

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Mysimba, 8 mg + 90 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 8 mg naltreksonu chlorowodoru, co odpowiada 7,2 mg naltreksonu, oraz 90 mg bupropionu chlorowodoru, co odpowiada 78 mg bupropionu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 73,2 mg laktozy (patrz punkt 4.4).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu.

Niebieskie, obustronnie wypukłe, okrągłe tabletki o średnicy 12-12,2 mm z wytłoczonym napisem „NB-890” na jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Mysimba jest wskazany do stosowania jako uzupełnienie diety o obniżonej kaloryczności i zwiększonej aktywności fizycznej w celu obniżenia masy ciała u pacjentów dorosłych (w wieku ≥ 18 lat) z wyjściową wartością wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*) wynoszącą:

- ≥ 30 kg/m² (otyłość),
- ≥ 27 kg/m² do < 30 kg/m² (nadwaga), jeśli u pacjenta występuje jedna lub więcej chorób związanych z otyłością (np. cukrzyca typu 2, dyslipidemia, wyrównane nadciśnienie tętnicze).

Produkt leczniczy Mysimba należy odstawić po 16 tygodniach stosowania, jeśli masa ciała pacjenta nie uległa obniżeniu o co najmniej 5% początkowej masy ciała (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Po rozpoczęciu leczenia dawkę należy stopniowo zwiększać w okresie 4 tygodni w następujący sposób:

- I tydzień leczenia: jedna tabletki rano
- II tydzień leczenia: jedna tabletki rano i jedna tabletki wieczorem
- III tydzień leczenia: dwie tabletki rano i jedna tabletki wieczorem
- IV tydzień leczenia i następne: dwie tabletki rano i dwie tabletki wieczorem

Maksymalna zalecana dawka dobową produktu leczniczego Mysimba to dwie tabletki dwa razy na dobę, co odpowiada dawce całkowitej naltreksonu chlorowodoru wynoszącej 32 mg i dawce całkowitej bupropionu chlorowodoru wynoszącej 360 mg. Konieczność dalszego stosowania omawianego produktu leczniczego należy zweryfikować po 16 tygodniach (patrz punkt 4.1), a następnie weryfikować raz w roku.

Pominięcie przyjęcia leku

W przypadku pominięcia dawki, nie należy przyjmować dawki dodatkowej, a kolejną dawkę przyjąć o zwykłej porze.

Szczególne populacje pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku powyżej 65 lat)

U pacjentów w wieku powyżej 65 lat skojarzenie naltrekson + bupropion należy stosować z zachowaniem ostrożności, natomiast u pacjentów w wieku powyżej 75 lat stosowanie go jest niezalecane (patrz punkty 4.4, 4.8 i 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek stosowanie skojarzenia naltrekson + bupropion jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). U pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek maksymalna zalecana dawka dobową skojarzenia naltrekson + bupropion wynosi dwie tabletki (jedna tabletka rano i jedna tabletka wieczorem) (patrz punkty 4.4, 4.8 i 5.2). Zaleca się, aby pacjenci z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego rozpoczęli leczenie od jednej tabletki przyjmowanej rano przez pierwszy tydzień leczenia i zwiększyli dawkę do jednej tabletki rano i jednej tabletki wieczorem od 2. tygodnia. U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek zmniejszenie dawki nie jest konieczne. Przed rozpoczęciem stosowania skojarzenia naltrekson + bupropion u osób, u których występuje zwiększone ryzyko zaburzeń czynności nerek, szczególnie u chorych na cukrzycę i osób w podeszłym wieku, należy oznaczyć szacunkowy wskaźnik przesączania kłębuszkowego (ang. estimated glomerular filtration rate, eGFR).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby stosowanie skojarzenia naltrekson + bupropion jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Nie zaleca się stosowania skojarzenia naltrekson + bupropion u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu umiarkowanym (patrz punkty 4.4 i 5.2). U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu lekkim maksymalna dobową dawka skojarzenia naltrekson + bupropion to dwie tabletki (jedna tabletka rano i jedna tabletka wieczorem) (patrz punkty 4.4. i 5.2). Zaleca się, aby pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu lekkim rozpoczęli leczenie od jednej tabletki przyjmowanej rano przez pierwszy tydzień leczenia i zwiększyli dawkę do jednej tabletki rano i jednej tabletki wieczorem od 2. tygodnia. Stopień zaburzeń czynności wątroby należy ocenić na podstawie skali Child-Pugha.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności skojarzenia naltrekson + bupropion u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. W związku z tym skojarzenia naltrekson + bupropion nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Sposób podawania

Podanie doustne. Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą. Tabletki najlepiej przyjmować podczas posiłku (patrz punkt 5.2). Tabletek nie należy przecinać, żuć ani rozgryzać.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Niewyrównane nadciśnienie tętnicze (patrz punkt 4.4).
- Padaczka obecnie lub napady drgawek w wywiadzie (patrz punkt 4.4).
- Guz nowotworowy w ośrodkowym układzie nerwowym.

- Okres bezpośrednio po nagłym odstawieniu alkoholu lub benzodiazepin u osoby uzależnionej.
- Choroba afektywna dwubiegunowa w wywiadzie.
- Przyjmowanie bupropionu lub naltreksonu w innym wskazaniu aniżeli obniżenie masy ciała.
- Żarłoczność psychiczna lub jadłowstręt psychiczny — występujące obecnie lub w przeszłości.
- Uzależnienie od długotrwanie przyjmowanych opioidów (patrz punkty 4.4 i 4.5) lub agonistów receptora opioidowego (np. metadonu) oraz okres bezpośrednio po nagłym odstawieniu opioidów u osoby uzależnionej.
- Przyjmowanie inhibitorów monoaminoooksydazy (inhibitorów MAO). Od odstawienia inhibitorów MAO do rozpoczęcia przyjmowania skojarzenia naltrekson + bupropion powinno upłynąć co najmniej 14 dni (patrz punkt 4.5).
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 5.2).
- Schyłkowa niewydolność nerek (patrz punkty 4.2 i 5.2).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Bezpieczeństwo i tolerancję skojarzenia naltrekson + bupropion należy oceniać w regularnych odstępach czasu.

Stosowanie skojarzenia naltrekson + bupropion należy przerwać, jeśli istnieją problemy związane z bezpieczeństwem stosowania lub tolerancją produktu, w tym problemy z podwyższonym ciśnieniem tętniczym (patrz punkt 4.8).

Samobójstwo i zachowania samobójcze

W skład skojarzenia naltrekson + bupropion wchodzi bupropion. W niektórych krajach bupropion jest wskazany w leczeniu depresji. W przeprowadzonej metaanalizie badań klinicznych z grupą kontrolną otrzymującą placebo, prowadzonych w celu oceny stosowania leków przeciwdepresyjnych u dorosłych pacjentów z zaburzeniami psychicznymi wykazano, że w podgrupie pacjentów w wieku poniżej 25 lat ryzyko zachowań samobójczych było większe w przypadku przyjmowania leków przeciwdepresyjnych niż w przypadku przyjmowania placebo.

Chociaż w badaniach klinicznych trwających do 56 tygodni, z grupą kontrolną otrzymującą placebo, w których oceniano stosowanie skojarzenia naltrekson + bupropion w leczeniu otyłości u dorosłych pacjentów, nie odnotowano ani jednego samobójstwa lub próby samobójczej u pacjentów otrzymujących skojarzenie naltrekson + bupropion, to po wprowadzeniu do obrotu produktów zawierających skojarzenie naltrekson + bupropion zgłaszano przypadki zachowań samobójczych (w tym myśli samobójczych) u pacjentów w każdym wieku otrzymujących skojarzenie naltrekson + bupropion.

W trakcie leczenia skojarzeniem naltrekson + bupropion, szczególnie na jego początku i po każdej zmianie dawki, zaleca się dokładną obserwację pacjentów, zwłaszcza pacjentów z grupy wysokiego ryzyka. Pacjentów (a także ich opiekunów) należy poinformować o konieczności bacznej obserwacji pacjenta pod kątem jakiegokolwiek pogorszenia stanu klinicznego, wystąpienia zachowań lub myśli samobójczych oraz nietypowych zmian w zachowaniu, a także o konieczności natychmiastowego zgłoszenia się do lekarza, gdyby takie objawy wystąpiły.

Napady drgawkowe

Stosowanie bupropionu wiąże się z proporcjonalnym do dawki ryzykiem wystąpienia napadów drgawkowych, przy czym w przypadku bupropionu w postaci o przedłużonym uwalnianiu (ang. sustained release, SR) w dawce 300 mg oszacowana częstość występowania napadów wynosi 0,1%. Po jednorazowym podaniu dawki 180 mg bupropionu w postaci tabletek zawierających skojarzenie naltrekson + bupropion, stężenie bupropionu i jego metabolitów w osoczu osiąga podobne wartości jak po jednorazowym podaniu dawki 150 mg bupropionu w postaci SR. Nie przeprowadzono natomiast żadnego badania w celu porównania wartości stężenia bupropionu i jego metabolitów w osoczu po podaniu wielokrotnym skojarzenia naltrekson + bupropion w postaci tabletek, z wartościami osiąganymi po podaniu bupropionu w postaci tabletek SR. Ponieważ nie wiadomo, czy za ryzyko wystąpienia napadu drgawkowego po podaniu bupropionu odpowiedzialny jest bupropion, czy któryś z jego metabolitów, a ponadto nie ma żadnych danych, które wykazywałyby podobny poziom

stężen w osoczu po podaniu wielokrotnym, nie ma pewności, czy w przypadku stosowania skojarzenia naltrekson + bupropion w dawkach wielokrotnych stwierdza się podobną częstość występowania napadów drgawkowych co w przypadku stosowania bupropionu w postaci SR w dawce 300 mg. W badaniach klinicznych częstość występowania napadów drgawkowych u pacjentów otrzymujących skojarzenie naltrekson + bupropion wynosiła około 0,06% (2/3239 osób), a u pacjentów otrzymujących placebo — 0,00% (0/1515 osób). Ani przytoczona powyżej częstość występowania napadów drgawkowych, ani częstość występowania napadów u pacjentów, którzy otrzymali skojarzenie naltrekson + bupropion w szeroko zakrojonym badaniu klinicznym oceniającym parametry sercowo-naczyniowe (CVOT) nie była wyższa od częstości występowania napadów w przypadku stosowania bupropionu w monoterapii w zarejestrowanych dawkach.

Ryzyko napadów drgawkowych zależy ponadto od czynników leżących po stronie pacjenta, sytuacji klinicznej oraz od stosowanych jednocześnie innych produktów leczniczych, co należy wziąć pod uwagę podejmując decyzję o rozpoczęciu leczenia skojarzeniem naltrekson + bupropion. Skojarzenie naltrekson + bupropion należy odstawić i nie wolno go ponownie włączać, jeśli w trakcie jego stosowania wystąpił u pacjenta napad drgawek. Należy z rozwagą przepisywać skojarzenie naltrekson + bupropion pacjentom, u których występują czynniki predysponujące do występowania napadów drgawkowych, w tym:

- uraz głowy w wywiadzie;
- nadużywanie alkoholu lub uzależnienie od kokainy bądź innych substancji stymulujących;
- ponieważ stosowanie skojarzenia naltrekson + bupropion może prowadzić do zmniejszenia stężenia glukozy we krwi u chorych na cukrzycę, dawkowanie insuliny i (lub) doustnych przeciwcukrzycowych produktów leczniczych należy u tych chorych zweryfikować w celu zminimalizowania ryzyka hipoglikemii, która może predysponować do napadów drgawkowych;
- jednoczesne stosowanie innych produktów leczniczych mogących obniżać próg drgawkowy, w tym przeciwpsychotycznych produktów leczniczych, przeciwdepresyjnych produktów leczniczych, przeciwmalarycznych produktów leczniczych, tramadolu, teofiliny, glikokortykosteroidów podawanych ogólnie, chinolonów oraz przeciwhistaminowych produktów leczniczych o działaniu sedacyjnym.

Podczas leczenia skojarzeniem naltrekson + bupropion spożycie alkoholu należy ograniczyć do minimum bądź całkowicie z niego zrezygnować.

