije ispitivana zajedno sa alfa-adrenergičkim blokatorima ili klonidinom.

S obzirom na to da bupropion podleže ekstenzivnom metabolizmu, preporučuje se oprez kada se fiksna kombinacija bupropion/naltrekson primenjuje istovremeno sa drugim lekovima za koje je poznato da inhibiraju metabolizam (npr. valproat), jer mogu uticati na njegovu kliničku efikasnost i bezbednost.

Preporučljivo je da se lek Mysimba uzima sa hranom, jer je poznato da se koncentracije naltreksona i bupropiona u plazmi povećavaju sa hranom, kao i da se podaci iz kliničkih ispitivanja o bezbednosti i efikasnosti zasnivaju na doziranju uz uzimanje hrane.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primeni fiksne kombinacije bupropion/naltrekson kod trudnica ograničeni. Fiksna kombinacija bupropion/naltrekson nije ispitivana u studijama reproduktivne toksičnosti. Ispitivanja na životinjama sa naltreksonom su pokazala reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3); ispitivanja na životinjama sa bupropionom ne daju jasan dokaz štetnog delovanja na reprodukciju. Potencijalni rizik za ljude nije poznat.

Lek Mysimba ne treba uzimati tokom trudnoće.

Ovaj lek ne treba da koriste žene koje pokušavaju da ostanu u drugom stanju.

Dojenje

Bupropion i naltrekson, i njihovi metaboliti se izlučuju u majčino mleko.

Budući da su informacije o sistemskoj izloženosti bupropionu i naltreksonu kod odojčadi/novorodenčadi koja se doje ograničene, ne može se isključiti rizik za novorođenčad/odojčad.

Lek Mysimba ne treba uzimati tokom dojenja.

Plodnost

Nema podataka o uticaju fiksne kombinacije bupropion/naltrekson na plodnost. Nije zabeležen uticaj bupropiona na plodnost u ispitivanjima reproduktivne toksičnosti. Naltrekson primenjen peroralno kod pacova izazvao je značajno povećanje pseudotrudnoća i smanjenje stopa trudnoće pri približno 30 puta većoj dozi od doze naltreksona koja se nalazi u fiksnoj kombinaciji bupropion/naltrekson. Relevantnost tih opažanja za plodnost kod ljudi nije poznata (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Mysimba ima uticaj na sposobnost upravljanja motornim vozilima i rukovanja mašinama. Prilikom upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama potrebno je uzeti u obzir da tokom lečenja može doći do pojave vrtoglavice, somnolencije, gubitka svesti i epileptičnih napada.

Pacijente treba upozoriti vezano za upravljanje vozilima ili rukovanje opasnim mašinama u slučaju da fiksna kombinacija bupropion/naltrekson možda može da utiče na njihovu sposobnost da učestvuju u takvim aktivnostima (videti odeljke 4.4 i 4.8).

4.8. Neželjena dejstva

U kliničkim studijama, 23,8% ispitanika koji su primali fiksnu kombinaciju bupropion/naltrekson i 11,9% ispitanika koji su primali placebo, prekinulo je lečenje zbog neželjenih događaja. Najčešće neželjene reakcije za fiksnu kombinaciju bupropion/naltrekson su mučnina, konstipacija, povraćanje, vrtoglavica i suva usta.

Najčešće neželjene reakcije koje su dovele do prekida terapije fiksnom kombinacijom bupropion/naltrekson su mučnina, glavobolja, vrtoglavica i povraćanje.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjene reakcije prijavljene sa fiksnom kombinacijom

Bezbednosni profil fiksne kombinacije bupropion/naltreksona (NB) prikazan u Tabeli 1 u nastavku zasniva se na kliničkim studijama sprovedenim sa ovom fiksnom kombinacijom (neželjene reakcije učestalosti najmanje 0,1% i dvostrukom u odnosu na placebo) i/ili izvorima podataka iz perioda nakon stavljanja leka u promet. Lista pojmova u Tabeli 2 pruža informacije o neželjenim reakcijama pojedinačnih aktivnih supstanci, bupropiona (B) i naltreksona (N) identifikovanih u njihovim odgovarajućim odobrenim Sažecima karakteristika leka za različite indikacije.

Učestalost javljanja neželjenih reakcija je klasifikovana na sledeći način: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); retko ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$); veoma retko ($< 1/10000$); nepoznato (ne može se proceniti na osnovu raspoloživih podataka).

Tabela 1.

Neželjene reakcije prijavljene kod ispitanika koji su primali bupropion/naltrekson kao fiksnu kombinaciju

Klasa sistema organa	Učestalost	Neželjena reakcija (lek*)
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Retko	Smanjen hematokrit, smanjen broj limfocita
	Nepoznata	Limfadenopatija
Poremećaji imunskog sistema	Povremeno	Preosetljivost, urtikarija
	Retko	Angioedem
Poremećaji metabolizma i ishrane	Retko	Dehidratacija
Psihijatrijski poremećaji	Često	Anksioznost, insomnija
	Povremeno	Abnormalni snovi, agitacija, promene raspoloženja, nervoza, napetost, disocijacija (osećaj odvojenosti)
	Retko	Halucinacije
	Nepoznata	Napad panike
	Nepoznata	Afektivni poremećaji, agresija, stanje konfuzije, deluzije, depresija, dezorijentacija, poremećaj pažnje, neprijateljsko raspoloženje, gubitak libida, noćne more, paranoja, psihotični poremećaji, suicidalne ideje*, pokušaj suicida, suicidalno ponašanje
Poremećaji nervnog sistema	Veoma često	Glavobolja
	Često	Vrtoglavica, tremor, disgeuzija, letargija, somnolencija
	Povremeno	Intencioni tremor, poremećaj ravnoteže, amnezija
	Retko	Gubitak svesti, parestezija, presinkopa, epileptični napadi**, sinkopa
	Nepoznata	Distonija, gubitak pamćenja, parkinsonizam, nemir, serotoninški sindrom****
Poremećaji oka	Nepoznata	Iritacija oka, bol u oku ili astenopija, oticanje oka, pojačano suzenje, fotofobija, zamagljen vid
Poremećaji uha i labirinta	Često	Tinitus, vertigo
	Povremeno	Kinetoza
	Nepoznata	Nelagodnost u uhu, bol u uhu
Kardiološki poremećaji	Često	Palpitacije, ubrzan srčani rad
	Povremeno	Tahikardija
Vaskularni poremećaji	Često	Nalet vrućine, hipertenzija*****, povišeni krvni pritisak
	Nepoznata	Fluktuacija krvnog pritiska

