

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**



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 chlorowodoru naltreksonu, co odpowiada 7,2 mg naltreksonu, oraz 90 mg chlorowodoru bupropionu, 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 11,9 mm z wytłoczonym napisem „NB-890” na jednej stronie.

## 4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

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

- $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> (otyłość),
- od 27 kg/m<sup>2</sup> do  $< 30$  kg/m<sup>2</sup> (nadwaga), jeśli u pacjenta występuje jedna lub więcej chorób towarzyszących otyłości (np. cukrzyca typu 2, dyslipidemia, wyrównane nadciśnienie tętnicze).

Produkt leczniczy Mysimba należy po 16 tygodniach stosowania odstawić, 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

##### *Dorośli*

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 tabletką wieczorem
- IV tydzień leczenia i następane: dwie tabletki rano i dwie tabletki wieczorem

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

W przypadku pominięcia dawki, nie należy jej później przyjmować, 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 takiego skojarzenia jest niezalecane (patrz punkty 4.4, 4.8 i 5.2).

##### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

U pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek lub ciężkim zaburzeniem czynności nerek stosowanie skojarzenia naltrekson + bupropion jest przeciwwskazane, a u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniami czynności nerek — jest niezalecane (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.8 i 5.2). U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczne modyfikowanie dawkowania. Przed rozpoczęciem stosowania skojarzenia naltrekson + bupropion u osób narażonych na zwiększone ryzyko zaburzeń czynności nerek, szczególnie u chorych na cukrzycę i osób w podeszłym wieku, należy oznaczyć wartość oszacowanego wskaźnika 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 punkty 4.3, 4.4 i 5.2). U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby stosowanie skojarzenia naltrekson + bupropion jest niezalecane.

##### *Dzieci i młodzież*

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Mysimba u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. W związku z tym produktu leczniczego Mysimba 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 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 opiatów (np. metadonu) oraz okres bezpośrednio po nagłym odstawieniu opiatów u osoby uzależnionej.
- Przyjmowanie inhibitorów monoaminoooksydazy (inhibitorów MAO). Od odstawienia inhibitorów MAO do rozpoczęcia przyjmowania skojarzenia naltrekson + bupropion powinno upłynąć co najmniej 14 dni.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 5.2).
- Schyłkowa niewydolność nerek lub ciężkie zaburzenia czynności 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 z bezpieczeństwem 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, który jest inhibitorem wychwytu zwrotnego dopaminy i noradrenaliny wykazującym podobieństwo do niektórych substancji czynnych stosowanych 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.

W badaniach klinicznych z grupą kontrolną otrzymującą placebo, w których oceniano stosowanie skojarzenia naltrekson + bupropion w leczeniu otyłości u pacjentów dorosłych, nie odnotowano w badaniach trwających do 52 tygodni ani jednego samobójstwa lub próby samobójczej u pacjentów otrzymujących skojarzenie naltrekson + bupropion; u pacjentów otrzymujących skojarzenie naltrekson + bupropion nie stwierdzono ponadto częstszego występowania myśli samobójczych niż u pacjentów otrzymujących placebo.

W okresie leczenia skojarzeniem naltrekson + bupropion, szczególnie na jego początku i po każdej zmianie dawki, zaleca się dokładną obserwację pacjentów, zwłaszcza młodych dorosłych pacjentów oraz pacjentów z grupy wysokiego ryzyka. Pacjentów (a także ich opiekunów) należy poinformować o konieczności bacznej obserwacji pacjenta pod kątem ewentualnego nasilenia depresji, wystąpienia zachowań lub myśli samobójczych i wszelkich nietypowych zmian w zachowaniu, a także o konieczności natychmiastowego zgłoszenia się do lekarza, gdyby objawy te 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 co 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 stężeń 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). Ani przytoczona powyżej częstość występowania napadów drgawkowych, ani częstość występowania napadów u pacjentów otrzymujących skojarzenie naltrekson + bupropion stwierdzona w analizie w trwającym, szeroko zakrojonym badaniu klinicznym oceniającym parametry sercowo-naczyniowe nie jest wyższa od częstości występowania napadów w przypadku stosowania bupropionu w monoterapii w zarejestrowanych dawkach.

Ryzyko napadów drgawkowych zależy ponadto od czynników po stronie pacjenta, sytuacji klinicznej pacjenta oraz od tego, jakie inne produkty lecznicze pacjent obecnie przyjmuje. Podejmując decyzję o rozpoczęciu leczenia skojarzeniem naltrekson + bupropion, wszystkie te czynniki należy wziąć pod uwagę. Skojarzenie naltrekson + bupropion należy odstawić i nie wolno go ponownie włączać, jeśli w trakcie jego stosowania wystąpił u pacjenta napad. Należy z rozwagą przepisywać skojarzenie naltrekson + bupropion pacjentom, u których występują czynniki predysponujące do występowania napadów drgawkowych, w tym:

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

Stosowanie skojarzenia naltrekson + bupropion jest przeciwwskazane u pacjentów z guzem nowotworowym w ośrodkowym układzie nerwowym, ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, żarłocznością psychiczną lub jadłowstrętem psychicznym — obecnie lub w przeszłości, a także u pacjentów w okresie odstawiania leków uspokajających (patrz punkt 4.3).