Pacjenci otrzymujący analgetyki opioidowe

Skojarzenia naltrekson + bupropion nie wolno podawać pacjentom leczonym przewlekłe opioidami (patrz punkt 4.3). W przypadku konieczności rozpoczęcia długotrwałego leczenia opioidami, skojarzenie naltrekson + bupropion należy odstawić. U pacjentów wymagających okresowego leczenia opioidami skojarzenie naltrekson + bupropion należy na ten czas odstawić, a dawki podawanego opioidu nie należy zwiększać powyżej poziomu dawki standardowej. W badaniach klinicznych dotyczących skojarzenia naltrekson + bupropion niedozwolone było przyjmowanie opioidowych ani opioidopodobnych produktów leczniczych, w tym przeciwbólowych i przeciwkaszlowych. Pomimo tego, około 12% pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych dotyczących skojarzenia naltrekson + bupropion przyjmowało opioidowy lub opioidopodobny produkt leczniczy, przy czym większość z nich kontynuowała leczenie stosowane w badaniu bez przerywania przyjmowania skojarzenia naltrekson + bupropion, bez niepożądanych konsekwencji.

Próba przełamania blokady receptorów opioidowych

Próba przełamania blokady receptorów opioidowych wywołanej przez naltrekson poprzez podanie dużych ilości opioidów egzogennych jest bardzo niebezpieczna i może prowadzić do śmiertelnego przedawkowania opioidów lub zagrażającego życiu zatrucia opioidami (np. zatrzymanie oddechu, zapaść krążeniowa). Pacjenci powinni mieć świadomość tego, że po zakończeniu stosowania skojarzenia naltrekson + bupropion mogą być bardziej wrażliwi na mniejsze dawki opioidów.

Reakcje alergiczne

W badaniach klinicznych dotyczących bupropionu opisywano przypadki reakcji anafilaktycznych/rzekomonafilaktycznych cechujących się takimi objawami, jak świąd, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy i duszność, które wymagały pomocy lekarskiej. Ponadto, po wprowadzeniu

produktu do obrotu odnotowano rzadkie zgłoszenia spontaniczne o przypadkach rumienia wielopostaciowego, zespołu Stevensa-Johnsona i wstrząsu anafilaktycznego związanych ze stosowaniem bupropionu. W przypadku wystąpienia objawów reakcji alergicznej, rzekomoanafilaktycznej lub anafilaktycznej (np. wysypki skórnej, świądu, pokrzywki, bólu w klatce piersiowej, obrzęku i duszności) podczas stosowania skojarzenia naltrekson + bupropion, należy przerwać jego przyjmowanie i skonsultować się z lekarzem.

Opisywano przypadki bólów stawowych, bólów mięśniowych z wysypką i innymi objawami wskazującymi na nadwrażliwość typu opóźnionego w związku ze stosowaniem bupropionu. Objawy te mogą przypominać chorobę posurowiczą. Pacjenta należy poinformować o tym, że w przypadku wystąpienia powyższych objawów powinien on powiadomić lekarza, który przepisał mu omawiany produkt leczniczy. W przypadku podejrzenia choroby posurowiczej, skojarzenie naltrekson + bupropion należy odstawić.

Wzrost ciśnienia tętniczego

W badaniach klinicznych fazy III dotyczących stosowania skojarzenia naltrekson + bupropion obserwowano wczesne, przemijające średnie wzrosty skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego do średnio 1 mm Hg w stosunku do wartości wyjściowych. W badaniu klinicznym oceniającym parametry sercowo-naczyniowe (CVOT) obejmującym pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zdarzenia sercowo-naczyniowego zaobserwowano średni wzrost skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego do około 1 mmHg w stosunku do wartości początkowych, w porównaniu do grupy leczonej placebo. W praktyce klinicznej, podczas stosowania innych produktów leczniczych zawierających bupropion opisywano przypadki nadciśnienia tętniczego, u części pacjentów ciężkiego i wymagającego natychmiastowego leczenia. Ponadto po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki występowania przełomu nadciśnieniowego w trakcie początkowej fazy dostosowywania dawki w przypadku stosowania skojarzenia naltrekson + bupropion.

Przed rozpoczęciem stosowania skojarzenia naltrekson + bupropion należy wykonać pomiar ciśnienia tętniczego i tętna, który w trakcie stosowania tego produktu leczniczego należy regularnie powtarzać w odstępach czasu ogólnie przyjętych w praktyce klinicznej. W przypadku wystąpienia klinicznie istotnego i nieustępującego wzrostu ciśnienia tętniczego lub częstości tętna wskutek stosowania skojarzenia naltrekson + bupropion, produkt ten należy odstawić.

U pacjentów z wyrównanym nadciśnieniem tętniczym, skojarzenie naltrekson + bupropion należy stosować z zachowaniem ostrożności, natomiast u pacjentów z niewyrównanym nadciśnieniem tętniczym stosowanie skojarzenia naltrekson + bupropion jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Choroby układu krążenia

Brak jest doświadczenia klinicznego, które pozwoliłoby ustalić bezpieczeństwo stosowania skojarzenia naltrekson + bupropion u pacjentów po niedawno przeżytym zawale mięśnia sercowego, z niestabilną chorobą serca lub zastoinową niewydolnością serca w III lub IV klasie NYHA.

U pacjentów z czynną chorobą wieńcową (np. z aktualnie występującą dławicą piersiową lub po przeżytym niedawno zawale mięśnia sercowego) oraz u pacjentów z chorobami naczyniowymi mózgu w wywiadzie, skojarzenie naltrekson + bupropion należy stosować z zachowaniem ostrożności.

Hepatotoksyczność

W zakończonych badaniach klinicznych dotyczących stosowania skojarzenia naltrekson + bupropion, w których dawki dobowe naltreksonu chlorowodoru wynosiły od 16 mg do 48 mg, zgłoszono zaburzenia wątroby wywołane przez leki (ang. drug-induced liver injury, DILI). Dodatkowo wystąpiły przypadki wzrostu aktywności enzymów wątrobowych odnotowane w raportach opracowanych po wprowadzeniu produktów do obrotu. Pacjent, u którego podejrzewa się DILI, powinien przerwać przyjmowanie skojarzenia naltrekson + bupropion.

Pacjenci w podeszłym wieku

Do badań klinicznych dotyczących skojarzenia naltrekson + bupropion nie włączono dostatecznie dużej liczby pacjentów wieku 65 lat i powyżej, aby można było ustalić, czy reagują oni odmiennie na

przyjmowanie tego skojarzenia substancji czynnych niż pacjenci w młodszym wieku. Pacjenci w podeszłym wieku mogą być bardziej podatni na wystąpienie działań niepożądanych naltreksonu i bupropionu w obrębie ośrodkowego układu nerwowego. Ponieważ naltrekson i bupropion wydalane są głównie przez nerki, ryzyko wystąpienia działań niepożądanych podczas przyjmowania skojarzenia naltrekson + bupropion może być zwiększone u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, który to stan częściej występuje u osób w podeszłym wieku. Z tego też względu u pacjentów w wieku powyżej 65 lat, skojarzenie naltrekson + bupropion należy stosować z zachowaniem ostrożności, natomiast u pacjentów w wieku powyżej 75 lat stosowanie go jest niezalecane.

Zaburzenia czynności nerek

Skojarzenie naltrekson + bupropion nie było szeroko badane u pacjentów z niewydolnością nerek. U pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek stosowanie skojarzenia naltrekson + bupropion jest przeciwwskazane. U pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek maksymalna zalecana dawka dobową skojarzenia naltrekson + bupropion powinna zostać obniżona, ponieważ stężenia leków u tych pacjentów mogą być podwyższone, co może spowodować wzrost częstości działań niepożądanych (patrz punkty 4.2, 4.8 i 5.2). Przed rozpoczęciem stosowania skojarzenia naltrekson + bupropion u osób ze zwiększonym ryzykiem zaburzeń czynności nerek, szczególnie u chorych na cukrzycę i osób w podeszłym wieku, należy oznaczyć szacunkowy wskaźnik przesączania kłębuszkowego (eGFR).

Zaburzenia czynności wątroby

Skojarzenie naltrekson + bupropion nie było badane na szeroką skalę u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby stosowanie skojarzenia naltrekson + bupropion jest przeciwwskazane, a u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby — jest niezalecane (patrz punkty 4.2, 4.3 i 5.2). U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby maksymalną dobową dawkę skojarzenia naltrekson + bupropion należy zmniejszyć, gdyż u tych pacjentów może występować wyższe stężenie leku, co mogłoby spowodować zwiększenie niepożądanych działań leku (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Zespół serotoninowy

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano występowanie zespołu serotoninowego – stanu potencjalnie zagrażającego życiu – podczas jednoczesnego stosowania naltreksonu/bupropionu z lekami o działaniu serotoninergicznym, takimi jak selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (Selective Serotonin Reuptake Inhibitor, SSRI) albo inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitor, SNRI) (patrz punkt 4.5 i 4.8). Jeśli jednoczesne leczenie z zastosowaniem innych leków o działaniu serotoninergicznym jest klinicznie uzasadnione, zaleca się uważną obserwację pacjenta, w szczególności w momencie rozpoczęcia leczenia i podczas zwiększania dawki.

Zespół serotoninowy może obejmować zmiany stanu psychicznego (np. pobudzenie, omamy, śpiączka), zaburzenia czynności układu autonomicznego (np. tachykardia, niestabilne ciśnienie krwi, hipertermia), zaburzenia czynności układu nerwowo-mięśniowego (np. hiperrefleksja, zaburzenia koordynacji, sztywność) lub objawy ze strony układu pokarmowego (np. nudności, wymioty, biegunka). W przypadku podejrzenia wystąpienia zespołu serotoninowego należy rozważyć przerwanie leczenia.

Objawy neuropsychiatryczne i aktywacja manii

U pacjentów z zaburzeniami nastroju, którzy z powodu dużego zaburzenia depresyjnego byli leczeni innymi, podobnymi do omawianego, produktami leczniczymi, opisywano przypadki aktywacji manii i hipomanii. Aktywacji manii lub hipomanii nie obserwowano w badaniach klinicznych prowadzonych w celu oceny działania skojarzenia naltrekson + bupropion stosowanego u pacjentów otyłych, z których to badań wykluczone były osoby otrzymujące przeciwdepresyjne produkty lecznicze. U pacjentów z epizodem maniakalnym w wywiadzie, skojarzenie naltrekson + bupropion należy stosować z zachowaniem ostrożności.

Z danych uzyskanych w badaniach na zwierzętach wynika, że bupropion wykazuje właściwości mogące sprzyjać jego nadużywaniu. Z przeprowadzonych badań skłonności do nadużywania

bupropionu przez ludzi oraz z obszernych danych na temat stosowania bupropionu w warunkach codziennej praktyki klinicznej wynika jednak, że bupropion cechuje mały potencjał do jego nadużywania.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Stosowanie skojarzenia naltrekson + bupropion wiąże się z sennością i epizodami utraty przytomności, czasami spowodowanymi przez napad drgawkowy. Pacjentom należy zalecić zachowanie ostrożności podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn w trakcie leczenia skojarzeniem naltrekson + bupropion, w szczególności na początku leczenia lub podczas fazy dostosowywania dawki. Pacjentom, u których wystąpią zawroty głowy, senność, utrata przytomności lub napad drgawkowy należy zalecić unikanie prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn do czasu ustąpienia działań niepożądanych. Alternatywnie, można rozważyć przerwanie leczenia (patrz punkt 4.7 i 4.8).

Laktoza

Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, wrodzonym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Inhibitory monoaminooksydazy (inhibitory MAO)

Ponieważ inhibitory monoaminooksydazy typu A i typu B również nasilają przewodnictwo w szlakach katecholaminergicznym, choć w odmiennym od bupropionu mechanizmie, skojarzenia naltrekson + bupropion nie wolno stosować jednocześnie z inhibitorami MAO (patrz punkt 4.3).