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Nepoznata	Kašalj, disfonija, dispneja, nazalna kongestija, nazalna nelagodnost, orofaringealni bol, rinoreja, poremećaj sinusa, kijanje, zevanje
Gastrointestinalni poremećaji	Veoma često	Mučnina, konstipacija, povraćanje
	Često	Suva usta, bol u gornjem delu abdomena, bol u abdomenu
	Povremeno	Nelagodnost u trbuhu, dispepsija, podrigivanje
	Retko	Hematohezija, hernija, oticanje usne, bol u donjem delu abdomena, zubni karijes***, zubobolja***
	Nepoznata	Dijareja, flatulencija, hemoroidi, ulkus
Hepatobilijarni poremećaji	Povremeno	Holecistitis, povećane vrednosti ALT, povećane vrednosti AST, povećane vrednosti enzima jetre
	Retko	Oštećenje funkcije jetre uzrokovano lekovima
	Nepoznata	Hepatitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	Hiperhidroza, pruritus, alopecija, osip
	Nepoznata	Akne, multififormni eritem, <i>Stevens-Johnson-ov</i> sindrom, kožni eritemski lupus, pogoršanje sindroma sistemskog eritemskog lupusa akutna generalizovana egzantematozna pustuloza (AGEP)
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Retko	Bol u vilici
	Nepoznata	Artralgiya, bol u preponama, mijalgija, rabdomioliza
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Povremeno	Povećane koncentracije kreatinina u krvi
	Retko	Neodložno mokrenje
	Nepoznata	Dizurija, polakiurija, učestalo mokrenje i/ili retencija mokraće
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	Povremeno	Eretilna disfunkcija
	Retko	Neredovna menstruacija, vaginalno krvarenje, vulvovaginalna suvoća
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Često	Zamor, osećaj nervoze, razdražljivost
	Povremeno	Astenija, neuobičajeni osećaj, osećaj vrućine, povećan apetit, žeđ
	Retko	Bol u grudima, hladnoća ekstremiteta, pireksija
	Nepoznata	Drhtavica, povećana energija

* Slučajevi suicidalne ideje i suicidalnog ponašanja su prijavljeni tokom terapije NB (videti odeljak 4.4).

** Incidenca epileptičnih napada je otprilike 0,1% (1/1000). Najčešći tip napada su generalizovani tonično-klonični napadi, vrsta napada koja može u nekim slučajevima imati za posledicu postiktalnu konfuziju ili poremećaj pamćenja (videti odeljak 4.4).

*** Zubobolja i zubni karijes, iako ne ispunjavaju kriterijume za uključivanje u ovu tabelu, navedeni su na osnovu podgrupe pacijenata sa suvoćom usta, u kojoj je uočena veća učestalost zubobolje i zubnog karijesa kod ispitanika koji su primali NB u odnosu na placebo.

**** Serotoninski sindrom se može javiti kao posledica interakcije između bupropiona i serotonergičkog leka, poput selektivnih inhibitora pruzimanja serotonina (SSRI) ili inhibitora pruzimanja serotonina i norepinefrina (SNRI) (videti odeljke 4.4 i 4.5).

***** Post-marketinški slučajevi hipertenzivne krize zabeleženi su tokom početne faze titracije.

S obzirom na to da je NB fiksna kombinacija dve aktivne supstance, osim neželjenih reakcija navedenih u tabeli 1, mogu da se pojave dodatne neželjene reakcije uočene sa jednom od aktivnih supstanci. Dodatne neželjene reakcije koje se mogu pojaviti sa jednom ili drugom aktivnom supstancom (bupropion ili naltrekson) kad se primenjuju u drugim indikacijama osim gojaznosti sažeto su prikazane u tabeli 2.

Tabela 2.

Neželjene reakcije prijavljene za pojedinačne aktivne supstance naltrekson i bupropion navedene u njihovim odobrenim Sažecima karakteristika leka.

Klasa sistema organa	Učestalost	Neželjena reakcija
Infekcije i infestacije	Povremeno	Oralni herpes (N), tinea pedis (N)

Poremećaji krvi i limfnog sistema	Povremeno	Idiopatska trombocitopenijska purpura (N)
Poremećaji imunskog sistema	Veoma retko	Reakcije preosetljivosti teškog karaktera uključujući angioedem, dispneu/bronhospazam i anafilaktički šok. Artralgija, mialgija i povišena telesna temperatura takođe su udružene sa osipom i drugim simptomima koji upućuju na nastanak odložene preosetljivosti. Ovi simptomi mogu da podsećaju na serumsku bolest (B)
Poremećaji metabolizma i ishrane	Često	Smanjen apetit (N)
	Povremeno	Anoreksija (B), poremećaj koncentracije glukoze u krvi (B)
Psihijatrijski poremećaji	Često	Poremećaj koncentracije (B)
	Povremeno	Zablude (B), depersonalizacija (B), poremećaj libida (N), paranoja (B)
Poremećaji nervnog sistema	Povremeno	Ataksija (B), nekoordinisanost (B),
Poremećaji oka	Povremeno	Poremećaj vida (B)
Kardiološki poremećaji	Često	Promene u elektrokardiogramu (N)
Vaskularni poremećaji	Povremeno	Posturalna hipotenzija (B), vazodilatacija (B)
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Povremeno	Pojačano iskašljavanje (N)
Gastrointestinalni poremećaji	Često	Poremećaji čula ukusa (B)
Hepatobilijarni poremećaji	Povremeno	Povećane koncentracije bilirubin u krvi (N), žutica (B),
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Povremeno	Pogoršanje psorijaze (B), seboreja (N)
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Povremeno	Trzanje mišića (B)
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	Često	Odložena ejakulacija (N)
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Povremeno	Povećanje telesne mase (N),

Opis odabranih neželjenih reakcija

Epileptični napadi: Incidenca epileptičnih napada kod primene fiksne kombinacije bupropion/naltrekson tokom jednog kliničkog programa bila je 0,06% (2/3239 ispitanika). U grupi ispitanika na terapiji bupropion/naltreksonom, oba slučaja napada su se smatrala ozbiljnim i doveli su do prekida terapije (videti odeljak 4.4). Nije bilo slučajeva epileptičnih napada u grupi koja je primala placebo.

Gastrointestinalne neželjene reakcije: Velika većina ispitanika na terapiji fiksnom kombinacijom bupropion/naltrekson koji su imali mučninu, prijavili su događaj u okviru 4 nedelje od početka terapije. Događaji su uglavnom bili samo-ograničavajući; većina događaja se povukla u roku od 4 nedelje, a skoro svi su bili rešeni do 24. nedelje. Isto tako, većina događaja konstipacije kod ispitanika na terapiji fiksnom kombinacijom bupropion/naltrekson je bila prijavljena u fazi eskalacije doze. Vreme do oporavka u slučaju konstipacije je bilo slično kod ispitanika lečenih fiksnom kombinacijom bupropion/naltrekson i ispitanika koji su primali placebo. Približno polovina ispitanika lečenih fiksnom kombinacijom bupropion/naltrekson koji su imali povraćanje prvo su prijavili taj događaj u toku faze eskalacije doze. Vreme do oporavka kod povraćanja je obično bilo kratko (u roku od nedelju dana), a skoro svi događaji su bili rešeni u roku od 4 nedelje. Incidenca ovih čestih gastrointestinalnih neželjenih reakcija sa fiksnom kombinacijom bupropion/naltrekson u odnosu na placebo bila je sledeća: mučnina (31,8% u odnosu na 6,7%), konstipacija (18,1% u odnosu na 7,2%), i povraćanje (9,9% u odnosu na 2,9%). Incidenca teške mučnine, teške konstipacije i teškog povraćanja je bila mala, ali je bila veća kod ispitanika na terapiji fiksnom kombinacijom bupropion/naltrekson u odnosu na ispitanike koji su primali placebo (teška mučnina: bupropion/naltrekson 1,9%, placebo < 0,1%; teška konstipacija: bupropion/naltrekson 0,6%, placebo 0,1%, teško povraćanje:

bupropion/naltrekson 0,7%, placebo 0,3%). Nijedan događaj mučnine, konstipacije ili povraćanja nije smatran ozbiljnim.