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 długotrwale opiatami (patrz punkt 4.3). W przypadku konieczności rozpoczęcia długotrwałego leczenia opiatami naltrekson + bupropion należy odstawić. U pacjentów wymagających doraźnego leczenia opiatami skojarzenie naltrekson + bupropion należy na ten czas odstawić, a dawki podawanego opiatu 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 stosowanie badanego leku bez przerywania przyjmowania skojarzenia naltrekson + bupropion bez żadnych niekorzystnych 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 cechującymi się takimi objawami, jak świąd, pokrzywka,

obrzęk naczynioruchowy i duszność, które wymagały pomocy lekarskiej. W okresie porejestacyjnym dzięki zgłoszeniom spontanicznym stwierdzono ponadto rzadkie przypadki rumienia wielopostaciowego, zespołu Stevensa-Johnsona i wstrząsu anafilaktycznego w związku ze stosowaniem bupropionu. W przypadku wystąpienia objawów reakcji alergicznej, rzekomoanafilaktycznej lub anafilaktycznej (np. wysypki skórnej, świądu, pokrzywki, bólu w klatce piersiowej, obrzęków 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 naltrekson + bupropion należy odstawić.

#### Wzrost ciśnienia tętniczego

W badaniach klinicznych dotyczących stosowania skojarzenia naltrekson + bupropion obserwowano wczesne, przemijające zwężki skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego o średnio 1 mg w stosunku do wartości wyjściowych. Podczas stosowania w warunkach codziennej praktyki klinicznej innych produktów leczniczych zawierających bupropion opisywano przypadki nadciśnienia tętniczego, u części pacjentów ciężkiego i wymagającego natychmiastowego leczenia.

Przed rozpoczęciem stosowania skojarzenia naltrekson + bupropion należy wykonać pomiar ciśnienia tętniczego i tętna, który w trakcie stosowania tego produktu leczniczego należy regularnie powtarzać w ogólnie przyjętych w praktyce klinicznej odstępach czasu. 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 to jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

#### Choroby układu krążenia

Nie są dostępne żadne dane z badań klinicznych, które wykazywałyby bezpieczeństwo stosowania skojarzenia naltrekson + bupropion u pacjentów po niedawno przeżytym zawale mięśnia sercowego, niestabilną chorobą serca lub zastoinową niewydolnością serca w III lub IV klasie czynnościowej NYHA. U pacjentów z aktywną chorobą wieńcową (np. z aktualnie występującą dławicą piersiową lub z przeżytym niedawno zawałem mięśnia sercowego) oraz u pacjentów z chorobami naczyniowymi mózgu w wywiadzie skojarzenie naltrekson + bupropion należy stosować z zachowaniem ostrożności.

#### Hepatotoksyczność

Chlorowodorek naltreksonu może w przypadku stosowania nadmiernych dawek (300 mg/dobę, czyli mniej więcej 10-krotność dawki zalecanej skojarzenia naltrekson + bupropion) wywoływać uszkodzenie komórek wątroby.

W zakończonych badaniach klinicznych dotyczących stosowania skojarzenia naltrekson + bupropion, w których dawki dobowe chlorowodoru naltreksonu wynosiły od 16 mg do 48 mg, nie odnotowano ani jednego przypadku wzrostu aktywności aminotransferaz wątrobowych powyżej 3-krotności górnej granicy normy (GGN) z towarzyszącym wzrostem stężenia bilirubiny powyżej 2-krotności GGN. Pacjent, u którego stwierdzono wzrost aktywności aminotransferaz wątrobowych powyżej 3-krotności GGN lub wzrost stężenia bilirubiny powyżej 2-krotności GGN, powinien przerwać przyjmowanie skojarzenia naltrekson + bupropion i powiadomić lekarza, który przepisał mu ten produkt leczniczy.

#### Pacjenci w podeszłym wieku

Do badań klinicznych dotyczących skojarzenia naltrekson + bupropion nie włączono dostatecznie dużej liczby pacjentów wieku od 65 lat, aby można było ustalić, czy na przyjmowanie tego skojarzenia substancji czynnych reagują oni odmiennie od pacjentów 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 wydalone są głównie przez nerki, ryzyko wystąpienia działań niepożądanych podczas przyjmowania skojarzenia naltrekson + bupropion może być zwiększone u pacjentów z zaburzeniem 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 w sposób szeroko zakrojony badane u pacjentów z niewydolnością nerek. U pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek stosowanie skojarzenia naltrekson + bupropion jest przeciwwskazane, a u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek — jest niezalecane ze względu na wyższe stężenia substancji czynnych i częstsze występowanie działań niepożądanych u osób z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.2, 4.8 i 5.2). Przed rozpoczęciem stosowania skojarzenia naltrekson + bupropion u osób narażonych na zwiększone ryzyko zaburzeń czynności nerek, szczególnie u chorych na cukrzycę i osób w podeszłym wieku, należy oznaczyć wartość oszacowanego wskaźnika przesączania kłębuszkowego (eGFR).