Opioidowe leki przeciwbólowe

Stosowanie skojarzenia naltrekson + bupropion jest przeciwwskazane u pacjentów przewlekle leczonych opioidami lub agonistami opioidów (np. metadonem), a także w okresie bezpośrednio po nagłym odstawieniu opioidów (patrz punkt 4.3). Ze względu na antagonistyczne działanie naltreksonu na receptory opioidowe pacjenci przyjmujący skojarzenie naltrekson + bupropion mogą nie odnosić pełnych korzyści z przyjmowania produktów leczniczych zawierających opioidy, takich jak leki na kaszel i przeziębienie, leki przeciwbiegunkowe czy analgetyki opioidowe. U pacjentów wymagających przerywanego (okresowego) leczenia opioidami, skojarzenie naltrekson + bupropion należy na ten czas odstawić, a dawki podawanego opioidu nie należy zwiększać powyżej dawki standardowej (patrz punkt 4.4).

W przypadku konieczności prowadzenia przewlekłego leczenia opioidami, skojarzenie naltrekson + bupropion należy odstawić. Skojarzenie naltrekson + bupropion można zacząć stosować z zachowaniem ostrożności po upływie 7 do 10 dni od odstawienia przewlekle stosowanych opioidów, aby zapobiec wystąpieniu objawów odstawiennych.

Substancje czynne metabolizowane przez izoenzymy cytochromu P450

Bupropion jest metabolizowany do swojego głównego, farmakologicznie czynnego metabolitu — hydroksybupropionu — przez izoenzym 2B6 cytochromu P450, czyli przez izoenzym CYP2B6, w związku z czym w trakcie stosowania omawianego produktu leczniczego istnieje możliwość wystąpienia interakcji przy jednoczesnym stosowaniu produktów leczniczych indukujących lub hamujących aktywność izoenzymu CYP2B6. Choć bupropion nie jest metabolizowany przez izoenzym CYP2D6, to zarówno on sam, jak i jego główny metabolit — hydroksybupropion — hamują szlak przemian metabolicznych katalizowanych przez izoenzym CYP2D6 i dlatego mogą wpływać na działanie produktów leczniczych metabolizowanych przez ten izoenzym.

Substraty izoenzymu CYP2D6

W jednym z badań klinicznych, skojarzenie naltrekson + bupropion (w dawce dobowej 32 mg naltreksonu chlorowodoru i 360 mg bupropionu chlorowodoru) podawano jednocześnie z metoprololem w dawce 50 mg (metoprolol jest substratem izoenzymu CYP2D6). W wyniku przeprowadzonego badania stwierdzono, że stosowanie skojarzenia naltrekson + bupropion jednocześnie z metoprololem prowadzi do około 4-krotnego wzrostu wartości AUC dla metoprololu i około 2-krotnego wzrostu wartości C_{max} metoprololu w stosunku do analogicznych wartości

stwierdzanych przy stosowaniu samego metoprololu. Podobne kliniczne interakcje międzylekowe prowadzące do zwiększenia ekspozycji farmakokinetycznej na substraty izoenzymu CYP2D6 stwierdzono w przypadku stosowania bupropionu w postaci jednoskładnikowego produktu leczniczego w skojarzeniu z dezypraminą i wenlafaksyną.

Przy stosowaniu bupropionu z produktami leczniczymi metabolizowanymi przez izoenzym CYP2D6, w tym z niektórymi produktami leczniczymi przeciwdepresyjnymi (SSRI i wieloma trójpierścieniowymi produktami leczniczymi, np. dezypraminą, imipraminą, paroksetyną), produktami leczniczymi przeciwpsychotycznymi (np. haloperydolem, rysperydonem i tiorydazyną), lekami beta-adrenolitycznymi (np. metoprololem) i produktami leczniczymi przeciwarytmicznymi klasy IC (np. propafenonem i flekainamidem), należy zachować ostrożność, a podawanie drugiego produktu leczniczego należy rozpoczynać od dawki z dolnej części zakresu dawek leczniczych. Chociaż szlak izoenzymu CYP2D6 nie stanowi głównej drogi metabolizmu cytalopramu, to w jednym z przeprowadzonych badań stwierdzono, że bupropion podwyższa wartość C_{max} cytalopramu o 30%, a wartość AUC dla cytalopramu o 40%.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano występowanie zespołu serotoninowego – stanu potencjalnie zagrażającego życiu – podczas jednoczesnego stosowania naltreksonu/bupropionu z lekami o działaniu serotonergicznym, takimi jak selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (Selective Serotonin Reuptake Inhibitor, SSRI) albo inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitor, SNRI) (patrz punkt 4.4 i 4.8).

Substancje czynne, które dla ujawnienia swojego działania wymagają aktywacji metabolicznej przez izoenzym CYP2D6 (np. tamoksyfen), mogą wykazywać obniżoną skuteczność, gdy podawane są w skojarzeniu z inhibitorami izoenzymu CYP2D6, np. z bupropionem. Jeśli u pacjenta otrzymującego produkt leczniczy metabolizowany przez izoenzym CYP2D6 jest dodane skojarzenie naltrekson + bupropion, wówczas należy rozważyć czy nie jest konieczne obniżenie dawki pierwszego z tych dwóch produktów leczniczych, szczególnie, jeśli ma on wąski indeks terapeutyczny. W przypadku równoczesnego stosowania produktów leczniczych o wąskim indeksie terapeutycznym, np. trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, należy rozważyć kontrolowanie ich stężeń terapeutycznych, jeśli taka możliwość jest dostępna.

Induktory, inhibitory i substraty izoenzymu CYP2B6

Bupropion jest metabolizowany do swojego głównego farmakologicznie czynnego metabolitu, hydroksybupropionu głównie przez izoenzym CYP2B6. Istnieje możliwość interakcji między skojarzeniem naltrekson + bupropion a produktami leczniczymi, które indukują ekspresję izoenzymu CYP2B6, lub które są jego substratami.

Ponieważ znaczna część trafiającego do organizmu bupropionu ulega zmetabolizowaniu, wskazane jest zachowanie ostrożności przy stosowaniu skojarzenia naltrekson + bupropion z produktami leczniczymi zawierającymi substancje czynne, co do których wiadomo, że indukują ekspresję izoenzymu CYP2B6, (np. karbamazepinę, fenytoinę, rytonawir, efawirenz), gdyż mogą one wpływać na skuteczność kliniczną skojarzenia naltrekson + bupropion. W serii badań z udziałem zdrowych ochotników stwierdzono, że rytonawir w dawce 100 mg dwa razy na dobę lub 600 mg dwa razy na dobę oraz rytonawir w dawce 100 mg w skojarzeniu z lopinawirem w dawce 400 mg dwa razy na dobę powoduje proporcjonalne do dawki zmniejszenie ekspozycji na bupropion i jego główne metabolity o 20% do 80%. Podobnie stosowany przez dwa tygodnie efawirenz w dawce 600 mg raz na dobę powodował u zdrowych ochotników zmniejszenie ekspozycji na bupropion o około 55%.

Podawanie z bupropionem produktów leczniczych zawierających substancje czynne mogące hamować metabolizm bupropionu szlakiem izoenzymu CYP2B6 (np. substratów izoenzymu CYP2B6 — cyklofosfamidu, ifosfamidu oraz inhibitorów izoenzymu CYP2B6 — orfenadryny, tyklopidyny, kłopidogrelu) może prowadzić do wzrostu stężenia bupropionu w osoczu i zmniejszenia stężenia jego farmakologicznie czynnego metabolitu hydroksybupropionu. Obecnie nie są znane kliniczne konsekwencje zahamowania metabolizmu bupropionu odbywającego się szlakiem izoenzymu CYP2B6 ani wynikającej z tego zmiany stosunku stężeń bupropionu do hydroksybupropionu, ale

nie można wykluczyć, że konsekwencjami tymi może być zmniejszenie skuteczności skojarzenia naltrekson + bupropion.

Substraty transportera OCT2

Bupropion i jego metabolity, w sposób podobny do cymetydyny – substratu OCT2, hamują kompetycyjnie działanie transportera OCT2, zlokalizowanego w błonie podstawnej kanalika nerkowego, odpowiedzialnego za wydzielanie kreatyniny. Dlatego niewielki wzrost stężenia kreatyniny w surowicy, obserwowany po długotrwałym stosowaniu skojarzenia naltrekson + bupropion jest prawdopodobnie spowodowany hamowaniem działania transportera OCT2 i nie wskazuje na zmniejszenie klirensu kreatyniny. Stosowanie w badaniach klinicznych skojarzenia naltrekson + bupropion łącznie z innymi substratami transportera OCT2 (np. metforminą) nie wiązało się z koniecznością dostosowania dawki lub podejmowania innych środków ostrożności.

Inne interakcje

Chociaż dane kliniczne nie wskazują na interakcje farmakokinetyczne między bupropionem a alkoholem, to u pacjentów pijących alkohol w trakcie leczenia bupropionem opisywano rzadkie występowanie neuropsychiatrycznych zdarzeń niepożądanych lub zmniejszoną tolerancję alkoholu. Nie są znane żadne farmakokinetyczne interakcje naltreksonu z alkoholem. Podczas leczenia skojarzeniem naltrekson + bupropion, spożycie alkoholu należy ograniczyć do minimum bądź całkowicie z niego zrezygnować.

Należy zachować ostrożność przepisując skojarzenie naltrekson + bupropion pacjentom, u których występują czynniki predysponujące do występowania napadów drgawkowych, w tym:

- Cukrzyca. Ponieważ u chorych na cukrzycę stosowanie skojarzenia naltrekson + bupropion może prowadzić do obniżenia stężenia glukozy we krwi, dawkowanie insuliny i (lub) doustnych przeciwcukrzycowych produktów leczniczych należy u tych chorych zweryfikować w celu zminimalizowania ryzyka hipoglikemii, która może predysponować do napadów drgawkowych;
- Jednoczesne stosowanie innych produktów leczniczych mogących obniżać próg drgawkowy, w tym przeciwpyschotycznych produktów leczniczych, przeciwdepresyjnych produktów leczniczych, przeciwmalarycznych produktów leczniczych, tramadolu, teofiliny, glikokortykosteroidów podawanych ogólnoustrojowo, chinolonów oraz przeciwhistaminowych produktów leczniczych o działaniu sedacyjnym.

Stosowanie skojarzenia naltrekson + bupropion jest przeciwwskazane u pacjentów przyjmujących jednocześnie inhibitory monoaminooksydazy, bupropion lub naltrekson, w okresie bezpośrednio po nagłym odstawieniu alkoholu lub benzodiazepin u osób uzależnionych, u pacjentów przewlekle przyjmujących opioidy lub agonistów opioidów (patrz punkt 4.3).

Przy podawaniu skojarzenia naltrekson + bupropion pacjentom otrzymującym jednocześnie lewodopę lub amantadynę należy zachować ostrożność. Ograniczone dane kliniczne sugerują większą częstość występowania działań niepożądanych (np. nudności, wymiotów i neuropsychiatrycznych działań niepożądanych — patrz punkt 4.8) u pacjentów otrzymujących bupropion jednocześnie z lewodopą lub amantadyną.

Przy stosowaniu skojarzenia naltrekson + bupropion z inhibitorami lub induktorami UGT 1A2 i 2B7 należy zachować ostrożność, gdyż mogą one wpływać na ekspozycję na naltrekson.

Podawanie naltreksonu + bupropionu w skojarzeniu z digoksyną może obniżać stężenie digoksyny w osoczu. Należy kontrolować stężenia digoksyny w osoczu u pacjentów leczonych równolegle naltreksonem + bupropionem w skojarzeniu z digoksyną. Lekarze powinni pamiętać, że stężenie digoksyny może wzrosnąć po odstawieniu naltreksonu + bupropionu, a pacjenta należy kontrolować pod kątem ewentualnego toksycznego działania digoksyny.

Nie badano skojarzenia naltrekson + bupropion w skojarzeniu z lekami alfa-adrenolitycznymi ani klonidyną.

Ponieważ znaczna część trafiającego do organizmu bupropionu ulega zmetabolizowaniu, wskazane jest zachowanie ostrożności przy stosowaniu skojarzenia naltrekson + bupropion z produktami leczniczymi, co do których wiadomo, że hamują metabolizm (np. walproinian), gdyż mogą one wpływać na skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania skojarzenia naltrekson + bupropion.