Ostale česte neželjene reakcije: Većina ispitanika na terapiji fiksnom kombinacijom bupropion/naltrekson koji su prijavili vrtoglavicu, glavobolju, insomniju ili suvoća usta, prvo su ih prijavili tokom faze eskalacije doze. Suvoća usta može biti povezana sa zuboboljom i zubnim karijesom; u podgrupi pacijenata sa suvim ustima, veća incidenca zubobolje i zubnog karijesa zabeležena je kod ispitanika lečenih fiksnom kombinacijom bupropion/naltrekson u odnosu na ispitanike koji su primali placebo. Incidenca teške glavobolje, teške vrtoglavice i teške insomnije je bila mala, ali je bila veća kod ispitanika na terapiji fiksnom kombinacijom bupropion/naltrekson u odnosu na ispitanike koji su primali placebo (teška glavobolja: bupropion/naltrekson 1,1%, placebo 0,3%; teška vrtoglavica: bupropion/naltrekson 0,6%, placebo 0,2%; teška insomnija: bupropion/naltrekson 0,4%, placebo < 0,1%). Nijedan događaj vrtoglavice, suvoće usta, glavobolje ili insomnije kod ispitanika na terapiji fiksnom kombinacijom bupropion/naltrekson nije smatran ozbiljnim.

Stariji pacijenti

Stariji pacijenti mogu biti osetljiviji na neke neželjene reakcije fiksne kombinacije bupropion/naltrekson na nivou centralnog nervnog sistema (prvenstveno vrtoglavica i tremor). Postoji i povećana incidenca gastrointestinalnih poremećaja u kategorijama starijeg uzrasta. Česti događaji koji su doveli do prekida terapije kod starijih bili su mučnina, povraćanje, vrtoglavica i konstipacija.

Dijabetes tip 2

Pacijenti sa dijabetesom tip 2 na terapiji fiksnom kombinacijom bupropion/naltrekson pokazali su veću incidencu gastrointestinalnih neželjenih događaja, a pre svega mučninu, povraćanje i dijareju, nego ispitanici bez dijabetesa. Pacijenti sa dijabetesom tipa 2 mogu biti skloniji tim događajima, zbog istovremene primene lekova (npr. metformin) ili je verovatnije da imaju već postojeće gastrointestinalne poremećaje (npr. gastropareza) usled kojih imaju predispoziciju za gastrointestinalne simptome.

Oštećenje funkcije bubrega

Pacijenti sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega imali su veću incidencu gastrointestinalnih neželjenih događaja i neželjenih događaja centralnog nervnog sistema, tako da su ovi pacijenti pri ukupnoj dnevnoj dozi od 360 mg bupropion-hidrohlorida /32 mg naltrekson-hidrohlorida generalno imali manju podnošljivost fiksne kombinacije bupropion/naltrekson, što je verovatno posledica većih koncentracija aktivnih metabolita u plazmi. Vrste događaja podnošljivosti su bile slične događajima uočenim kod pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega (videti odeljke 4.2, 4.4 i 5.2).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Iskustvo u vezi predoziranja kod ljudi

Nema kliničkih iskustava u predoziranju sa kombinovanom primenom bupropiona i naltreksona. Maksimalna dnevna doza kombinovane upotrebe bupropiona i naltreksona primenjena u kliničkim studijama je sadržala 50 mg naltrekson-hidrohlorida i 400 mg bupropion-hidrohlorida. Najozbiljnije kliničke

implikacije kombinovane primene prekomerne doze bupropiona i naltreksona verovatno su povezane sa bupropionom.

Bupropion

Opisano je akutno uzimanje doza koje su 10 puta veće od maksimalne terapijske doze bupropiona (što odgovara približno 8 puta većoj od preporučene dnevne doze fiksne kombinacije bupropion/naltrekson). Epileptični napadi su prijavljeni kod približno jedne trećine prijavljenih slučajeva predoziranja. Ostale ozbiljne reakcije prijavljene usled predoziranja samog bupropiona uključuju halucinacije, gubitak svesti, sinusnu tahikardiju i promene u EKG-u, kao što su poremećaji provodljivosti (uključujući i produženje QRS intervala) ili aritmije. Povišena telesna temperatura, ukočenost mišića, rabdomioliza, hipotenzija, stupor, koma i respiratorna insuficijencija su prijavljeni uglavnom kad je bupropion bio deo predoziranja istovremene primene više lekova.

Iako se najveći broj pacijenata oporavo bez posledica, prijavljeni su i slučajevi sa smrtnim ishodom udruženi sa predoziranjem samo bupropionom kod ispitanika koji su uzeli velike doze leka. Takođe je zabeležen serotoninški sindrom.

Naltrekson

Postoji ograničeno iskustvo sa predoziranjem naltreksonom u monoterapiji kod ljudi. U jednoj studiji, ispitanici su primali 800 mg naltrekson-hidrohlorida dnevno (što odgovara 25 puta većoj dozi od preporučene dnevne doze fiksne kombinacije bupropion/naltrekson), u trajanju do jedne nedelje i nisu pokazali znake toksičnosti.

Lečenje predoziranja

Potrebno je obezbediti odgovarajuću prohodnost disajnih puteva, oksigenaciju i ventilaciju disajnih puteva. Potrebno je pratiti srčani ritam i vitalne znake. Preporučuje se takođe i praćenje EKG-a prvih 48 sati posle ingestije. Takođe, preporučene su opšte suportivne i simptomatske mere. Indukcija povraćanja se ne preporučuje.

Preporučuje se primena aktivnog uglja. Ne postoji iskustvo sa primenom forsirane diureze, dijalize, hemoperfuzije ili zamenske transfuzije u lečenju predoziranja kod kombinovane upotrebe bupropiona i naltreksona. Nisu poznati specifični antidoti kod kombinovane upotrebe bupropiona i naltreksona.

Zbog dozno zavisnog rizika od epileptičnih napada kod predoziranja bupropionom, potrebno je razmotriti hospitalizaciju nakon sumnje na predoziranje fiksnom kombinacijom bupropion/naltrekson. Na osnovu ispitivanja na životinjama, preporučuje se da se epileptični napadi leče intravenskom primenom benzodiazepina i po potrebi primenom drugih suportivnih mera.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Preparati protiv gojaznosti, isključujući dijetetske proizvode; Preparati protiv gojaznosti sa centralnim delovanjem

ATC šifra: A08AA62

Mehanizam dejstva i farmakodinamska dejstva

Tačna neurohemijska dejstva fiksne kombinacije bupropion/naltrekson na suzbijanje apetita nisu u potpunosti razjašnjena. Lek sadrži dve aktivne supstance: naltrekson, μ -opioidni antagonist, i bupropion, slabi inhibitor ponovnog preuzimanja dopamina i norepinefrina u neuronima. Ove aktivne supstance utiču na dva glavna područja u mozgu, a posebno na arkuatno jezgro hipotalamusa i mezolimbčki dopaminergički sistem nagrađivanja.