#### Zaburzenia czynności wątroby

Skojarzenie naltrekson + bupropion nie było badane u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby stosowanie skojarzenia naltrekson + bupropion jest przeciwwskazane, a u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby — jest niezalecane (patrz punkty 4.2, 4.8 i 5.2).

#### 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 jednak w badaniach klinicznych prowadzonych w celu oceny wpływu stosowania skojarzenia naltrekson + bupropion 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 nadużywania.

#### Laktoza

Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp 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 katecholaminergicznych, 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 aktualnie uzależnionych od długotrwale przyjmowanych opioidów lub agonistów opiatów (np. metadonu), a także w okresie bezpośrednio po nagłym odstawieniu opiatów u pacjentów uzależnionych (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 preparaty na kaszel i przeziębienie,

preparaty przeciwbiegunkowe czy opioidowe leki przeciwbólowe. U pacjentów wymagających doraźnego leczenia opiatami skojarzenie naltrekson + bupropion należy na ten czas odstawić, a dawki podawanego opiatu nie należy zwiększać powyżej poziomu dawki standardowej (patrz punkt 4.4). W przypadku konieczności rozpoczęcia przewlekłego leczenia opiatami skojarzenie naltrekson + bupropion należy odstawić. Skojarzenie naltrekson + bupropion można zacząć stosować, jednak z zachowaniem ostrożności, po upływie 7 do 10 dni od odstawienia długotrwanie stosowanych opioidów, aby nie dopuścić do wywołania objawów odstawiennych.

#### Substancje czynne metabolizowane przez izoenzymy cytochromu P450

Bupropion jest metabolizowany do swojego głównego metabolitu farmakologicznie czynnego, którym jest hydroksybupropion, przez izoenzym 2B6 cytochromu P450 (czyli przez izoenzym CYP2B6), w związku z czym w trakcie stosowania omawianego produktu leczniczego istnieje możliwość wystąpienia interakcji w przypadku jednoczesnego stosowania produktów leczniczych indukujących ekspresję izoenzymu CYP2B6 lub hamujących jego aktywność. 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 mogą w ten sposób wpływać na skutki działania produktów leczniczych metabolizowanych przez ten izoenzym.

#### Substraty izoenzymu CYP2D6

W jednym z przeprowadzonych badań klinicznych skojarzenie naltrekson + bupropion (w dawce dobowej wynoszącej 32 mg chlorowodoru naltreksonu i 360 mg chlorowodoru bupropionu) podawano łącznie z metoprololem (który jest substratem izoenzymu CYP2D6) w dawce 50 mg. W wyniku przeprowadzonego badania stwierdzono, że stosowanie skojarzenia naltrekson + bupropion łącznie z metoprololem prowadzi do mniej więcej 4-krotnego zwiększenia wartości AUC metoprololu i mniej więcej 2-krotnego zwiększenia wartości  $C_{max}$  metoprololu w stosunku do analogicznych wartości stwierdzanych przy stosowaniu samego metoprololu. Podobne kliniczne interakcje międzylekowe prowadzące do zwiększenia poziomu 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 lekami metabolizowanymi przez izoenzym CYP2D6, w tym z niektórymi lekami przeciwdepresyjnymi (SSRI i wieloma trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi, np. dezypraminą, imipraminą, paroksetyną), lekami przeciwpsychotycznymi (np. haloperidolem, rysperydonem i tiorydazyną), lekami beta-adrenolitycznymi (np. metoprololem) i lekami przeciwarytmicznymi klasy IC (np. propafenonem i flekainamidem), należy zachować ostrożność, a podawanie drugiego produktu leczniczego należy rozpocząć od dawki z dolnej części zakresu dawek leczniczych. Choć 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 cytalopramu o 40%. 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 lek metabolizowany przez izoenzym CYP2D6 ma zostać włączone skojarzenie naltrekson + bupropion, wówczas należy zastanowić się, czy nie jest konieczne obniżenie dawki pierwszego z tych dwóch produktów leczniczych, szczególnie jeśli ten pierwszy posiada wąski indeks terapeutyczny. W przypadku równoczesnego stosowania produktów leczniczych o wąskim indeksie terapeutycznym, np. trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, należy — jeśli taka możliwość jest dostępna — rozważyć kontrolowanie ich stężeń w osoczu.