Skojarzenie naltrekson + bupropion najlepiej przyjmować w trakcie posiłku, gdyż zarówno naltrekson, jak i bupropion osiągają wyższe stężenia w osoczu, jeśli są wchłaniane w obecności treści pokarmowej, oraz, gdyż dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności, uzyskane w badaniach klinicznych dotyczyły podawania tego produktu leczniczego w trakcie posiłku.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją jedynie ograniczone dane na temat stosowania skojarzenia naltrekson + bupropion u kobiet w ciąży. Skojarzenia tego nie badano pod kątem toksycznego wpływu na rozrodczość. Badania naltreksonu na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na rozrodczość (patrz punkt 5.3), natomiast w badaniach bupropionu na zwierzętach nie uzyskano wyraźnych dowodów szkodliwego wpływu na rozrodczość. Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

Skojarzenia naltrekson + bupropion nie należy stosować w okresie ciąży ani u kobiet próbujących zajść w ciążę.

Karmienie piersią

Naltrekson i bupropion, a także ich metabolity, przenikają do mleka ludzkiego.

Ponieważ dostępne są jedynie ograniczone informacje na temat ekspozycji ogólnoustrojowej karmionych piersią noworodków i niemowląt na naltrekson i bupropion, nie można wykluczyć ewentualnego ryzyka dla noworodków i niemowląt. Skojarzenia naltrekson + bupropion nie należy stosować w okresie karmienia piersią.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu skojarzonego stosowania naltreksonu i bupropionu na płodność. W przypadku bupropionu badania nie wykazały toksycznego wpływu na rozrodczość. Naltrekson podawany doustnie szczurom w dawce stanowiącej około 30-krotność dawki dostarczanej w skojarzeniu naltrekson + bupropion powodował znamienne wzrost liczby ciąż urojonych i zmniejszenie częstości zachodzenia w ciążę. Nie wiadomo, czy powyższe obserwacje mają jakiegokolwiek przełożenie na płodność u ludzi (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Skojarzenie naltrekson + bupropion wywiera wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy brać pod uwagę możliwość wystąpienia zawrotów głowy, senności, utraty przytomności i ataku drgawkowego w trakcie stosowania omawianego produktu leczniczego.

Pacjentów należy ostrzec o zagrożeniach związanych z prowadzeniem pojazdów lub obsługą niebezpiecznych maszyn, jeśli skojarzenie naltrekson + bupropion może wpływać na ich zdolność wykonywania tych czynności (patrz punkt 4.4 i 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych 23,8% uczestników otrzymujących skojarzenie naltrekson + bupropion i 11,9% uczestników otrzymujących placebo przerwało leczenie z powodu reakcji niepożądaney. Najczęstsze działania niepożądane skojarzenia naltrekson + bupropion to: nudności (bardzo często), zaparcie (bardzo często), wymioty (bardzo często), zawroty głowy (często) i suchość w jamie ustnej (często). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania stosowania

skojarzenia naltrekson + bupropion były: nudności (bardzo często), ból głowy (bardzo często), zawroty głowy (często) i wymioty (bardzo często).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Przedstawiony w tabeli 1 profil bezpieczeństwa stosowania skojarzenia naltrekson + bupropion (oznaczonego skrótem NB) oparto na badaniach klinicznych przeprowadzonych z użyciem produktu złożonego (przy czym uwzględniono wyłącznie działania niepożądane o częstości występowania wynoszącej co najmniej 0,1% i jednocześnie występujących co najmniej dwa razy częściej niż w przypadku stosowania placebo) oraz danych uzyskanych po wprowadzeniu produktu do obrotu. W wykazie terminów w tabeli 2 podano też informacje na temat działań niepożądanych obu substancji czynnych omawianego produktu leczniczego z osobna — naltreksonu (N) i bupropionu (B) — które zostały wymienione w zatwierdzonych wersjach Charakterystyk Produktu Leczniczego każdej z tych substancji czynnych dla różnych wskazań.

Działania niepożądane są pod względem częstości występowania grupowane w następujące kategorie: bardzo często ($\geq 1/10$), często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko (od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1. Działania niepożądane zgłaszane u osób otrzymujących skojarzenie naltrekson + bupropion jako produkt złożony.

Grupa układowo-narządowa	Częstość występowania	Działanie niepożądane (produkt leczniczy*)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Rzadko	Obniżony poziom hematokrytu, zmniejszona liczba limfocytów w krwi obwodowej
	Częstość nieznana	Powiększenie węzłów chłonnych
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Reakcje nadwrażliwości, pokrzywka
	Rzadko	Obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Rzadko	Odwodnienie
Zaburzenia psychiczne	Często	Lęk, bezsenność
	Niezbyt często	Dziwne sny, pobudzenie psychoruchowe, dysocjacja (poczucie odseparowania), wahania nastroju, nerwowość, uczucie napięcia psychicznego
	Rzadko	Omamy
	Częstość nieznana	Zaburzenia afektywne, agresja, stan splątania, urojenia, depreseja, dezorientacja, zaburzenia uwagi, wrogość, utrata libido, paranoja, zaburzenia psychotyczne, myśli samobójcze*, próby samobójcze, zachowania samobójcze
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy
	Często	Zawroty głowy, drżenie, zaburzenia odczuwania smaku, uczucie braku energii, senność
	Niezbyt często	Drżenie zamiarowe, zaburzenia równowagi, niepamięć
	Rzadko	Utrata przytomności, parestezje, stan przedomdleniowy, napady drgawkowe**, omdlenie,
	Częstość nieznana	Dystonia, zaburzenia pamięci, parkinsonizm, niepokój ruchowy, zespół serotoninowy****

Grupa układowo-narządowa	Częstość występowania	Działanie niepożądane (produkt leczniczy*)
Zaburzenia oka	Częstość nieznana	Podrażnienie oczu, ból gałki ocznej lub astenopia, obrzęk okołoczołowy, nadmierne łzawienie, światłowstręt, nieostre widzenie
Zaburzenia ucha i błędnika	Często	Szumy uszne, zawroty głowy
	Niezbyt często	Choroba lokomocyjna
	Częstość nieznana	Dyskomfort w obrębie ucha, ból ucha
Choroby serca	Często	Kołatanie serca, zwiększona częstość akcji serca
	Niezbyt często	Częstoskurcz
Zaburzenia naczyniowe	Często	Uderzenia gorąca, nadciśnienie*****, podwyższone ciśnienie tętnicze krwi
	Częstość nieznana	Wahania ciśnienia tętniczego
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Częstość nieznana	Kaszel, dysfonia, duszność, przekrwienie błony śluzowej nosa, dyskomfort w obrębie nosa, ból części ustnej gardła, nieżyt nosa, zaburzenia dotyczące zatok przynosowych, kichanie, ziewanie
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Nudności, zaparcie, wymioty
	Często	Suchość w jamie ustnej, ból w nadbrzuszu, ból brzucha
	Niezbyt często	Dyskomfort w obrębie brzucha, dyspepsja, puste odbijania, wzdęcia
	Rzadko	Krew w stolcu, przepuklina, obrzęk warg, ból w podbrzuszu, próchnica***, ból zęba***
	Częstość nieznana	Biegunka, wzdęcia, żylaki odbytu, owrzodzenie
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często	Zapalenie pęcherzyka żółciowego, podwyższone stężenie ALT, podwyższone stężenie AST, podwyższona aktywność enzymów wątrobowych
	Rzadko	Uszkodzenie wątroby spowodowane przez leki
	Częstość nieznana	Zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wzmożona potliwość, świąd, łysienie, wysypka
	Częstość nieznana	Trądzik, rumień wielopostaciowy i zespół Stevensa-Johnsona Toczeń rumieniowaty skórny Zaostrzenie toczenia rumieniowatego układowego
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Rzadko	Ból szczęki
	Częstość nieznana	Bóle stawowe, ból w pachwinie, bóle mięśniowe, rabdomioliza
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	Podwyższone stężenie kreatyniny we krwi
	Rzadko	Nagła potrzeba oddania moczu
	Częstość nieznana	Dyzuria, częstomocz, częste oddawanie i (lub) zatrzymanie moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	Zaburzenia wzrodu
	Rzadko	Nieregularne miesiączkowanie, krwawienie z dróg rodnych, suchość sromu i pochwy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Zmęczenie, uczucie roztrzęsienia, podrażnienie
	Niezbyt często	Ogólne osłabienie, złe samopoczucie, uczucie gorąca, wzmożone łaknienie, pragnienie
	Rzadko	Ból w klatce piersiowej, obwodowe uczucie zimna, gorączka
	Częstość nieznana	Dreszcze, uczucie przyływu energii

Grupa układowo-narządowa	Częstość występowania	Działanie niepożądane (produkt leczniczy*)
*		W trakcie leczenia NB zgłaszano przypadki myśli i zachowań samobójczych (patrz punkt 4.4).
**		Częstość występowania napadów wynosi około 0,1% (1/1000). Najczęstszym typem napadów są uogólnione napady toniczno-kloniczne. Jest to rodzaj napadów, po których w części przypadków następuje ponapadowy stan splątania lub ponapadowe zaburzenie pamięci (patrz punkt 4.4).
***		Ból zęba i próchnica, choć nie spełniają kryteriów uzasadniających umieszczenie w powyższej tabeli, zostały w niej umieszczone ze względu na podgrupę pacjentów z suchością w jamie ustnej, w której to wśród osób otrzymujących NB bóle zębów i próchnica występowały ze zwiększoną częstością w porównaniu do osób otrzymujących placebo.
****		Zespół serotoninowy może wystąpić w następstwie interakcji bupropionu z produktem leczniczym o działaniu serotoninergicznym, takim jak selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotonininy (Selective Serotonin Reuptake Inhibitor, SSRI) albo inhibitory wychwytu zwrotnego serotonininy i noradrenaliny (Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitor, SNRI) (patrz punkt 4.4 i 4.5).
*****		Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki występowania przełomu nadciśnieniowego w trakcie początkowej fazy dostosowywania dawki.

Jako że NB jest stałym skojarzeniem dwóch substancji aktywnych, oprócz terminów wymienionych w tabeli 1, mogą potencjalnie wystąpić dodatkowe działania niepożądane jednej z substancji aktywnych. Dodatkowe skutki niepożądane występujące w przypadku stosowania jednego ze składników (bupropionu lub naltreksonu) ze wskazań innych niż leczenie otyłości zostały zestawione w tabeli 2.

Tabela 2. Działania niepożądane poszczególnych składników naltreksonu i bupropionu zidentyfikowane w odpowiednich zatwierdzonych ChPL.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Reakcja niepożądana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Niezbyt często	Opryszczka wargowa (N), grzybica stóp (N)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często	Samoistna plamica małopłytkowa (N)
Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo rzadko	Cięższe reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk naczynioruchowy, duszność/skurcz oskrzeli i wstrząs anafilaktyczny. Zgłaszano również bóle stawów, bóle mięśni i gorączkę, które towarzyszyły wysypce i innym objawom wskazującym na nadwrażliwość typu późnego. Te objawy mogą przypominać chorobę posurowiczą. (B)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Zmniejszenie apetytu (N)
	Niezbyt często	Anoreksja (B), zaburzenia stężenia glukozy we krwi (B)
Zaburzenia psychiczne	Często	Zaburzenia koncentracji (B)
	Niezbyt często	Urojenia (B), depersonalizacja (B), zaburzenia libido (N), myśli paranoiczne (B)
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często	Ataksja (B), zaburzenia koordynacji (B),
Zaburzenia oka	Niezbyt często	Zaburzenia widzenia (B)
Zaburzenia serca	Często	Zmiany w zapisie EKG (N)
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często	Niedociśnienie ortostatyczne (B), rozszerzenie naczyń krwionośnych (B)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niezbyt często	Zwiększone wytwarzanie płwociny (N)
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Zaburzenia smaku (B)

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Reakcja niepożądana
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często	Zwiększone stężenie bilirubiny w krwi (N), Żółtaczka (B)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Zaostrzenie łuszczycy (B), łojotok (N)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Niezbyt często	Skurcze mięśni (B)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Często	Opóźniony wytrysk (N)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Niezbyt często	Przyrost masy ciała (N)

Opis wybranych działań niepożądanych

Napady drgawkowe. Częstość występowania napadów drgawkowych u pacjentów otrzymujących skojarzenie naltrekson + bupropion w całym programie badań klinicznych wyniosła 0,06% (2/3239 pacjentów). W grupie pacjentów otrzymujących skojarzenie naltrekson + bupropion miały miejsce dwa przypadki napadów drgawkowych i oba zostały uznane za ciężkie zdarzenia niepożądane, co doprowadziło do przerwania przyjmowania badanego produktu leczniczego przez tych pacjentów. W grupie placebo nie stwierdzono ani jednego przypadku napadów drgawkowych.