U arkuatnom jezgru hipotalamusa, bupropion stimuliše neurone pro-opiomelanokortina (engl. *pro-opiomelanocortin*, POMC) koji otpuštaju alfa-hormon koji stimuliše melanocyte (engl. *alpha melanocyte stimulating hormone*, α -MSH), koji se zatim vezuje za melanokortin 4 receptore i stimuliše ih (engl.

melanocortin 4 receptors, MC4-R). Kad se α -MSH otpušta, POMC neuroni istovremeno otpuštaju β -endorfin, koji je endogeni agonist μ -opioidnih receptora. Vezivanje β -endorfina za μ -opioidne receptore na POMC neuronima posreduje u negativnoj povratnoj sprezi na POMC neurone i dovodi do smanjenja otpuštanja α -MSH. Smatra se da blokiranje ove inhibitorne povratne sprege naltreksonom omogućava potentniju i dugotrajniju aktivaciju POMC neurona, čime se pojačava dejstvo bupropiona na energetsku ravnotežu. Pretklinički podaci ukazuju na to da naltrekson i bupropion imaju više nego aditivni efekat u ovom području na smanjenje unosa hrane kada se daju zajedno.

Klinička efikasnost i bezbednost

Efikasnost fiksne kombinacije bupropion/naltrekson na gubitak telesne mase, održavanje telesne mase, obim struka, sastav tela, markere povezane sa gojaznošću za kardiovaskularne i metaboličke parametre i procene koje prijavljuju pacijenti su ispitani u dvostruko slepoj, placebo kontrolisanoj studiji gojaznosti faze 2 i faze 3 (BMI raspon 27-45 kg/m²) sa trajanjem ispitivanja od 16 do 56 nedelja, randomizovano na naltrekson-hidrohlorid (16 do 50 mg/dan) i/ili bupropion-hidrohlorid (300 do 400 mg/dan) ili placebo.

Uticao na gubitak telesne mase i održavanje telesne mase

Četiri multicentrične, dvostruko slepe, placebo kontrolisane studije faze 3 (NB-301, NB-302, NB-303 i NB-304) sprovedene su kako bi se procenio uticaj fiksne kombinacije bupropion/naltrekson u lečenju gojaznosti uz promene stila života kod 4536 ispitanika koji su primali fiksnu kombinaciju bupropion/naltrekson ili placebo. Lečenje je započeto sa periodom eskalacije doze. U tri studije (NB-301, NB-302 i NB-304) je postignut primarni parametar praćenja efikasnosti u 56. nedelji, a u jednoj studiji (NB-303) u 28. nedelji, ali je nastavljena do 56 nedelja. U toku sprovođenja studija NB-301, NB-303 i NB-304 periodično su bile uključivane instrukcije iz ispitnog centra o smanjenju unosa kalorija i povećanju fizičke aktivnosti, dok je u studiju NB-302 bio uključen program intenzivne promene ponašanja koji se sastojao od 28 sesija grupnog savetovanja tokom 56 nedelja, kao i propisane rigorozne dijetete i režimi vežbanja. U studiji NB-304 su procenjivani ispitanici sa dijabetesom tip 2 koji nisu postigli glikemijski cilj od HbA1c < 7% (53 mmol/mol) sa oralnim antidijabeticima ili samo dijetom ili vežbama. Studija NB-303 je uključila ponovnu zaslepljenu (engl. *blinded*) randomizaciju pacijenata i dodatak veće doze naltreksona (naltrekson-hidrohlorida 48 mg/bupropion-hidrohlorida 360 mg) u 28. nedelji polovini kohorte ispitanika u grupi koja se aktivno lečila, a koji nisu odgovarali na lečenje na odgovarajući način, tako da je primarni parametar praćenja efikasnosti koji upoređuje promenu telesne mase sa 32 mg naltrekson-hidrohlorida/360 mg bupropion-hidrohlorida u odnosu na placebo procenjen u 28. nedelji.

Od ukupne populacije od 4536 ispitanika u studijama faze 3 sa fiksnom kombinacijom bupropion/naltrekson, 25% je imalo hipertenziju, 33% je imalo koncentraciju glukoze u stanju gladovanja ≥ 100 mg/dL (5,6 mmol/L) na početku, 54% je imalo dislipidemiju pri uključivanju u ispitivanje i 11% je imalo dijabetes tip 2.

U kombinovanim studijama faze 3, prosečna starost ispitanika je bila 46 godina, 83% su bile žene, a 77% su bili ispitanici bele rase, 18% su bili ispitanici crne rase, a 5% ispitanika je bilo drugih rasa. Srednja vrednost početnog BMI je bila 36 kg/m², a srednja vrednost obima struka je bila 110 cm. Dva koprimaryna parametra praćenja efikasnosti su procentualna promena u odnosu na početnu telesnu masu i procenat ispitanika kod kojih je ukupna telesna masa smanjena $\geq 5\%$. Sumarni podaci srednjih vrednosti promene telesne mase se odnose na populaciju predviđenu za lečenje (engl. *Intent-to-Treat*, ITT), definisanu kao ispitanici koji su bili randomizovani i koji su imali merenje telesne mase na početku i bar jedno merenje telesne mase nakon početnog merenja tokom definisane faze terapije, pomoću LOCF analize (engl. *last observation carried forward*, LOCF) kao i analizu onih koji su završili ispitivanje. Sažeci udela ispitanika koji su postigli smanjenje telesne težine $\geq 5\%$ ili $\geq 10\%$ koriste analizu početnog posmatranja prenesenog dalje (engl. *baseline observation carried forward*, BOCF) svih randomizovanih ispitanika. Ukupna adherenca (aktivan pristup pacijenta sprovođenju terapije) je bila slična između studija i slična između lečenih grupa. Stope adherence lečenja za integrisane studije faze 3 su bile: 67% NB prema 74% placebo 16. nedelja, 63% NB prema 65% placebo 26. nedelja, 55% NB prema 55% placebo 52. nedelja.

Kao što je prikazano u Tabeli 2, ispitanici studije NB-301 imali su srednju vrednost gubitka telesne mase - 5,4%, dok su primali fiksnu kombinaciju bupropion/naltrekson u odnosu na -1,3% kod ispitanika koji su

primali placebo. Gubitak telesne mase od najmanje 5% od početne telesne mase mnogo češće je zabeležen kod ispitanika na terapiji fiksnom kombinacijom bupropion/naltrekson (31%) u poređenju sa placebo (12%) (Tabela 3). Izraženiji gubitak telesne mase zabeležen je u kohorti ispitanika koji su bili 56 nedelja na terapiji fiksnom kombinacijom bupropion/naltrekson (-8,1%) u odnosu na placebo (-1,8%). Slični rezultati su zabeleženi u studiji NB-303, koja je bila sličnog dizajna, sa značajnim gubitkom zabeleženim kod ispitanika koji su primali fiksnu kombinaciju bupropion/naltrekson u poređenju sa placebo za primarni parametar praćenja efikasnosti u 28. nedelji, a održao se tokom 56 nedelja od početka ispitivanja (Tabela 3).