#### Induktory, inhibitory i substraty izoenzymu CYP2B6

Bupropion jest metabolizowany do swojego głównego metabolitu farmakologicznie czynnego — bupropionu — przez izoenzym CYP2B6. Występuje w związku z tym możliwość interakcji między skojarzeniem naltrekson + bupropion a substancjami 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 efektywność 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 obniżenie poziomu 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 obniżenie poziomu ekspozycji na bupropion o około 55%

Podawanie z bupropionem produktów leczniczych zawierających substancje czynne mogące hamować metabolizm bupropionu szlakiem izoenzymu CYP2B6 (np. z substratów izoenzymu CYP2B6 — cyklofosfamid, a z inhibitorów izoenzymu CYP2B6 — orfenadyna, tyklopidyna, kłopidogrel) może prowadzić do podwyższenia stężenia bupropionu w osoczu i obniżenia stężenia jego metabolitu farmakologicznie czynnego — hydroksybupropionu. Choć nie stwierdzono dotychczas żadnych konsekwencji klinicznych hamowania metabolizmu bupropionu odbywającego się szlakiem izoenzymu CYP2B6 ani wynikającej z tego zmiany stosunku stężeń bupropionu do hydroksybupropionu w osoczu, to nie można wykluczyć, że konsekwencjami tymi może być obniżenie skuteczności skojarzenia naltrekson + bupropion.

#### Substraty transportera OCT2

Bupropion i jego metabolity hamują w sposób kompetycyjny działanie transportera OCT2, który zlokalizowany jest w podstawnobocznej części błony komórkowej nabłonka wyściełającego cewki nerkowe i który odpowiada za wydalanie kreatyniny; przy czym takie samo działanie, w podobnym mechanizmie (jako substrat tego transportera), wywiera cymetydyna. W związku z powyższym łagodny wzrost stężenia kreatyniny w surowicy obserwowany po długotrwałym stosowaniu skojarzenia naltrekson + bupropion jest najczęściej spowodowany hamowaniem działania transportera OCT2 i nie wskazuje na obniżenie klirensu kreatyniny jako wyrazu pogorszenia wydolności nerek. Stosowanie w badaniach klinicznych skojarzenia naltrekson + bupropion łącznie z substratami transportera OCT2 (np. metforminą) nie wiązało się z koniecznością wprowadzania zmian w stosowanym dawkowaniu ani koniecznością podejmowania innych środków ostrożności.

#### Inne interakcje

Choć analizy danych z badań klinicznych nie ujawniły żadnych interakcji farmakokinetycznych między bupropionem a alkoholem, to u pacjentów pijących alkohol w trakcie leczenia bupropionem opisywano rzadkie występowanie neuropsychiatrycznych zdarzeń niepożądanych lub obniżoną 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 z rozwagą przepisywać skojarzenie naltrekson + bupropion pacjentom, u których występują czynniki predysponujące do występowania napadów drgawkowych, w tym:

- ponieważ u chorych na cukrzycę stosowanie skojarzenia naltrekson + bupropion może prowadzić do obniżenia stężenia glukozy we krwi, dawkowanie insuliny i (lub) doustnych leków przeciwcukrzycowych produktów leczniczych należy u nich zweryfikować w celu zminimalizowania ryzyka hipoglikemii, która może predysponować do napadów drgawkowych;
- jednoczesne stosowanie innych produktów leczniczych mogących obniżyć 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.

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

Przy podawaniu skojarzenia naltrekson + bupropion pacjentom otrzymującym lewodopę albo amantadynę należy zachować ostrożność. Ograniczone dane z badań klinicznych wskazują na większą częstość występowania działań niepożądanych (np. nudności, wymiotów i neuropsychiatrycznych działań niepożądanych — patrz punkt 4.8) u pacjentów otrzymujących bupropion łącznie z lewodopą albo amantadyną.

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

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

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 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 po pierwsze, zarówno naltrekson, jak i bupropion osiąga wyższe stężenia w osoczu, jeśli wchłaniany jest w obecności treści pokarmowej, a po drugie, wszystkie dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności uzyskane w badaniach klinicznych dotyczyły podawania 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 kobiecego.

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 toksycznego wpływu na rozrodczość nie wykazały wpływu na płodność. Naltrekson podawany doustnie samicom szczura w dawce stanowiącej około 30-krotność dawki dostarczanej w połączeniu naltrekson + bupropion wywoływał znamienne wzrost przypadków ciąży urojonej i spadek 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 niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W kontekście prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, należy jednak brać pod uwagę możliwość wystąpienia zawrotów głowy w trakcie stosowania omawianego produktu leczniczego (patrz punkt 4.8).

## 4.8 Działania niepożądane

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Skojarzenie naltrekson + bupropion oceniane było pod kątem bezpieczeństwa stosowania w pięciu badaniach klinicznych z grupą kontrolną otrzymującą placebo z udziałem łącznie 4754 osób z nadwagą lub otyłością (z czego 3239 pacjentów otrzymywało skojarzenie naltrekson + bupropion, a 1515 — placebo), w których to badaniach okres otrzymywania badanego leku nie przekraczał 56 tygodni.