Działania niepożądane w obrębie układu pokarmowego. U przeważającej większości pacjentów otrzymujących skojarzenie naltrekson + bupropion, u których wystąpiły nudności, wystąpiły one w ciągu pierwszych 4 tygodni leczenia. Zdarzenia te miały generalnie charakter samoograniczający, większość z nich ustąpiła w ciągu 4 tygodni, a prawie wszystkie – do 24-go tygodnia badania. Podobnie, większość przypadków zaparcia u pacjentów otrzymujących skojarzenie naltrekson + bupropion, wystąpiła w fazie stopniowego zwiększania dawki badanego produktu leczniczego. Czas do ustąpienia zaparcia u pacjentów otrzymujących skojarzenie naltrekson + bupropion i u pacjentów otrzymujących placebo był podobny. U około połowy pacjentów otrzymujących skojarzenie naltrekson + bupropion, u których wystąpiły wymioty, pierwszy epizod wymiotów zgłaszany był podczas fazy stopniowego zwiększania dawki badanego produktu leczniczego. Czas do ustąpienia wymiotów był zazwyczaj krótki (nieprzekraczający tygodnia), a prawie wszystkie zdarzenia ustąpiły w ciągu 4 tygodni. Częstość występowania tych częstych działań niepożądanych w obrębie układu pokarmowego u pacjentów otrzymujących skojarzenie naltrekson + bupropion w porównaniu do ich częstości u pacjentów otrzymujących placebo była następująca: nudności — odpowiednio 31,8% i 6,7%, zaparcia — odpowiednio 18,1% i 7,2%, wymioty — odpowiednio 9,9% i 2,9%. Częstość występowania nasilonych nudności, nasilonych zaparć i nasilonych wymiotów była niska, choć większa u pacjentów otrzymujących skojarzenie naltrekson + bupropion niż u pacjentów otrzymujących placebo (nasilone nudności — odpowiednio 1,9% i <0,1%; nasilone zaparcia — odpowiednio 0,6% i 0,1%; nasilone wymioty — odpowiednio 0,7% i 0,3%). Żadnego przypadku nudności, zaparć lub wymiotów nie uznano za ciężkie zdarzenie niepożądane.

Inne częste działania niepożądane. Większość pacjentów otrzymujących skojarzenie naltrekson + bupropion, u których wystąpiły zawroty głowy, ból głowy, bezsenność lub suchość w jamie ustnej, zgłaszała te objawy po raz pierwszy w fazie stopniowego zwiększania dawki badanego produktu leczniczego. Suchość w jamie ustnej może być związana z bólem zębów i próchnicą. W subpopulacji pacjentów zgłaszających suchość w jamie ustnej, ból zębów i próchnicę stwierdzano z większą częstością w grupie otrzymującej skojarzenie naltrekson + bupropion niż w grupie otrzymującej placebo. Częstość występowania nasilonego bólu głowy, nasilonych zawrotów głowy i nasilonej bezsenności była mała, choć większa u pacjentów otrzymujących skojarzenie naltrekson + bupropion niż u pacjentów otrzymujących placebo (nasilony ból głowy — odpowiednio 1,1% i 0,3%; nasilone zawroty głowy — odpowiednio 0,6% i 0,2%; nasilona bezsenność — odpowiednio 0,4% i <0,1%). Żadnego przypadku zawrotów głowy, suchości w jamie ustnej, bólu głowy lub bezsenności nie uznano za ciężkie zdarzenie niepożądane.

Pacjenci w podeszłym wieku

Pacjenci w podeszłym wieku mogą być bardziej podatni na wystąpienie niektórych działań niepożądanych skojarzenia naltrekson + bupropion, związanych z ośrodkowym układem nerwowym

(głównie zawrotów głowy i drżenia). U pacjentów w wyższych kategoriach wiekowych stwierdza się zwiększoną częstość występowania zaburzeń żołądkowo-jelitowych. Częstymi zdarzeniami prowadzącymi do odstawienia produktu u osób w podeszłym wieku były nudności, wymioty, zawroty głowy i zaparcia.

Cukrzyca typu 2

U chorych na cukrzycę typu 2 otrzymujących skojarzenie naltrekson + bupropion stwierdzono większą częstość występowania żołądkowo-jelitowych działań niepożądanych, głównie nudności, wymiotów i biegunki, niż u pacjentów bez cukrzycy. Chorzy na cukrzycę typu 2 mogą być bardziej podatni na występowanie tych działań niepożądanych, z powodu równoczesnego przyjmowania innych produktów leczniczych (np. metforminy) lub ze względu na większe prawdopodobieństwo występowania u nich zaburzeń żołądkowo-jelitowych (np. gastroparezy) predysponujących do wystąpienia objawów ze strony układu pokarmowego.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek stwierdzano częstsze występowanie reakcji niepożądanych związanych z przewodem pokarmowym i ośrodkowym układem nerwowym, co świadczy o ogólnie gorszej u tych pacjentów tolerancji skojarzenia naltrekson + bupropion, podawanego w łącznej dawce dobowej zawierającej 32 mg chlorowodoru naltreksonu i 360 mg chlorowodoru bupropionu, co wydaje się wynikać z podwyższonego stężenia aktywnych metabolitów w osoczu. Rodzaje zdarzeń świadczących o gorszej tolerancji były podobne do rodzajów zdarzeń stwierdzanych u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.2).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych reakcji niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie u ludzi

Brak doświadczenia klinicznego dotyczącego przedawkowania bupropionu i naltreksonu stosowanych łącznie. Maksymalna dawka dobowa w przypadku skojarzonego stosowania bupropionu i naltreksonu w badaniach klinicznych wynosiła 50 mg chlorowodoru naltreksonu i 400 mg chlorowodoru bupropionu. Najpoważniejsze konsekwencje kliniczne przedawkowania w przypadku skojarzonego stosowania bupropionu i naltreksonu będą najprawdopodobniej związane z bupropionem.

Bupropion

Opisano przypadki jednorazowego przyjęcia dawki większej niż 10-krotność maksymalnej dawki leczniczej bupropionu (co odpowiada przyjęciu 8-krotności zalecanej dawki dobowej skojarzenia naltrekson + bupropion). W około jednej trzeciej wspomnianych wyżej przypadków przedawkowania wystąpił napad drgawkowy. Inne ciężkie działania niepożądane zgłaszane w przypadku przedawkowania bupropionu obejmowały: omamy, utratę przytomności, częstoskurcz zatokowy, a także zmiany w EKG, takie, jak zaburzenia przewodzenia (w tym wydłużenie zespołu QRS) i zaburzenia rytmu. Gorączkę, sztywność mięśni, rabdomiolizę, niedociśnienie tętnicze, stupor, śpiączkę i niewydolność oddechową opisywano głównie w przypadkach przedawkowania wielolekowego obejmującego, m.in. przedawkowanie bupropionu.

Choć u większości pacjentów nastąpił całkowity powrót do zdrowia bez niekorzystnych następstw, to u pacjentów, którzy przyjęli duże dawki bupropionu jako jedyne leku, miały miejsce zgony w związku z jego przedawkowaniem. Zgłaszano również występowanie zespołu serotoninowego.

Naltrekson

Istnieją ograniczone dane na temat przedawkowania naltreksonu w monoterapii u ludzi. W jednym z przeprowadzonych badań pacjenci otrzymywali naltreksonu chlorowodorek w dawce dobowej 800 mg

(co odpowiada 25-krotności zalecanej dawki dobowej skojarzenia naltrekson + bupropion) przez okres nieprzekraczający jednego tygodnia, czemu nie towarzyszyły objawy toksyczności.

Postępowanie w przypadku przedawkowania

Należy zapewnić utrzymanie drożności dróg oddechowych, odpowiednie natlenienie krwi i odpowiednią wentylację płuc. Należy monitorować rytm serca i parametry życiowe. Przez pierwsze 48 godzin po przedawkowaniu zaleca się ponadto monitorowanie EEG. Zaleca się także ogólne działania podtrzymujące podstawowe czynności życiowe oraz leczenie objawowe. Nie zaleca się indukowania wymiotów.

Należy podać węgiel aktywny. Brak danych na temat stosowania diurezy wymuszonej, dializy, hemoperfuzji i transfuzji wymiennej w leczeniu przedawkowania bupropionu w skojarzeniu z naltreksonem. Nie są znane żadne swoiste odtrutki na skojarzenie bupropionu z naltreksonem.

Ze względu na zależne od dawki bupropionu ryzyko wystąpienia napadów drgawkowych, w przypadku podejrzenia przedawkowania skojarzenia naltrekson + bupropion należy rozważyć hospitalizację. W oparciu o wyniki badań na zwierzętach zaleca się, aby w przypadku napadu drgawkowego podać dożylnie benzodiazepiny i podjąć inne, stosowne do sytuacji, działania podtrzymujące czynności życiowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: preparaty przeciwko otyłości z wyłączeniem produktów dietetycznych, leki przeciw otyłości o działaniu ośrodkowym, kod ATC: A08AA62.

Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

Mechanizmy neurochemiczne leżące u podłoża działania hamującego łaknienie, wywieranego przez skojarzenie naltrekson + bupropion nie są dokładnie poznane. W skład omawianego produktu leczniczego wchodzi dwie substancje czynne: naltrekson będący antagonistą receptora opioidowego μ oraz bupropion będący słabym inhibitorem neuronalnego wychwytu zwrotnego dopaminy i noradrenaliny. Obie te substancje czynne oddziałują na dwa główne obszary mózgu, konkretnie na jądro łukowate podwzgórza i mezolimbiczny dopaminergiczny układ nagrody.

W jądrze łukowatym podwzgórza bupropion pobudza neurony proopiomelanokortynowe (POMC), które uwalniają alfa-melanotropinę (α -MSH), która z kolei wiąże się z receptorami melanokortyny 4 (MC4-R) i pobudza je. Równocześnie z uwolnieniem α -MSH neurony POMC uwalniają β -endorfinę będącą endogennym agonistą receptorów opioidowych μ . Związanie β -endorfiny z receptorami opioidowymi μ na neuronach POMC uruchamia pętlę ujemnego sprzężenia zwrotnego na neuronach POMC i prowadzi do zmniejszenia uwalniania α -MSH. Wysunięto hipotezę, że blokowanie tej hamującej pętli sprzężenia zwrotnego przez naltrekson ułatwia silniejszą i dłużej trwającą aktywację neuronów POMC, wzmacniając tym samym wpływ bupropionu na bilans energetyczny. Dane z badań przedklinicznych sugerują, iż naltrekson i bupropion podawane w skojarzeniu mogą wywierać silniejsze niż addytywne działanie w tej okolicy mózgu, zmniejszając ilość spożywanego pokarmu.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Wpływ skojarzenia naltrekson + bupropion na redukcję masy ciała, utrzymanie masy ciała, obwód talii, skład ciała, związane z otyłością markery parametrów sercowo-naczyniowych i metabolicznych oraz parametry oceniane przez pacjentów oceniano w badaniach II i III fazy nad otyłością (zakres BMI: 27–45 kg/m²) prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo, trwających od 16 do 56 tygodni, z losowym przydziałem do badanych grup otrzymujących chlorowoderek naltreksonu (zakres dawek: 16–50 mg/dobę) i/lub chlorowoderek bupropionu (zakres dawek: 300–400 mg/dobę) lub placebo.