Fiksna kombinacija bupropion/naltrekson takođe je procenjena u kombinaciji sa intenzivnim savetovanjem promene ponašanja u studiji NB-302. Shodno tome, zabeležena je veća srednja vrednost gubitka telesne mase u odnosu na početne vrednosti za terapiju fiksnom kombinacijom bupropion/naltrekson (-8,1%) u poređenju sa studijom NB-301 (-5,4%) u 56. nedelji, a za placebo (-4,9%) u poređenju sa studijom NB-301 (-1,3%).

Efekti lečenja uočeni kod gojaznih ispitanika i ispitanika sa prekomernom telesnom masom i dijabetes melitusom tip 2 (studija NB-304) bili su nešto manje izraženi od onih uočenih u drugim studijama faze 3. Fiksna kombinacija bupropion/naltrekson (-3,7%) je bila značajno ($p < 0,001$) efikasnija kod te populacije nego placebo (-1,7%).

Tabela 3.

Srednja vrednost gubitka telesne mase (% promene) od početne vrednosti do 56. nedelje u studijama faze 3 sa fiksnom kombinacijom bupropion/naltrekson (NB) NB-301, NB-302 i NB-304 i od početne vrednosti do 28. nedelje u studiji faze 3 NB-303

	Podaci za 56 nedelja						Podaci za 28 nedelja	
	NB-301		NB-302		NB-304		NB-303	
	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO
Analički set za ispitanike predviđenih za lečenje (ITT) ⁺								
N	538	536	565	196	321	166	943	474
Početna vrednost (kg)	99,8	99,5	100,3	101,8	104,2	105,3	100,4	99,4
LS srednja vrednost (95% CI) % promene od početne vrednosti	-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)
Analički set za ispitanike koji su završili studiju ⁺⁺								
N	296	290	301	106	175	100	619	319
Početna vrednost (kg)	99,8	99,2	101,2	100,4	107,0	105,1	101,2	99,0
LS srednja vrednost (95% CI) % promene od početne vrednosti	-8,1 (-9,0 -7,2)	-1,8 (-2,7 -0,9)	-11,5 (-12,6 -10,4)	-7,3 (-9,0 -5,6)	-5,9 (-6,8 -5,0)	-2,2 (-3,4 -1,0)	-7,8 (-8,3 -7,3)	-2,4 (-3,0 -1,8)

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

95% intervala pouzdanosti izračunato kao srednja vrednost $LS \pm 1,96 \times$ standardna greška.

⁺ Ispitanici koji su randomizovani, imali su merenje telesne mase na početku, i najmanje jedno merenje telesne mase nakon početnog tokom definisane faze lečenja. Rezultati se zasnivaju na LOCF analizi.

⁺⁺ Ispitanici kojima je merena početna i telesna masa nakon početne i koji su završili lečenje u trajanju od 56 nedelja (studije NB-301, NB-302 i NB-304) ili 28 nedelja (NB-303).

* Razlika u odnosu na placebo < 0,001.

Studije NB-301, NB-302 i NB-303 su sprovedene kod ispitanika koji su bili gojazni, ili sa prekomernom telesnom masom, ili gojazni sa pratećim bolestima. Studija NB-302 je imala intenzivniji program promene ponašanja, dok je primarni parametar praćenja efikasnosti studije NB-303 bio u 28. nedelji kako bi se omogućila rerandomizacija na druge doze u kasnijem delu studije. Studija NB-304 je bila sprovedena kod ispitanika koji su imali prekomernu telesnu masu ili koji su bili gojazni i imali dijabetes melitus tip 2.

Procenat ispitanika sa gubitkom telesne mase $\geq 5\%$ ili $\geq 10\%$ od početne vrednosti bio je veći sa fiksnom kombinacijom bupropion/naltrekson u poređenju sa placebo u sva četiri ispitivanja gojaznosti faze 3 (Tabela 4).

Tabela 4.

Procenat (%) ispitanika sa gubitkom telesne mase $\geq 5\%$ i $\geq 10\%$ od početne vrednosti do 56. nedelje u studijama faze 3 NB-301, NB-302 i NB-304, i od početne vrednosti do 28. nedelje u studiji faze 3 NB-303.

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

⁺ pomoću analize početnog posmatranja prenesenog dalje (BOCF)

⁺⁺ Ispitanici kojima je merena početna i telesna masa nakon početne i koji su završili lečenje u trajanju od 56 nedelja (studije NB-301, NB-302 i NB-304) ili 28 nedelja (NB-303).

* Razlika u odnosu na placebo, $p < 0,001$

** Razlika u odnosu na placebo, $p < 0,01$

Studije NB-301, NB-302 i NB-303 su sprovedene kod ispitanika koji su bili gojazni, ili imali prekomernu telesnu masu ili su bili gojazni sa pratećim bolestima. Studija NB-302 je imala intenzivniji program promene ponašanja, dok je primarni parametar praćenja efikasnosti studije NB-303 bio 28. nedelja kako bi se omogućila ponovna randomizacija na druge doze u kasnijem delu studije. Studija NB-304 je bila sprovedena kod ispitanika koji su imali prekomernu telesnu masu ili koji su bili gojazni i imali dijabetes melitus tip 2.

Uvidom u rezultate ispitanika u 16. nedelji četiri kliničke studije faze 3, 50,8% ispitanika lečenih fiksnom kombinacijom bupropion/naltrekson izgubilo je $\geq 5\%$ svoje početne telesne mase, u poređenju sa 19,3% kod ispitanika koji su primali placebo (koji su odgovorili na lečenje u 16. nedelji). Za godinu dana, prosečan

gubitak telesne mase (koristeći LOCF metodologiju) među ispitanicima koji su odgovorili na lečenje u 16. nedelji i koji su primali fiksnu kombinaciju bupropion/naltrekson bio je 11,3%, od kojih je 55% izgubilo $\geq 10\%$ telesne mase. Osim toga, ispitanici koji su odgovorili na lečenje u 16. nedelji i koji su primali fiksnu kombinaciju bupropion/naltrekson su imali visoku stopu zadržavanja u studiji, pri čemu je 87% završilo jednu godinu lečenja. Prag gubitka telesne mase od $\geq 5\%$ u 16. nedelji je imao pozitivnu prediktivnu vrednost od 86,4% i negativnu prediktivnu vrednost od 84,8% za određivanje da li bi ispitanik koji je uzimao fiksnu kombinaciju bupropion/naltrekson postigao gubitak telesne mase od minimum 5% u 56. nedelji. Kod pacijenata koji nisu zadovoljili kriterijum ranog odgovora, utvrđeno je da nemaju povećane probleme sa podnošljivošću ili bezbednošću u odnosu na pacijente koji su imali povoljan rani odgovor.