W badaniach tych 23,8% uczestników otrzymujących skojarzenie naltrekson + bupropion i 11,9% uczestników otrzymujących placebo przerwało leczenie z powodu zdarzenia niepożądanego. Najczęstsze działania niepożądane skojarzenia naltrekson + bupropion to: nudności, zaparcie, wymioty, zawroty głowy i suchość w jamie ustnej. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania stosowania skojarzenia naltrekson + bupropion były: nudności, ból głowy, zawroty głowy i wymioty.

### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

#### *Działania niepożądane zgłaszane w przypadku stosowania produktu złożonego*

Przedstawiony poniżej 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). W poniższym wykazie 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 Charakterystyki Produktu Leczniczego każdej z tych substancji czynnych z osobna.

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, sam naltrekson i sam bupropion.

Grupa układowo-narządowa	Częstość występowania	Działanie niepożądane (produkt leczniczy*)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Niezbyt często	Opryszczka wargowa (N), grzybica stóp (N)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Zmniejszona liczba limfocytów w krwi obwodowej (NB)
	Niezbyt często	Powiększenie węzłów chłonnych (N)
	Rzadko	Idiopatyczna płamica małopłytkowa (N)
Zaburzenia układu immunologicznego**	Często	Reakcje nadwrażliwości np. pokrzywka (B)
	Bardzo rzadko	Bardziej nasilone reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk naczynioruchowy, duszność/skurcz oskrzeli i wstrząs anafilaktyczny. Opisywano przypadki bólów stawowych, bólów mięśniowych z wysypką i innymi objawami wskazującymi na nadwrażliwość typu opóźnionego, Objawy te mogą przypominać chorobę posurowiczą. (B).
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Zmniejszone łaknienie (B)
	Niezbyt często	Odwodnienie (NB), jadłowstręt (B)

<b>Grupa układowo-narządowa</b>	<b>Częstość występowania</b>	<b>Działanie niepożądane (produkt leczniczy*)</b>
	Rzadko	Zaburzenia stężenia glukozy we krwi (B)
Zaburzenia psychiczne	Bardzo często	Lęk (N), bezsenność (N, B)
	Często	Drażliwość (B), zaburzenia afektywne (N), depresja (B), lęk (B)
	Niezbyt często	Dziwne sny (NB,N) <sup>a</sup> , nerwowość (NB,N) <sup>a</sup> , dysocjacja (NB), uczucie napięcia psychicznego (NB), pobudzenie psychoruchowe (NB,N,B) <sup>a</sup> , wahanie nastrojów (NB), stan splątania (N), depresja (N), omamy (N), paranoja (N), dezorientacja (N), koszmary senne (N), zaburzenia libido (N), splątanie (B)
	Rzadko	Drażliwość (B), myśli samobójcze (N), próba samobójcza (N), wrogość (B), omamy (B), depersonalizacja (B), dziwne sny, w tym koszmary senne (B)
	Bardzo rzadko	Urojenia (B), myślenie urojeniowe (B), niepokój ruchowy (B), agresja (B)
	Częstość nieznana	Myśli samobójcze i zachowania samobójcze (B) <sup>****</sup> , psychoza (B)
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy (N), niepokój ruchowy (N)
	Często	Zawroty głowy (NB,N,B) <sup>a</sup> , drżenie (NB,N,B) <sup>a</sup> , zaburzenia odczuwania smaku (NB), zaburzenia uwagi (NB), ospałość (NB), zaburzenia koncentracji (B), ból głowy (B), zaburzenia odczuwania smaku (B)
	Niezbyt często	Drżenie zamiarowe (NB), zaburzenia równowagi (NB), niepamięć (NB), upośledzenie umysłowe (NB), stan przedomdleniowy (NB), senność (N)
	Rzadko	Dystonia (B), niezdarność (B), parkinsonizm (B), brak koordynacji ruchowej (B), upośledzenie pamięci (B), parestezje (B), omdlenie (B), napady drgawkowe(B) <sup>***</sup>
Zaburzenia oka	Często	Nadmierne łzawienie (N)
	Niezbyt często	Nieostre widzenie (N), podrażnienie gałki ocznej (N), obrzęk okołoczołowy (N), ból gałki ocznej lub astenopia (N), światłowstręt (N), zaburzenia widzenia (B)
Zaburzenia ucha i błędnika	Często	Szumy uszne (NB,N,B) <sup>a</sup> , zawroty głowy (NB,N) <sup>a</sup>
	Niezbyt często	Choroba lokomocyjna (NB), ból ucha (N), dyskomfort w obrębie ucha (N)
Choroby serca	Często	Kołatanie serca (NB,N,B) <sup>a</sup> , zmiany w elektrokardiogramie (N)
	Niezbyt często	Częstoskurcz (NB,N,B) <sup>a</sup>
Zaburzenia naczyniowe	Często	Uderzenia gorąca (NB)
	Niezbyt często	Fluktuacje ciśnienia tętniczego (N), podwyższone ciśnienie tętnicze (w części przypadków znacznie podwyższone) (B), napady zaczerwienienia twarzy (N,B)
	Rzadko	Rozkurcz naczyń krwionośnych (B), ortostatyczny spadek ciśnienia tętniczego (B)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Ból w klatce piersiowej (N)
	Niezbyt często	Przekrwienie błony śluzowej nosa (N), dyskomfort w obrębie nosa (N), wydzielina z nosa (N), kichanie (N), ból części ustnej gardła (N), wzmożone wytwarzanie płwociny (N), zaburzenia dotyczące zatok przynosowych (N), duszność (N), dysfonia (N), kaszel (N), ziewanie (N)