Wpływ na redukcję masy ciała i utrzymanie masy ciała

Przeprowadzono cztery wieloośrodkowe badania kliniczne III fazy nad otyłością z grupą kontrolną otrzymującą placebo i zastosowaniem podwójnie ślepej próby (badania: NB-301, NB-302, NB-303 i NB-304) w celu oceny skutków stosowania skojarzenia naltrekson + bupropion w połączeniu z modyfikacją stylu życia z udziałem łącznie 4536 pacjentów przydzielonych losowo do grup otrzymujących skojarzenie naltrekson + bupropion i grup otrzymujących placebo. Leczenie rozpoczynała faza stopniowego zwiększania dawki. W trzech z tych badań (w badaniach: NB-301, NB-302 i NB-304) ocena pierwszorzędnego punktu końcowego przypadła w 56. tygodniu badania, a w czwartym z nich (w badaniu NB-303) — w 28. tygodniu, natomiast samo badanie trwało 56 tygodni. W badaniach NB-301, NB-303 i NB-304 pacjenci otrzymywali okresowo ze swoich ośrodków badawczych instrukcje dotyczące zmniejszenia ilości spożywanych kalorii i zwiększania aktywności fizycznej, natomiast w badaniu NB-302 prowadzony był intensywny program zmiany zachowań składający się z 28 sesji poradnictwa grupowego realizowanych w okresie 56 tygodni, a pacjenci byli zobowiązani stosować rygorystyczną dietę i program ćwiczeń fizycznych. W badaniu NB-304 oceniano pacjentów z cukrzycą typu 2, u których pomimo jedynie stosowania doustnych leków hipoglikemizujących albo jedynie diety i aktywności fizycznej nie uzyskano celu glikemicznego w postaci obniżenia odsetka HbA1c poniżej wartości 7% (czyli 53 mmol/mol). W badaniu NB-303 dokonano ponownej randomizacji w warunkach ślepej próby i zwiększenia dawki naltreksonu (48 mg naltreksonu chlorowodoru + 360 mg bupropionu chlorowodoru) w 28 tygodniu badania u połowy kohorty pacjentów z grupy poddawanej aktywnemu leczeniu z niewystarczającą reakcją na zastosowane leczenie, tym samym oceniając w tygodniu 28 pierwszorzędowy punkt końcowy porównujący zmianę masy ciała w przypadku stosowania skojarzenia 32 mg naltreksonu chlorowodoru z 360 mg bupropionu chlorowodoru ze zmianą masy ciała w przypadku stosowania placebo.

W łącznej populacji 4536 pacjentów biorących udział w badaniach III fazy dotyczących stosowania skojarzenia naltrekson + bupropion, w momencie włączania do badania u 25% pacjentów występowało nadciśnienie tętnicze, u 33% glikemia na czczo wynosiła co najmniej 100 mg/dl (5,6 mmol/l), u 54% występowała dyslipidemia, a u 11% — cukrzyca typu 2.

Łącznie w badaniach III fazy średnia wieku wynosiła 46 lat, 83% pacjentów stanowiły kobiety, 77% — osoby rasy białej, 18% — osoby rasy czarnej, a 5% — osoby innych ras. Wyjściowa średnia wartość BMI wynosiła 36 kg/m², a średnia wartość obwodu talii — 110 cm. Dwoma równorzędnymi pierwszorzędnymi punktami końcowymi były: procentowa zmiana wyjściowej masy ciała oraz odsetek pacjentów uzyskujących co najmniej 5-procentową całkowitą redukcję masy ciała. Podsumowania danych dotyczących średniej zmiany masy ciała odnoszą się do populacji ITT (analiza wyników w populacjach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem, ang. *intent-to-treat population*) — którą stanowili wszyscy uczestnicy badania poddani randomizacji, u których wykonano pomiar wyjściowej masy ciała i przynajmniej jeden pomiar masy ciała w fazie leczenia — z uzupełnieniem brakujących wartości metodą LOCF (ang. *last observation carried forward*, polegającą na zastąpieniu brakującej wartości danego parametru wartością poprzedzającą), a także dla populacji pacjentów, którzy ukończyli badane leczenie. Posumowania danych na temat odsetka pacjentów uzyskujących co najmniej 5-procentową i co najmniej 10-procentową redukcję masy ciała zostały sporządzone dla populacji wszystkich pacjentów poddanych randomizacji z uzupełnieniem brakujących wartości metodą BOCF (ang. *baseline observation carried forward*; polegającą na zastąpieniu brakującej wartości danego parametru wartością wyjściową). Ogólnie rzecz biorąc, we wszystkich badaniach i we wszystkich badanych grupach wskaźnik adherencji był zbliżony. Dla wszystkich badań III fazy łącznie wartości wskaźnika adherencji były następujące: 67% dla NB (NB - naltrekson + bupropion) i 74% dla placebo w 16. tygodniu, 63% dla NB i 65% dla placebo w 26. tygodniu oraz 55% dla NB i 55% dla placebo w 52. tygodniu.

Jak wynika z tabeli 2, w badaniu NB-301 średnia procentowa redukcja masy ciała wyniosła 5,4% w grupie pacjentów otrzymujących skojarzenie naltrekson + bupropion i 1,3% w grupie pacjentów otrzymujących placebo. Odsetek pacjentów, u których stwierdzono redukcję wyjściowej masy ciała o co najmniej 5%, był większy w przypadku stosowania skojarzenia naltrekson + bupropion (31%) niż w przypadku stosowania placebo (12%) (tabela 3). Większą redukcję masy ciała stwierdzono w kohorcie pacjentów, którzy ukończyli 56 tygodni leczenia skojarzeniem naltrekson + bupropion

(8,1%) niż w grupie otrzymującej placebo (1,8%). Porównywalne wyniki uzyskano w podobnie skonstruowanym badaniu NB-303 — na podstawie oceny pierwszorzędowego punktu końcowego dokonanej w 28. tygodniu tego badania stwierdzając znamienne większą redukcję masy ciała u pacjentów otrzymujących skojarzenie naltrekson + bupropion niż u pacjentów otrzymujących placebo oraz utrzymanie uzyskanej redukcji masy ciała do końca badania, trwającego 56 tygodni (tabela 3).

Skojarzenie naltrekson + bupropion oceniano też stosując je w skojarzeniu z intensywnym programem zmiany zachowań (badanie NB-302). W badaniu tym stwierdzono większą niż w badaniu NB-301 redukcję średniej wyjściowej masy ciała zarówno w przypadku 56-tygodniowego stosowania skojarzenia naltrekson + bupropion (8,1% wobec 5,4% w badaniu NB-301), jak i w przypadku stosowania placebo (4,9% wobec 1,3% w badaniu NB-301).

Efekty leczenia obserwowane u pacjentów z otyłością lub nadwagą oraz cukrzycą typu 2 (badanie NB-304) były nieco słabiej wyrażone niż w pozostałych badaniach III fazy. W tej populacji pacjentów skojarzenie naltrekson + bupropion okazało się znamienne bardziej skuteczne niż placebo (redukcja wyjściowej masy ciała o odpowiednio 3,7% i 1,7%, $p < 0,001$).

Tabela 3. Średnia redukcja wyjściowej masy ciała (wyrażona w %) w badaniach III fazy dotyczących stosowania skojarzenia naltrekson + bupropion (NB) — stwierdzona w 56. tygodniu badań NB-301, NB-302 i NB-304 oraz w 28. tygodniu badania NB-303

	56. tydzień badania						28. tydzień badania	
	Badanie NB-301		Badanie NB-302		Badanie NB-304		Badanie NB-303	
	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO
Populacja ITT⁺								
N	538	536	565	196	321	166	943	474
Wyjściowa masa ciała (kg)	99,8	99,5	100,3	101,8	104,2	105,3	100,4	99,4
Średnia procentowa zmiana wyjściowej masy ciała wyliczona metodą najmniejszych kwadratów (95% CI)	-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)
Populacja pacjentów, którzy ukończyli badanie⁺⁺								
N	296	290	301	106	175	100	619	319
Wyjściowa masa ciała (kg)	99,8	99,2	101,2	100,4	107,0	105,1	101,2	99,0
Średnia procentowa zmiana wyjściowej masy ciała wyliczona metodą najmniejszych kwadratów (95% CI)	-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 — przedział ufności. Granice 95% przedziałów ufności wyliczono z następującego wzoru: średnia wyliczona metodą najmniejszych kwadratów $\pm 1.96 \times$ błąd standardowy.

⁺ Pacjenci poddani randomizacji z dostępnym wynikiem pomiaru masy ciała wykonanego podczas wizyty wyjściowej i podczas co najmniej jednej późniejszej wizyty w fazie leczenia. Wyniki uzyskane z zastosowaniem metody LOCF polegającej na zastępowaniu brakującej wartości danego parametru wartością poprzedzającą.

⁺⁺ Pacjenci z dostępnym wynikiem pomiaru masy ciała wykonanego podczas wizyty wyjściowej i podczas dowolnej późniejszej wizyty, którzy odbyli 56 tygodni leczenia (w przypadku badań NB-301, NB-302 i NB-304) lub 28 tygodni leczenia (w przypadku badania NB-303).

* Dla porównania z placebo — $p < 0,001$.

Badania NB-301, NB-302 i NB-303 przeprowadzono z udziałem pacjentów z otyłością bez chorób towarzyszących lub pacjentów z nadwagą lub otyłością i chorobami towarzyszącymi. W badaniu NB-302 stosowano bardziej intensywny program zmian zachowania, natomiast w badaniu NB-303 ocena pierwszorzędnego punktu końcowego następowwała w 28. tygodniu, aby umożliwić ponowną randomizację do grup różniących się stosowanymi dawkami przez pozostały okres badania. Badanie NB-304 przeprowadzono z udziałem pacjentów z nadwagą lub otyłością oraz cukrzycą typu 2.

Odsetek pacjentów z co najmniej 5-procentową i co najmniej 10-procentową redukcją wyjściowej masy ciała był większy w przypadku stosowania skojarzenia naltrekson + bupropion niż w przypadku stosowania placebo we wszystkich czterech badaniach III fazy dotyczących otyłości (tabela 3).

Tabela 4. Odsetek pacjentów z co najmniej 5-procentową i co najmniej 10-procentową redukcją wyjściowej masy ciała stwierdzoną w 56. tygodniu badań III fazy NB-301, NB-302 i NB-304 oraz w 28. tygodniu badania NB-303

	56. tydzień badania						28. tydzień badania	
	Badanie NB-301		Badanie NB-302		Badanie NB-304		Badanie NB-303	
	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO
Populacja zrandomizowana⁺								
N	583	581	591	202	335	170	1001	495
Redukcja masy ciała o $\geq 5\%$	31*	12	46**	34	28*	14	42*	14
Redukcja masy ciała o $\geq 10\%$	17*	5	30*	17	13**	5	22*	6
Pacjenci, którzy ukończyli badanie⁺⁺								
N	296	290	301	106	175	100	619	319
Redukcja masy ciała o $\geq 5\%$	62	23	80	60	53	24	69	22
Redukcja masy ciała o $\geq 10\%$	34	11	55	30	26	8	36	9

⁺ Z zastępowaniem brakującej wartości danego parametru wartością wyjściową (metoda BOCF).

⁺⁺ Pacjenci z dostępnym wynikiem pomiaru masy ciała wykonanego podczas wizyty wyjściowej i podczas dowolnej późniejszej wizyty, którzy odbyli 56 tygodni leczenia (w przypadku badań NB-301, NB-302 i NB-304) lub 28 tygodni leczenia (w przypadku badania NB-303).

* Dla porównania z placebo — $p < 0,001$.

** Dla porównania z placebo — $p < 0,01$.

Badania NB-301, NB-302 i NB-303 przeprowadzono z udziałem pacjentów z otyłością bez chorób towarzyszących lub pacjentów z nadwagą lub otyłością i chorobami towarzyszącymi. W badaniu NB-302 stosowano bardziej intensywny program zmian zachowania, natomiast w badaniu NB-303 ocena pierwszorzędnego punktu końcowego następowała w 28. tygodniu, aby umożliwić ponowną randomizację do grup różniących się stosowanymi dawkami przez pozostały okres badania. Badanie NB-304 przeprowadzono z udziałem pacjentów z nadwagą lub otyłością oraz cukrzycą typu 2.