Uticaj na kardiovaskularne i metaboličke parametre

Zabeleženo je poboljšanje vrednosti obima struka (uključujući i ispitanike sa dijabetesom tip 2), vrednosti triglicerida, HDL-holesterola i LDL-holesterol/HDL-holesterol odnosa za ispitanike na terapiji fiksnom kombinacijom bupropion/naltrekson u odnosu na placebo u svim studijama faze 3 (Tabela 4). Poboljšanja u vrednosti triglicerida, HDL-holesterola i odnosa LDL-holesterola/HDL-holesterola zabeleženi su kod ispitanika na terapiji fiksnom kombinacijom bupropion/naltrekson kod kojih je dijagnostikovana osnovna dislipidemija bez obzira na lečenje dislipidemije. Promene u srednjoj vrednosti krvnog pritiska opisane su u odeljku 4.4. Pored toga, kod ispitanika koji nisu imali dijabetes tip 2, a primali su fiksnu kombinaciju bupropion/naltrekson bilo je smanjenja vrednosti insulina u stanju gladovanja i HOMA-IR, mere insulinske rezistencije.

Uticaj na kontrolu glikemije kod gojaznih ispitanika sa dijabetesom tip 2

Nakon 56 nedelja terapije kod ispitanika sa dijabetesom tip 2 (NB-304), fiksna kombinacija bupropion/naltrekson je dovela do poboljšanja parametara kontrole glikemije u poređenju sa placebom (Tabela 5). Veće poboljšanje HbA1c u odnosu na placebo uočeno je u prvom merenju nakon početnog (16. nedelja, $p < 0,001$). Srednja vrednost promene HbA1c od početnog nivoa 56. nedelje je bila -0,63% kod ispitanika na terapiji fiksnom kombinacijom bupropion/naltrekson u odnosu na ispitanike na placebo -0,14% ($p < 0,001$). Kod ispitanika sa početnim HbA1c $> 8\%$ (64 mmol/mol), promene HbA1c pri ishodu bile su -1,1% odnosno 0,5% za fiksnu kombinaciju bupropion/naltrekson u odnosu na placebo. Poboljšanja su zabeležena za koncentraciju glukoze i insulina natašte, vrednost insulina u stanju gladovanja, HOMA-IR i udeo ispitanika (izraženo u procentima) kojima je bilo potrebno hitno lečenje dijabetesa lekovima, a koji su primali fiksnu kombinaciju bupropion/naltrekson, u odnosu na placebo.

Tabela 5.

Promene kardiovaskularnih i metaboličkih parametara od početne vrednosti do 56. nedelje u studijama faze 3 NB-301, NB-302 i NB-304, i od početne vrednosti do 28. nedelje u studiji faze 3 NB-303.

	Podaci za 56 nedelja						Podaci za 28 nedelja	
	NB-301		NB-302		NB-304		NB-303	
	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO
Potpun analitički set⁺								
N	471	511	482	193	265	159	825	456
Obim struka, cm	-6,2*	-2,5	-10,0*	-6,8	-5,0*	-2,9	-6,2*	-2,7
Trigliceridi, % promene	-12,7*	-3,1	-16,6*	-8,5	-11,2*	-0,8	-7,3*	-1,4
HDL-holesterol, mg/dL	3,4*	-0,1	4,1*	0,9	3,0*	-0,3	1,2*	-1,4
LDL-holesterol/HDL-holesterol odnos	-0,21*	-0,05	-0,05*	0,12	-0,15*	0,04	-0,15*	0,07
HbA1c, %	Nije primenljivo				-0,6*	-0,1	Nije primenljivo	
Koncentracija glukoze u stanju gladovanja, mg/dL	-3,2*	-1,3	-2,4	-1,1	-11,9	-4,0	-2,1	-1,7
Vrednost insulina	-17,1*	-4,6	-28,0*	-15,5	-13,5	-10,4	-14,1*	-0,5

u stanju gladovanja, % promene								
HOMA-IR, % promene	-20,2*	-5,9	-29,9*	-16,6	-20,6	-14,7	-16,4*	-4,2

+ pomoću LOCF analize

* P-vrednost < 0,05 (nominalna vrednost) poređena sa grupom na placebo.

Studije NB-301, NB-302 i NB-303 sprovedene kod ispitanika koji su bili gojazni, ili su imali prekomernu telesnu masu, ili su bili gojazni sa pratećim bolestima. Studija NB-302 je imala intenzivniji program promene ponašanja, dok je primarni parametar praćenja efikasnosti studije NB-303 bio u 28. nedelji kako bi se omogućila ponovna randomizacija na druge doze u kasnijem delu studije. Studija NB-304 je bila sprovedena kod ispitanika koji su imali prekomernu telesnu masu ili koji su bili gojazni i imali dijabetes melitus tip 2.

Uticao na sastav tela

U podgrupi ispitanika, sastav tela je meren koristeći dvoenergetsku rendgensku apsorpciometriju (engl. *dual energy X ray absorptiometry*, DEXA) (bupropion/naltrekson = 79 ispitanika i placebo = 45 ispitanika) i primenom višeslojne kompjuterizovane tomografije (engl. *computed tomography*, CT), (bupropion/naltrekson = 34 ispitanika i placebo = 24 ispitanika). DEXA procena je pokazala da je terapija fiksnom kombinacijom bupropion/naltrekson povezana sa većim smanjenjima od početnih vrednosti ukupne telesne masti i visceralnog masnog tkiva u odnosu na placebo. Kao što se očekivalo, ispitanici na terapiji fiksnom kombinacijom bupropion/naltrekson imali su veću srednju vrednost povećanja od početnih vrednosti ukupne telesne bezmasne mase u poređenju sa ispitanicima koji su primali placebo. Ovi rezultati upućuju na to da se većina ukupnog gubitka telesne mase može pripisati smanjenju masnog tkiva uključujući i visceralno masno tkivo.

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove je odložila obavezu podnošenja rezultata ispitivanja leka Mysimba u jednoj ili više podgrupa pedijatrijske populacije sa gojaznošću (videti odeljak 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primeni). Fiksna kombinacija bupropion/naltrekson ne sme da se primenjuje kod dece i adolescenata.

5.2. Farmakokinetički podaci

Rezultati ispitivanja relativne bioraspoloživosti pojedinačne doze kod zdravih ispitanika pokazali su da su tablete fiksne kombinacije bupropion/naltrekson, kada su doze prilagođene, bioekvivalentne na osnovu srednje vrednosti odnosa $PIK_{0-\infty}$ i 90% intervala pouzdanosti, sa naltreksonom sa trenutnim oslobađanjem (engl. *immediate release*, IR) ili bupropionom sa produženim oslobađanjem (engl. *prolonged release*, PR) primenjenih pojedinačno.

Resorpcija:

Nakon jednokratne oralne primene tablete fiksne kombinacije bupropion/naltrekson kod zdravih ispitanika, maksimalne koncentracije naltreksona i bupropiona su postignute oko 2, odnosno 3 sata nakon primene fiksne kombinacije naltrekson/bupropion. Na osnovu merenja vrednost PIK , nije bilo razlike u bioraspoloživosti naltreksona ili bupropiona kada su primenjeni u kombinaciji, u odnosu na to kada su primenjeni pojedinačno. Međutim, s obzirom na prirodu produženog oslobađanja leka za fiksnu kombinaciju bupropion/naltrekson, vrednost C_{max} za naltrekson je bila značajno smanjena u odnosu na 50 mg naltrekson-hidrohlorida IR primenjenog pojedinačno (nakon prilagođavanja doze razlika je bila dvostruka). Vrednost C_{max} bupropiona iz fiksne kombinacije bupropion/naltrekson (180 mg bupropion-hidrohlorida) je odgovarala C_{max} bupropiona PR (150 mg bupropion-hidrohlorida), pokazujući da je C_{max} bupropiona postignuta sa fiksnom kombinacijom bupropion/naltrekson (360 mg bupropion-hidrohlorida/dan) uporediva sa vrednošću postignutom sa komercijalno dostupnim bupropionom PR (300 mg bupropion-hidrohlorida/dan) primenjenim samostalno.