Grupa układowo-narządowa	Częstość występowania	Działanie niepożądane (produkt leczniczy*)
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Ból brzucha (N), nudności (NB,N) <sup>a</sup> , zaparcie (NB,N,B) <sup>a</sup> , wymioty (NB,N) <sup>a</sup>
	Często	Suchość w jamie ustnej (NB,N,B) <sup>a</sup> , ból zęba (NB) <sup>b</sup> , ból w nadbrzuszu (NB), biegunka (N), zaburzenia żołądkowo-jelitowe obejmujące nudności i wymioty (B), ból brzucha (B)
	Niezbyt często	Ból w podbrzuszu (NB), puste odbijania (NB), obrzęk warg (NB), próchnica (NB) <sup>b</sup> , krwiste stolce (NB), przepuklina (NB), wzdęcia (N), guzki krwawnicze odbytu (N), owrzodzenie (N)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często	Zapalenie pęcherzyka żółciowego (NB), zaburzenia dotyczące wątroby (N), podwyższone stężenie bilirubiny we krwi (N), zapalenie wątroby (N)
	Rzadko	Podwyższona aktywność enzymów wątrobowych (B), żółtaczką (B), zapalenie wątroby (B)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wzmoczona potliwość (NB), świąd (NB,N,B) <sup>a</sup> , łysienie (NB,N) <sup>a</sup> , wysypka (N,B), pocenie się (B)
	Niezbyt często	Trądzik (N), łojotok (N)
	Rzadko	Rumień wielopostaciowy i zespół Stevensa-Johnsona (B), zaostrzenie łuszczycy (B)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Bóle stawowe (N), bóle mięśniowe (N)
	Niezbyt często	Wypuklina krążka międzykręgowego (NB), ból żuchwy lub szczęki (NB), ból w pachwinie (N)
	Rzadko	Nagły skurcz mięśni (B)
	Bardzo rzadko	Rabdomioliza (N)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	Nagła potrzeba oddania moczu (NB), częstomocz (N), dyzuria (N)
	Rzadko	Częste oddawanie i (lub) zatrzymanie moczu (B)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Często	Opóźniony wytrysk (N)
	Niezbyt często	Nieregularne miesiączkowanie (NB), krwawienie z dróg rodnych (NB), zaburzenia wzrodu (NB,N) <sup>a</sup> , suchość sromu i pochwy (NB)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Uczucie roztrzęsienia (NB), uczucie przypływu energii (N), dreszcze (N), gorączka (B), wzmożona potliwość (N)
	Niezbyt często	Złe samopoczucie (NB), ogólne osłabienie (NB,N,B) <sup>a</sup> , wzmożone pragnienie (NB,N) <sup>a</sup> , uczucie gorąca (NB,N) <sup>a</sup> , wzmożone łaknienie (N), zwiększenie masy ciała (N), gorączka (N), zimne ręce i stopy (N), ból (N), ból w klatce piersiowej (B)
Badania diagnostyczne	Niezbyt często	Podwyższone stężenie kreatyniny we krwi (NB), podwyższona aktywność enzymów wątrobowych (NB), obniżony hematokryt (NB)

\* N — naltrekson; B — bupropion; NB — skojarzenie naltrekson + bupropion

\*\* Nadwrażliwość może objawiać się w postaci reakcji skórnych. Patrz „Zaburzenia układu immunologicznego” i „Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej”.

\*\*\* 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 upośledzenie pamięci (patrz punkt 4.4).

\*\*\*\* Opisano przypadki myśli samobójczych i zachowań samobójczych występujące podczas leczenia bupropionem (patrz punkt 4.4).

<sup>a</sup> Jeśli dane działanie niepożądane występowało zarówno w przypadku stosowania skojarzenia naltrekson + bupropion, jak i w przypadku stosowania naltreksonu i (lub) bupropionu, wówczas umieszczono je w kategorii częstości odpowiadającej częstości występowania tego działania w przypadku stosowania skojarzenia naltrekson + bupropion.