Wśród pacjentów z odnotowanymi danymi w 16. tygodniu każdego z czterech badań klinicznych III fazy odsetek pacjentów z co najmniej 5-procentową redukcją wyjściowej masy ciała wyniósł 50,8% w grupie pacjentów otrzymujących skojarzenie naltrekson + bupropion i 19,3% w grupie pacjentów otrzymujących placebo (pacjenci z odpowiedzią na badane leczenie w 16. tygodniu badania). Na koniec 1 roku, u pacjentów z odpowiedzią na leczenie w 16. tygodniu badania, średnia procentowa redukcja wyjściowej masy ciała (wyliczona z zastosowaniem metody LOCF) osiągnęła wartość 11,3% w grupie pacjentów otrzymujących skojarzenie naltrekson + bupropion, przy czym u 55% tych pacjentów odnotowano ponad 10-procentową redukcję wyjściowej masy ciała. Ponadto, pacjenci z odpowiedzią na leczenie w 16 tygodniu badania, którzy otrzymywali skojarzenie naltrekson + bupropion, ukończyli pierwszy rok leczenia w aż 87%, a więc z dużym wskaźnikiem retencji. Próg co najmniej 5-procentowej redukcji wyjściowej masy ciała, stwierdzonej w 16 tygodniu badania miał wartość predykcijną dodatnią, równą 86,4% i wartość predykcijną ujemną, równą 84,8% dla ustalenia, czy u pacjenta leczonego skojarzeniem naltrekson + bupropion zostanie uzyskana co najmniej 5-procentowa redukcja wyjściowej masy ciała w 56. tygodniu badania. U pacjentów niespełniających kryterium wczesnej odpowiedzi na leczenie nie stwierdzono zwiększonej tolerancji

ani mniejszego bezpieczeństwa badanego produktu leczniczego w porównaniu z pacjentami, u których wystąpiła wczesna odpowiedź na badane leczenie.

Wpływ na parametry krążeniowe i metaboliczne

We wszystkich czterech badaniach III fazy, w przypadku stosowania skojarzenia naltrekson + bupropion stwierdzono większą niż w przypadku stosowania placebo poprawę w zakresie obwodu w talii (również u pacjentów z cukrzycą typu 2), stężenia triglicerydów, stężenia HDL-C oraz stosunku LDL-C/HDL-C (tabela 4). Poprawę w zakresie stężenia triglicerydów, stężenia HDL-C oraz stosunku LDL-C/HDL-C wykazano u pacjentów otrzymujących skojarzenie naltrekson + bupropion ze stwierdzaną wyjściowo dyslipidemią bez względu na leczenie dyslipidemii. Zmiany wartości średniego ciśnienia tętniczego opisano w punkcie 4.4. U pacjentów bez cukrzycy typu 2 otrzymujących skojarzenie naltrekson + bupropion stwierdzono ponadto zmniejszenie insulinemii na czczo oraz wartości wskaźnika HOMA-IR będącego miarą insulinooporności u tych pacjentów.

Wpływ na stopień wyrównania glikemii u pacjentów otyłych z cukrzycą typu 2

Po 56 tygodniach leczenia pacjentów z cukrzycą typu 2 (badanie NB-304) w grupie otrzymującej skojarzenie naltrekson + bupropion stwierdzono wyraźniejszą poprawę w zakresie parametrów wyrównania glikemii niż w grupie otrzymującej placebo (tabela 5). Podczas pierwszej wizyty po wizycie wyjściowej (16. tydzień badania) stwierdzono większą poprawę w zakresie HbA1c niż w grupie otrzymującej placebo ($p < 0,001$). Średnia zmiana wyjściowego HbA1c w 56. tygodniu badania wyniosła -0,63% u pacjentów otrzymujących skojarzenie naltrekson + bupropion i -0,14% u pacjentów otrzymujących placebo ($p < 0,001$). U pacjentów z wyjściową wartością HbA1c powyżej 8% (64 mmol/mol) stwierdzona we wspomnianym powyżej punkcie czasowym zmiana wyniosła -1,1% u pacjentów otrzymujących skojarzenie naltrekson + bupropion i -0,5% u pacjentów otrzymujących placebo. U pacjentów otrzymujących skojarzenie naltrekson + bupropion stwierdzono też wyraźniejszą niż w grupie placebo poprawę w zakresie glikemii na czczo, insulinemii na czczo, wartości HOMA-IR oraz odsetka pacjentów wymagających stosowania ratunkowych hipoglikemizujących produktów leczniczych.

Tabela 5. Zmiany wartości wyjściowych parametrów krążeniowych i metabolicznych stwierdzone w 56 tygodniu badań III fazy NB-301, NB-302 i NB-304 oraz w 28 tygodniu badania NB-303

	56. tydzień badania						28. tydzień badania	
	Badanie NB-301		Badanie NB-302		Badanie NB-304		Badanie NB-303	
	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO
Pełna populacja do analizy⁺								
N	471	511	482	193	265	159	825	456
Obwód talii, cm	-6,2*	-2,5	-10,0*	-6,8	-5,0*	-2,9	-6,2*	-2,7
Stężenie triglicerydów, % zmiana	-12,7*	-3,1	-16,6*	-8,5	-11,2*	-0,8	-7,3*	-1,4
Stężenie HDL-C, mg/dl	3,4*	-0,1	4,1*	0,9	3,0*	-0,3	1,2*	-1,4
Stosunek LDL-C/HDL-C	-0,21*	-0,05	-0,05*	0,12	-0,15*	0,04	-0,15*	0,07
HbA1c, %	Nie dotyczy				-0,6*	-0,1	Nie dotyczy	
Glikemia na czczo, mg/dl	-3,2*	-1,3	-2,4	-1,1	-11,9	-4,0	-2,1	-1,7
Insulinemia na czczo, % zmiana	-17,1*	-4,6	-28,0*	-15,5	-13,5	-10,4	-14,1*	-0,5
HOMA-IR, % zmiana	-20,2*	-5,9	-29,9*	-16,6	-20,6	-14,7	-16,4*	-4,2

⁺ Z zastosowaniem metody LOCF polegającej na zastępowaniu brakującej wartości danego parametru wartością poprzedzającą.

* W porównaniu z grupą placebo — $p < 0,05$ (wartości nominalne).

Badania NB-301, NB-302 i NB-303 przeprowadzono z udziałem pacjentów z otyłością bez chorób towarzyszących lub pacjentów z nadwagą lub otyłością i chorobami towarzyszącymi. W badaniu NB-302 stosowano bardziej intensywny program zmian zachowania, natomiast w badaniu NB-303 ocena pierwszorzędnego punktu końcowego następowała w 28 tygodniu, aby umożliwić ponowną randomizację do grup różniących się stosowanymi dawkami przez pozostały okres badania. Badanie NB-304 przeprowadzono z udziałem pacjentów z nadwagą lub otyłością oraz cukrzycą typu 2.

Wpływ na skład ciała

W podgrupie pacjentów oznaczano skład ciała metodą absorpcjometrii podwójnej wiązki promieniowania rentgenowskiego (DEXA) (79 pacjentów otrzymujących skojarzenie naltrekson + bupropion i 45 pacjentów otrzymujących placebo) oraz wielorzędowej tomografii komputerowej (34 pacjentów otrzymujących skojarzenie naltrekson + bupropion i 24 pacjentów otrzymujących placebo). Ocena metodą DEXA wykazała, że stosowanie skojarzenia naltrekson + bupropion było związane z większą redukcją w stosunku do wartości wyjściowych całkowitej masy tkanki tłuszczowej w organizmie oraz masy trzewnej tkanki tłuszczowej niż miało to miejsce w przypadku placebo. Jak należało się spodziewać, u pacjentów otrzymujących skojarzenie naltrekson + bupropion stwierdzono większy w porównaniu do grupy placebo średni wzrost odsetka całkowitej beztłuszczowej masy ciała w stosunku do wartości wyjściowych. Wyniki te wskazują, że uzyskana redukcja masy ciała wynikała głównie z redukcji masy tkanki tłuszczowej, w tym trzewnej tkanki tłuszczowej.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Mysimba w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży z otyłością (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2). Skojarzenia naltrekson + bupropion nie należy stosować u dzieci i młodzieży.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

W przeprowadzonym badaniu biodostępności względnej po podaniu pojedynczej dawki zdrowym ochotnikom wykazano, że skojarzenie naltrekson + bupropion w postaci tabletek, po odpowiednim dostosowaniu dawki, jest biorównoważne w zakresie średnich wartości $AUC_{0-\infty}$ i 90% przedziałów ufności naltreksonowi w postaci o natychmiastowym uwalnianiu (IR) lub bupropionowi w postaci o przedłużonym uwalnianiu (PR) podawanym w monoterapii.

Wchłanianie:

Po jednorazowym podaniu doustnym skojarzenia naltrekson + bupropion w postaci tabletek zdrowym ochotnikom, maksymalne stężenie naltreksonu osiągnięte było po około 2 godzinach, a bupropionu — po około 3 godzinach od podania skojarzenia naltrekson + bupropion. Nie stwierdzono żadnych różnic biodostępności (za której miarę przyjęto wartość AUC) naltreksonu ani bupropionu bez względu na to, czy substancje te podawane były w skojarzeniu, czy każda z nich podawana była osobno. Ze względu jednak na przedłużony charakter uwalniania substancji czynnych ze skojarzenia naltrekson + bupropion, wartość C_{max} naltreksonu była znacznie mniejsza niż w przypadku 50 mg chlorowodoru naltreksonu w postaci IR podanego w monoterapii (około 2-krotna różnica po skorygowaniu danych ze względu na dawkę). Wartość C_{max} bupropionu uwalnianego ze skojarzenia naltrekson + bupropion (180 mg bupropionu chlorowodoru) była równoważna wartości C_{max} bupropionu uwalnianego z postaci PR (150 mg bupropionu chlorowodoru), wskazując, iż wartość C_{max} bupropionu po podaniu skojarzenia naltrekson + bupropion (360 mg bupropionu chlorowodoru na dobę) jest porównywalna z wartością osiąganą po podaniu komercyjnie dostępnego bupropionu w postaci PR (300 mg bupropionu chlorowodoru na dobę) stosowanego w monoterapii.

Naltrekson i bupropion dobrze wchłaniają się z przewodu pokarmowego (>90% podanej dawki ulega wchłonięciu), jednak naltrekson ulega silnemu efektowi pierwszego przejścia ograniczającemu jego biodostępność ogólnoustrojową — do krążenia ogólnego dociera bowiem w postaci niezmienionej jedynie 5-6% podanej dawki.

Wpływ pokarmu:

Kiedy skojarzenie naltrekson + bupropion podawano w trakcie posiłku wysokotłuszczowego, stwierdzano w przypadku naltreksonu wzrost AUC o 2,1 razy, a C_{max} o 3,7 razy, a w przypadku bupropionu wzrost AUC o 1,4 razy, a C_{max} o 1,8 razy. W stanie stacjonarnym obecność treści pokarmowej prowadziła w przypadku naltreksonu do wzrostu AUC o 1,7 razy, a C_{max} o 1,9 razy, a w przypadku bupropionu do wzrostu AUC o 1,1 razy, a C_{max} o 1,3 razy. Doświadczenie kliniczne uwzględniające różnorodne warunki stosowania produktu w relacji do pokarmu, wskazuje na zasadność przyjmowania skojarzenia naltrekson + bupropion w postaci tabletek w trakcie posiłku.

Dystrybucja:

Średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym naltreksonu i bupropionu po podaniu doustnym, podanego w skojarzeniu naltrekson + bupropion, V_{ss}/F , wynosiła 5697 litrów dla naltreksonu i 880 litrów dla bupropionu.

Stopień wiązania z białkami osocza nie jest duży i wynosi 21% dla naltreksonu i 84% dla bupropionu, wskazując na niski potencjał wchodzenia w interakcje z innymi substancjami czynnymi na zasadzie wypierania z miejsc wiązania.

Metabolizm i eliminacja:

Po jednorazowym podaniu doustnym skojarzenia naltrekson + bupropion w postaci tabletek zdrowym ochotnikom, średni okres półtrwania $T_{1/2}$ w fazie eliminacji wynosił około 5 godzin dla naltreksonu i około 21 godzin dla bupropionu.

Naltrekson

Głównym metabolitem naltreksonu jest 6-beta-naltreksol. Chociaż 6-beta-naltreksol wykazuje słabsze działanie od naltreksonu, to jego eliminacja przebiega wolniej, w związku z czym utrzymuje się on w krążeniu w dużo wyższych stężeniach niż naltrekson. Naltrekson i 6-beta-naltreksol nie są metabolizowane przez izoenzymy cytochromu P450, a badania *in vitro* wskazują, że nie występuje w ich przypadku potencjalna możliwość hamowania aktywności czy indukowania ekspresji żadnych ważnych izoenzymów. Naltrekson jest metabolizowany głównie do 6-beta-naltreksolu przez dehydrogenazy dihydrodiolowe (DD1, DD2 i DD4). Innymi ważnymi szlakami metabolicznymi są te, prowadzące do powstania metabolitów 2-hydroksy-3-O-metylonaltreksonu i 2-hydroksy-3-O-metylo-6-beta-naltreksolu, które powstają, jak się uważa, pod wpływem -O-metylotransferaz katecholowych (COMT), oraz glukuronidacji, katalizowanej, jak się uważa, przez UGT1A1 i UGT2B7.