Naltrekson i bupropion se dobro resorbuju iz gastrointestinalnog trakta (> 90%), međutim, naltrekson ima značajan efekat prvog prolaska čime je njegova bioraspoloživost svedena na samo 5-6% (intaktnog oblika).

Uticao na hranu:

Kada je fiksna kombinacija bupropion/naltrekson data uz obrok sa visokim sadržajem masti, vrednosti PIK i C_{max} za naltrekson su se povećale 2,1 puta odnosno 3,7 puta, a vrednosti PIK i C_{max} za bupropion su se povećali 1,4 puta odnosno 1,8 puta. U stanju ravnoteže, dejstvo hrane je imalo za rezultat povećanje vrednosti PIK i C_{max} od 1,7 odnosno 1,9 puta za naltrekson, i od 1,1 odnosno 1,3 puta za bupropion. Kliničko iskustvo uključuje različite uslove obroka i podržava primenu tableta fiksne kombinacije bupropion/naltrekson sa hranom.

Distribucija:

Srednja vrednost volumena distribucije u stanju ravnoteže naltreksona i bupropiona propisanih oralno kao fiksna kombinacija bupropion/naltrekson, V_{ss}/F , bila je 5697 litara, odnosno 880 litara.

Vezivanje za proteine plazme nije obimno za naltrekson (21%) ili bupropion (84%) što ukazuje na mali potencijal za interakcije leka istiskivanjem.

Biotransformacija i eliminacija:

Nakon jednokratne oralne primene tableta fiksne kombinacije bupropion/naltrekson zdravim ispitanicima, srednja vrednost poluvremena eliminacije $T_{1/2}$ je bila oko 5 sati za naltrekson i 21 sat za bupropion.

Naltrekson

Glavni metabolit naltreksona je 6-beta-naltreksol. Iako slabije delotvoran od naltreksona, 6-beta-naltreksol se eliminiše sporije i stoga cirkuliše pri mnogo većim koncentracijama od naltreksona. Naltrekson i 6-beta-naltreksol se ne metabolišu putem enzima citohroma P450 i *in vitro* ispitivanja pokazuju da ne postoji mogućnost za inhibiciju ili indukciju važnih izoenzima. Naltrekson se prvenstveno metaboliše u 6-beta-naltreksol pomoću dihidrodiol dehidrogenaza (DD1, DD2 i DD4). Drugi glavni metabolički putevi su stvaranje metabolita 2-hidroksi-3-O-metil naltreksona i 2-hidroksi-3-O-metil-6-beta-naltreksola, verovatno posredstvom katehol-O-metil transferaze (COMT), i glukuronidacijom verovatno posredstvom UGT1A1 i UGT2B7.

Naltrekson i njegovi metaboliti izlučuju se prvenstveno preko bubrega (37 do 60% doze). Izvedena vrednost za izlučivanje naltreksona preko bubrega nakon oralne primene, uz korekciju zbog vezivanja za proteine plazme iznosi 89 mL/min. Enzim koji je odgovoran za glavni put eliminacije nije poznat. Eliminacija putem fecesa je neznatnog obima.

Bupropion

Bupropion se u velikoj meri metaboliše u tri aktivna metabolita: hidroksibupropion, treohidrobupropion i eritrohidrobupropion. Metaboliti imaju duže poluvreme eliminacije od bupropiona i akumuliraju se u većoj meri. U *in vitro* studijama rezultati ukazuju na to da je CYP2B6 glavni izoenzim koji učestvuje u stvaranju hidroksibupropiona, a CYP1A2, 2A6, 2C9, 3A4 i 2E1 su manje uključeni. Nasuprot tome, stvaranje treohidrobupropiona je prema podacima iz literature posredovano 11-beta-hidroksisteroid dehidrogenazom 1. Metabolički put odgovoran za stvaranje eritrohidrobupropiona nije poznat.

Bupropion i njegovi metaboliti inhibiraju CYP2D6. Bupropion i hidroksibupropiona se vezuju za proteine plazme u istoj meri (84%), dok se druga dva metabolita treohidrobupropion i eritrohidrobupropion vezuju za proteine plazme u približno duplo manjem stepenu.

Nakon oralne primene 200 mg ^{14}C -bupropion-hidrohlorida kod ljudi, 87% i 10% radioaktivne doze su pronađene u urinu odnosno fecesu. Frakcija oralne doze bupropiona od 0,5% izlučuje se u nepromenjenom obliku, što je u skladu sa obimnim metabolizmom bupropiona.

Akumulacija:

Nakon primene fiksne kombinacije bupropion/naltrekson dva puta dnevno, naltrekson se ne akumulira, dok se 6-beta-naltreksol akumulira tokom vremena. Na osnovu poluvremena eliminacije, procenjuje se da 6-beta-naltreksol dostiže stanje ravnoteže za oko 3 dana. Metaboliti bupropiona (i u manjoj meri nemetabolisan bupropion) se akumuliraju i dostižu ravnotežno stanje za oko nedelju dana. Nije sprovedeno ispitivanje koje upoređuje vrednosti PIK ili C_{max} tableta sa produženim oslobađanjem fiksne kombinacije bupropion/naltrekson i bupropiona PR ili naltreksona IR primenjenih pojedinačno, u okviru višestrukog doziranja (tj. u uslovima ravnotežnog stanja).

Posebne populacije

Pol i rasa: Objedinjeni podaci analize fiksne kombinacije bupropion/naltrekson su pokazali da nema značajnih razlika u vezi sa polom ili rasom u farmakokinetičkim parametrima bupropiona ili naltreksona. Međutim, opsežna ispitivanja su sprovedena samo kod ispitanika bele i crne rase. Nije potrebno prilagođavanje doze na osnovu pola ili rase.

Starije osobe: Farmakokinetika fiksne kombinacije bupropion/naltrekson nije procenjena kod starije populacije. S obzirom na to da se produkti metabolizma naltreksona i bupropiona izlučuju urinom, a kod starijih ljudi postoji veća verovatnoća smanjenja funkcije bubrega, treba pažljivo odrediti dozu, a može biti korisno praćenje bubrežne funkcije. Ne preporučuje se davanje fiksne kombinacije bupropion/naltrekson pacijentima starosti iznad 75 godina.

Pušači: Objedinjeni podaci analize fiksne kombinacije bupropion/naltrekson nisu otkrili značajne razlike u koncentracijama u plazmi bupropiona ili naltreksona kod pušača u poređenju sa nepušačima. Efekti pušenja cigareta na farmakokinetiku bupropiona su ispitivani kod 34 zdravih dobrovoljaca oba pola; 17 su bili hronični pušači cigareta, a 17 nepušači. Nakon oralne primene jedne doze od 150 mg bupropion-hidroklorida, nije bilo statistički značajne razlike u C_{max} , poluvremenu, T_{max} , vrednost PIK ili klirensu bupropiona ili njegovim aktivnim metabolitima između pušača i nepušača.