<sup>b</sup> 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.

## *Opis wybranych działań niepożądanych*

*Napady dgawkowe.* 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, z których oba zostały uznane za ciężkie zdarzenie niepożądane i które doprowadziły 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 wszystkie – do 24. tygodnia badania. Podobnie, u większości pacjentów otrzymujących skojarzenie naltrekson + bupropion, u których wystąpiły zaparcia, wystąpiły one 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 i u pacjentów otrzymujących placebo była następująca: nudności — odpowiednio 31,8% i 6,7%, zaparcia — odpowiednio 18,9% 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%). W żadnym przypadku nudności, zaparć lub wymiotów nie stwierdzono spełniania kryteriów ciężkiego zdarzenia niepożądanego.

*Inne częste działania niepożądane:* W przeważającej większości pacjentów otrzymujących skojarzenie naltrekson + bupropion, u których wystąpiły zaburzenia równowagi, ból głowy, bezsenność lub suchość w jamie ustnej, pierwszy epizod zgłaszany był podczas fazy stopniowego zwiększania dawki badanego produktu leczniczego. Suchość w jamie ustnej może być związana z bólem zęba i próchnicą. W subpopulacji pacjentów zgłaszających suchość w jamie ustnej ból zębów i próchnicę stwierdzano z większą częstością u pacjentów otrzymujących skojarzeniem naltrekson + bupropion niż u pacjentów otrzymujących placebo. Częstość występowania nasilonego bólu głowy, nasilonego zaburzenia równowagi 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 zaburzenia równowagi — odpowiednio 0,6% i 0,2 %; nasilona bezsenność — odpowiednio 0,4 % i <0,1%). W żadnym przypadku zaburzeń równowagi, suchości w jamie ustnej, bólu głowy lub bezsenności nie stwierdzono spełniania kryteriów ciężkiego zdarzenia niepożądanego.

### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Pacjenci w podeszłym wieku mogą być bardziej podatni na wystąpienie niektórych działań niepożądanych skojarzenia naltrekson + bupropion w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (głównie zaburzeń równowagi 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, zaburzenia równowagi i zaparcia.

### *Cukrzyca typu 2*

U chorych na cukrzycę typu 2 otrzymujących skojarzenie naltrekson + bupropion stwierdzono większą częstość występowania żołądkowo-jelitowych zdarzeń niepożądanych, głównie nudności, wymiotów i biegunki, niż u pacjentów bez cukrzycy. Chorzy na cukrzycę typu 2 mogą być bardziej podatni na występowanie tych zdarzeń ze względu na równoczesne przyjmowanie 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 zdarzeń niepożądanych dotyczących przewodu pokarmowego i ośrodkowego układu nerwowego, co świadczy o ogólnie gorszej tolerancji skojarzenia naltrekson + bupropion. 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 działań 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.

## **4.9 Przedawkowanie**

### Przedawkowanie u ludzi

Brak danych na temat stwierdzonych w warunkach codziennej praktyki klinicznej przypadków przedawkowania jednocześnie bupropionu i naltreksonu. Maksymalna dawka dobową w przypadku skojarzonego stosowania bupropionu i naltreksonu w badaniach klinicznych wynosiła 50 mg dla chlorowodoru naltreksonu i 400 mg dla chlorowodoru bupropionu. Najpoważniejsze konsekwencje kliniczne przedawkowania w przypadku skojarzonego stosowania bupropionu i naltreksonu będą najprawdopodobniej związane z bupropionem.

### *Bupropion*

Opisano przypadki jednorazowego przyjęcia dawek większych niż 10-krotność maksymalnej dawki leczniczej bupropionu (co odpowiadałoby przyjęciu 8-krotności zalecanej dawki dobowej skojarzenia naltrekson + bupropion). U 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, np. zaburzenia przewodzenia (w tym wydłużenie zespołu QRS) i niemiarowości. 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 jakichkolwiek niekorzystnych następstw, to u pacjentów, którzy przyjęli duże dawki bupropionu jako jedyne leku, miały miejsce zgony w związku z przedawkowaniem.

### *Naltrekson*

Istnieją ograniczone dane na temat przedawkowania naltreksonu u ludzi. W jednym z przeprowadzonych badań pacjenci otrzymywali chlorowodorek naltreksonu w dawce dobowej 800 mg (co odpowiada 25-krotności zalecanej dawki dobowej skojarzenia naltrekson + bupropion) przez okres nieprzekraczający tygodnia, czemu nie towarzyszyły żadne cechy wskazujące na działanie toksyczne.

### 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 EKG. Zalecane są też ogólne działania zapewniające podtrzymanie podstawowych czynności życiowych i leczenie objawowe. Nie zaleca się indukowania wymiotów.

Należy podać węgiel aktywowany. 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 występujące w przypadku bupropionu proporcjonalne do dawki 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, stosownie do wskazań, inne działania zapewniające podtrzymanie podstawowych czynności życiowych.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: A08AA leki przeciw otyłości o działaniu ośrodkowym, kod ATC: A08AA62 bupropion i naltrekson.