Naltrekson i jego metabolity są wydalane głównie przez nerki (od 37% do 60% podanej dawki). Wartość pochodna wydalania nerkowego naltreksonu po podaniu doustnym, po uwzględnieniu wiązania z białkami osocza, wynosi 89 ml/min. Enzym odpowiedzialny za główny szlak eliminacji nie jest znany. Wydalanie z kałem odgrywa nieznaczną rolę.

Bupropion

Bupropion jest w znacznej części metabolizowany do trzech metabolitów farmakologicznie czynnych: hydroksybupropionu, treohydrobupropionu i erytrohydrobupropionu. Metabolity te cechują się dłuższym okresem półtrwania w fazie eliminacji niż bupropion i w większym zakresie ulegają kumulacji. Wyniki badań *in vitro* wskazują, że głównym izoenzymem aktywnym w procesie powstawania hydroksybupropionu jest izoenzym CYP2B6, podczas gdy izoenzymy CYP1A2, 2A6, 2C9, 3A4 i 2E1 odgrywają mniejszą rolę. Z kolei powstawaniu treohydrobupropionu, jak wynika z danych literaturowych, pośredniczy dehydrogenaza 11-beta-hydroksysteroidowa typu 1. Szlak metaboliczny odpowiedzialny za generowanie erytrohydrobupropionu jest nieznan.

Bupropion i jego metabolity hamują aktywność izoenzymu CYP2D6. Stopień wiązania z białkami osocza hydroksybupropionu jest podobny do bupropionu (84%), natomiast dwa pozostałe metabolity cechują się mniej więcej o połowę mniejszym stopniem wiązania.

Po podaniu doustnym u ludzi 200 mg chlorowodoru ¹⁴C-bupropionu 87% radioaktywnej dawki wykryto w moczu, a 10% — w kale. Frakcja podanej doustnie dawki bupropionu wydalonego w postaci niezmięnionej wyniosła 0,5%, co jest konsekwencją tego, że znaczna część podanej dawki bupropionu ulega metabolizmowi.

Kumulacja:

Przy podawaniu skojarzenia naltrekson + bupropion dwa razy na dobę, naltrekson nie ulega kumulacji, natomiast 6-beta-naltreksol ulega kumulacji z upływem czasu. Opierając się na okresie półtrwania 6-beta-naltreksolu można oszacować, że jego stężenie osiąga stan stacjonarny w ciągu około 3 dni. Metabolity bupropionu (oraz w mniejszym stopniu niezmetabolizowany bupropion) ulegają kumulacji, a ich stężenia osiągają stan stacjonarny w ciągu około tygodnia. Nie przeprowadzono żadnego badania porównującego pod względem AUC lub C_{max} skojarzenie naltrekson + bupropion w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu (PR) z bupropionem PR lub naltreksonem IR podawanymi w monoterapii w dawkach wielokrotnych (tzn. w warunkach stanu stacjonarnego).

Szczególne populacje pacjentów

Płeć i rasa: Analiza zbiorcza danych na temat skojarzenia naltrekson + bupropion nie ujawniła żadnych znaczących różnic w parametrach farmakokinetycznych bupropionu lub naltreksonu w zależności od płci czy rasy. Należy jednak zaznaczyć, że jedynie pacjenci rasy białej i czarnej byli badani w znaczącym zakresie. Nie ma konieczności dostosowywania dawki ze względu na płeć czy rasę.

Osoby w podeszłym wieku: Farmakokinetyka skojarzenia naltrekson + bupropion nie była badana w populacji osób w podeszłym wieku. Ponieważ metabolity naltreksonu i bupropionu wydalane są głównie z moczem, a u osób w podeszłym wieku istnieje większe prawdopodobieństwo występowania zaburzonej czynności nerek, należy w związku z tym rozważnie dobierać dawkę, korzystne może też być monitorowanie czynności nerek. Stosowanie skojarzenia naltrekson + bupropion u pacjentów w wieku powyżej 75 lat jest niezalecane.

Palacze tytoniu: Analiza zbiorcza danych dotyczących skojarzenia naltrekson + bupropion nie ujawniła żadnych znaczących różnic w stężeniu naltreksonu lub bupropionu w osoczu u osób palących tytoń, w porównaniu do osób niepalących. Wpływ palenia papierosów na farmakokinetykę bupropionu badano u 34 zdrowych ochotników obu płci, przy czym 17 z nich długotrwale paliło papierosy, a pozostałych 17 nie paliło w ogóle. Po podaniu doustnym chlorowodoru bupropionu w dawce jednorazowej 150 mg nie odnotowano żadnych statystycznie znamiennych różnic między palaczami a osobami niepalącymi w zakresie C_{max} , okresu półtrwania, T_{max} , AUC czy klirensu bupropionu lub jego farmakologicznie czynnych metabolitów.

Zaburzenia czynności wątroby: Przeprowadzono badanie farmakokinetyczne przy zastosowaniu pojedynczej dawki skojarzenia naltrekson + bupropion u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Wyniki tego badania wykazały, że u pacjentów z lekkimi zaburzeniami czynności wątroby (wyniki w skali Childa-Pugha wynoszące 5-6 [klasa A]) wystąpił niewielki wzrost stężenia naltreksonu, jednak stężenia bupropionu i większości innych metabolitów były w większości przypadków porównywalne i nie przekraczały dwukrotności stężeń występujących u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. U pacjentów z umiarkowanymi (wyniki w skali Childa-Pugha wynoszące 7-9 [klasa B]) lub ciężkimi (wyniki w skali Childa-Pugha wynoszące 10 lub więcej [klasa C]) zaburzeniami czynności wątroby obserwowano ok. 6-krotne i 30-krotne zwiększenie maksymalnego stężenia naltreksonu odpowiednio u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami, podczas gdy wzrost bupropionu był ok. 2-krotny dla obu grup. Obserwowano około 2- i 4-krotny wzrost dla obszaru pod krzywą dla bupropionu odpowiednio u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami. Nie występowały spójne zmiany w metabolitach naltreksonu lub bupropionu związane z różnym stopniem zaburzeń czynności wątroby. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby stosowanie skojarzenia naltrekson + bupropion jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3), a u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby jest niezalecane (patrz punkt 4.4). U pacjentów z lekkimi zaburzeniami czynności wątroby należy zmniejszyć maksymalną dobową dawkę skojarzenia naltrekson + bupropion (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek: Przeprowadzono badanie farmakokinetyczne z pojedynczą dawką, podając skojarzenie naltrekson + bupropion pacjentom z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, oraz pacjentom z prawidłową funkcją nerek. Wyniki tego badania wykazały, że obszar pod krzywą dla stężenia naltreksonu i jego metabolitów w osoczu oraz dla stężenia bupropionu i jego metabolitów w osoczu zwiększył się mniej niż dwukrotnie u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, natomiast u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek zaobserwowany wzrost był mniejszy. W oparciu o te wyniki, nie zaleca się dostosowywania dawki leku u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek. U pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, maksymalna zalecana dawka dobową skojarzenia naltrekson + bupropion powinna zostać obniżona (patrz punkt 4.2). U pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek stosowanie skojarzenia naltrekson + bupropion jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie badano na zwierzętach skutków działania skojarzenia bupropionu i naltreksonu.

Dane niekliniczne dotyczące substancji czynnych produktu, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności oraz rakotwórczości nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. W badaniach nieklinicznych wszelkie działania obserwowano jedynie w przypadku narażenia przekraczającego maksymalną ekspozycję u człowieka, co wskazuje na niewielkie

znaczenie tych obserwacji w praktyce klinicznej. Są jednak pewne dowody na ujawnianie się działania hepatotoksycznego w miarę zwiększania dawki, bowiem u ludzi stosujących dawki lecznicze i wyższe opisywano przypadki odwracalnego wzrostu aktywności enzymów wątrobowych (patrz punkty 4.4 i 4.8). Choć w badaniach na zwierzętach obserwuje się zmiany w wątrobie przy stosowaniu bupropionu, to stanowią one efekt działania induktora enzymów wątrobowych. W dawkach zalecanych u ludzi bupropion nie indukuje swojego własnego metabolizmu. Wskazuje to zatem na to, że zmiany wątrobowe stwierdzane u zwierząt laboratoryjnych mają jedynie ograniczone znaczenie w ogólnej ocenie oraz ocenie ryzyka związanego ze stosowaniem bupropionu.

Toksyczny wpływ na rozrodczość:

Naltrekson (w dawce 100 mg/kg/dobę, która w przybliżeniu odpowiada 30-krotności dawki naltreksonu uwalnianej ze skojarzenia naltrekson + bupropion w przeliczeniu na mg/m²) wywoływał znamienne wzrost częstości występowania ciąży urojonych u szczurów. Stwierdzano też spadek częstości zachodzenia w ciążę u krytych samic szczura. Nie stwierdzono żadnego wpływu na płodność samców przy tym poziomie dawki. Nie wiadomo, czy powyższe obserwacje mają jakiegokolwiek przełożenie na płodność u ludzi.

Wykazano, że naltrekson wywiera działanie zarodkobójcze u szczurów, kiedy podawany jest w dawce 100 mg/kg mc./dobę (odpowiadającej 30-krotności dawki naltreksonu uwalnianej ze skojarzenia naltrekson + bupropion) przed ciążą i przez cały okres ciąży, oraz u królików, kiedy podawany jest w dawce 60 mg/kg mc./dobę (odpowiadającej 36-krotności dawki naltreksonu uwalnianej ze skojarzenia naltrekson + bupropion) w okresie organogenezy.

W badaniu wpływu bupropionu na płodność u szczurów, w którym podawano dawki sięgające 300 mg/kg mc./dobę (odpowiadające dawkom sięgającym 8-krotności dawki bupropionu uwalnianej ze skojarzenia naltrekson + bupropion) nie stwierdzono żadnych dowodów na działanie zaburzające płodność.

Genotoksyczność:

W przypadku naltreksonu uzyskano ujemne wyniki w następujących badaniach genotoksyczności w warunkach *in vitro*: w teście mutacji powrotnych na bakteriach (teście Ames), w teście dziedzicznych translokacji, w teście wymiany chromatyd siostrzanych w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO) oraz w teście mutacji genowych na komórkach chłoniaka myszy.

W przypadku naltreksonu uzyskano też ujemne wyniki w przeprowadzanym w warunkach *in vivo* teście mikrojąderkowym u myszy. Dodatkowo wyniki dla naltreksonu uzyskano natomiast w następujących testach: w teście na wykrywanie recesywnych mutacji letalnych u muszki owocowej, w testach nieswoistego uszkodzenia i naprawy DNA w komórkach *E.coli* i komórkach WI-38 oraz w badaniu moczu w kierunku metylowanych reszt histydyny. Nie wiadomo, jakie jest znaczenie kliniczne tych niejednoznacznych obserwacji.

Dane dotyczące genotoksyczności wskazują, że choć bupropion jest słabym mutagenem dla komórek bakteryjnych, to nie wywiera żadnego działania mutagennego na komórki ssaków, w związku z czym nie stanowi żadnego zagrożenia jako środek genotoksyczny dla ludzi. W badaniach na myszach i szczurach potwierdzono brak działania rakotwórczego w tych gatunkach.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Cysteiny chlorowodorek
Celuloza mikrokrystaliczna
Hydroksypropyloceluloza
Magnezu stearynian
Laktoza bezwodna
Laktoza jednowodna

Krospowidon typu A
Lak aluminiowy z indygotyną (E132)
Hypromeloza
Disodu edetynian
Krzemionka koloidalna

Otoczka tabletki:

Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol (3350)
Talk
Lak aluminiowy z indygotyną (E132)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PCTFE/PVC/Aluminium.
Wielkość opakowania: 28, 112 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/14/988/001-002

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 marca 2015
Data ostatniej aktualizacji: 16 stycznia 2020

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.