Oštećenje funkcije jetre: Sprovedeno je farmakokinetičko ispitivanje pojedinačne doze fiksne kombinacije bupropion/naltrekson kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre. Rezultati ovog ispitivanja pokazali su da je kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* rezultat 5-6 [stadijum A]) postojao blagi porast koncentracija naltreksona, dok su koncentracije bupropiona i većine ostalih metabolita uglavnom bile uporedive i ne veće nego dvostruko veće u odnosu na one kod pacijenata sa normalnom funkcijom jetre. Kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* rezultat 7-9 [stadijum B]) i teškim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* rezultat 10 ili viši [stadijum C]), porast maksimalne koncentracije naltreksona od ~6 i ~30 puta uočen je kod pacijenata sa umerenim odnosno teškim oštećenjem funkcije jetre, dok je porast koncentracije bupropiona bio ~2 puta u obe grupe. Porast od ~2 i ~4 puta za površinu ispod krive za bupropion uočen je kod pacijenata sa umerenim odnosno teškim oštećenjem. Nije bilo konzistentnih promena metabolita naltreksona ili bupropiona povezanih sa različitim stepenima oštećenja funkcije jetre. Fiksna kombinacija bupropion/naltrekson je kontraindikovana kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 4.3), i ne preporučuje se kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 4.4). Kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije jetre preporučena najveća dnevna doza fiksne kombinacije bupropion/naltrekson mora da se smanji (videti odeljak 4.2).

Oštećenje funkcije bubrega: sprovedeno je farmakokinetičko ispitivanje pojedinačne doze fiksne kombinacije bupropion/naltrekson kod ispitanika sa oštećenjem funkcije bubrega u odnosu na ispitanike sa normalnom funkcijom bubrega. Rezultati ovog ispitivanja su pokazali da je površina ispod krive za bupropion i metabolite u plazmi i za naltrekson i metabolite u plazmi povećana manje od dva puta kod pacijenata sa umerenim i teškim oštećenjem funkcije bubrega, dok su kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije bubrega zabeležena manja povećanja. Na osnovu ovih rezultata, ne preporučuje se prilagođavanje doza kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije bubrega. Kod pacijenata sa umerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega maksimalnu preporučenu dnevnu dozu fiksne kombinacije naltrekson/bupropion treba smanjiti. Fiksna kombinacija bupropion/naltrekson je kontraindikovana kod pacijenata sa insuficijencijom bubrega u terminalnoj fazi (videti odeljak 4.3)

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Efekti kombinovane upotrebe bupropiona i naltreksona nisu ispitivani na životinjama.

Pretklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih studija bezbedonsne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i karcinogenog potencijala ne ukazuju na posebne rizike pri primeni leka kod ljudi. U pretkliničkim ispitivanjima zabeležena su dejstva samo pri izloženosti dozama koje su znatno veće od maksimalno dozvoljenih kod ljudi, što ukazuje na njihov mali značaj za kliničku primenu. Međutim,

postoje neki dokazi o hepatotoksičnosti sa povećanjem doze, budući da je pri terapijskim i većim dozama zabeležen reverzibilni porast vrednosti enzima jetre kod ljudi (videti odeljak 4.4 i 4.8). Promene na jetri su primećene u ispitivanjima primene bupropiona na životinjama, ali one odražavaju delovanje induktora enzima jetre. U preporučenim dozama kod ljudi, bupropion ne indukuje sopstveni metabolizam. To ukazuje da nalazi jetre kod laboratorijskih životinja imaju samo ograničen značaj u proceni i oceni rizika bupropiona.

Reproduktivna toksičnost:

Naltrekson (100 mg/kg/dan, oko 30 puta veća doza od doze naltreksona u fiksnoj kombinaciji bupropion/naltrekson na osnovu mg/m²) uzrokuje značajno povećanje pseudotrudnoća kod ženki pacova. Takođe je došlo do smanjenja stope trudnoće parenih ženki pacova. Nije bilo efekta na plodnost mužjaka pri takvom doziranju. Važnost tih zapažanja za ljudsku plodnost nije poznata.

Pokazano je da naltrekson ima embriocidno dejstvo kod pacova kod kojih je primenjena doza od 100 mg/kg/dan naltreksona (30 puta veća doza od doze u fiksnoj kombinaciji bupropion/naltrekson) pre i tokom trudnoće, i kod kunića lečenih sa 60 mg/kg/dan naltreksona (36 puta veća doza od doze u fiksnoj kombinaciji bupropion/naltrekson) tokom perioda organogeneze.

Ispitivanjem uticaja bupropiona na plodnost kod pacova pri dozama do 300 mg/kg/dan, ili 8 puta veće doze od doze bupropiona u fiksnoj kombinaciji naltrekson/bupropion nije potvrđeno smanjenje plodnosti.

Genotoksičnost:

Naltrekson je bio negativan u sledećim *in vitro* ispitivanjima genotoksičnosti: ispitivanje bakterijske reverzne mutacije (Amesov test), test nasledne translokacije, test izmene sestrinskih hromatida u ćelijama jajnika kineskog hrčka, test mutacije gena mišjeg limfoma. Naltrekson je bio negativan u *in vivo* testu mišjeg mikronukleusa. Nasuprot tome, naltrekson je bio pozitivan u sledećim testovima: test učestalosti recesivne smrtnosti kod vinske mušice, nespecifična DNK oštećenja u testovima repariranja sa *E. coli* i WI-38 ćelija, i analiza urina na ostatke metilovanog histidina. Klinički značaj ovih dvosmislenih nalaza nije poznat.

Podaci o genotoksičnosti ukazuju na to da je bupropion slab bakterijski mutagen, ali nije mutagen sisara, tako da nema zabrinutosti da je genotoksičan za ljude. Ispitivanja na miševima i pacovima potvrđuju odsustvo kancerogenosti kod ovih vrsta.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:

L-Cistein-hidrohlid;
Celuloza, mikrokristalna;
Hidroksipropilceluloza;
Magnezijum-stearat;
Laktoza, bezvodna;
Laktoza, monohidrat;
Krosprovidon tip A;
FD&C Blue#2 Aluminium Lake (E 132);
Hipromeloza;
Dinatrijum-edetat;
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;

Film (obloga) tablete:

Opadry II Blue 85F90663
polivinilalkohol;
titan-dioksid (E171);
makrogol tip3350;
talk;
FD&C Blue#2 Aluminium Lake

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

30 meseci.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30 °C.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je PVC/PCTFE/PVC/ALU blister koji sadrži 28 tableta sa produženim oslobađanjem. Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 4 blistera sa po 28 tableta sa produženim oslobađanjem (ukupno 112 tableta sa produženim oslobađanjem) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PHARMASWISS D.O.O., BEOGRAD, Batajnički drum 5A, Beograd

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

515-01-03335-22-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 23.02.2018.

Datum poslednje dozvole: 06.09.2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Septembar, 2023.