#### 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  $\mu$  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 wykazujące ekspresję proopiomelanokortyny (POMC) do uwalniania melanotropiny-alfa ( $\alpha$ -MSH), która z kolei wiąże się z receptorami melanokortyny 4 (MC4-R) i pobudza je. Równocześnie z uwolnieniem  $\alpha$ -MSH neurony POMC uwalniają  $\beta$ -endorfinę będącą endogennym agonistą receptora opioidowego  $\mu$ . Związanie  $\beta$ -endorfiny z receptorami opioidowymi  $\mu$  na neuronach POMC jest punktem zamykającym pętlę sprzężenia zwrotnego ujemnego na neuronach POMC i prowadzi do zmniejszenia uwalniania  $\alpha$ -MSH. Wysunięto hipotezę, że blokowanie tej hamującej pętli sprzężenia zwrotnego przez naltrekson ułatwia silniejszą i bardziej długotrwałą aktywację neuronów POMC, amplifikując w ten sposób wpływ bupropionu na bilans energetyczny. Dane z badań przedklinicznych wskazują, iż naltrekson i bupropion mogą wywierać większe niż addytywne działanie w tej okolicy mózgu, zmniejszając ilość spożywanego pokarmu kiedy podawane są w skojarzeniu.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Wpływ skojarzenia naltrekson + bupropion na redukcję masy ciała, utrzymanie masy ciała, obwód w pasie, skład ciała, związane z otyłością markery parametrów krążeniowych i metabolicznych oraz punkty końcowe oceniane przez pacjentów oceniano w badaniach II i III fazy nad otyłością (zakres BMI: 27–45 kg/m<sup>2</sup>) prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo, o czasie trwania 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 wielośrodkowe 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 rozdzielonych losowo do grupy otrzymującej skojarzenie naltrekson + bupropion i grupy otrzymującej placebo. Leczenie rozpoczynała faza stopniowego zwiększania dawkowania. W trzech z tych badań (w badaniach: NB-301, NB-302 i NB-304) ocena głównego punktu końcowego przypadła w 56. tygodniu badania, a w czwartym z nich (w badaniu NB-303) — w 28. tygodniu, natomiast badanie trwało 56 tygodni. W badaniach NB-301, NB-303 i NB-304 pacjenci otrzymywali okresowo ze



swoich ośrodków badawczych instrukcje dotyczące zmniejszania 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 zobowiązani byli stosować rygorystyczną dietę i program ćwiczeń fizycznych. W badaniu NB-304 oceniano pacjentów z cukrzycą typu 2, u których pomimo stosowania doustnych leków hipoglikemizujących albo leczenia behawioralnego (dieta i wysiłek fizyczny) nie udało się uzyskać celu glikemicznego w postaci obniżenia odsetka HbA1c poniżej wartości 7% (czyli 53 mmol/mol). W badaniu NB-303 dokonywano ponownej randomizacji w warunkach ślepej próby i zwiększenia dawki naltreksonu (48 mg chlorowodoru naltreksonu + 360 mg chlorowodoru bupropionu) w 28 tygodniu badania u połowy kohorty pacjentów z grupy poddawanej aktywnemu leczeniu z niewystarczającą reakcją na zastosowane leczenie, tym samym oceniając główny punkt końcowy porównujący dla okresu 28 tygodni zmianę masy ciała w przypadku stosowania skojarzenia 32 mg chlorowodoru naltreksonu z 360 mg chlorowodoru bupropionu 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/m<sup>2</sup>, a średnia wartość obwodu w pasie — 110 cm. Dwoma równorzędnymi punktami końcowymi były: procentowa zmiana wyjściowej masy ciała oraz odsetek pacjentów uzyskujących co najmniej 5-procentową łączną redukcję masy ciała. Podsumowania danych na temat średniej zmiany masy ciała zostały sporządzone dla populacji ITT (populacji zgodnej z zamiarem leczenia, ang. *intent-to-treat population*) — którą stanowili wszyscy poddani randomizacji uczestnicy badania z dostępnym wynikiem pomiaru masy ciała wykonanego podczas wizyty wyjściowej i podczas co najmniej jednej późniejszej wizyty 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. Podsumowania 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 poziom adherencji był zbliżony. Dla wszystkich badań III fazy łącznie wartości wskaźnika adherencji były następujące: 67% dla NB 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). W kohorcie pacjentów, którzy ukończyli 56 tygodni badanego leczenia, większą redukcję masy ciała stwierdzono w przypadku skojarzenia naltrekson + bupropion (8,1%) niż w przypadku placebo (1,8%). Porównywalne wyniki uzyskano w podobnie skonstruowanym badaniu NB-303 — na podstawie oceny punktu końcowego przypadającej w 28. tygodniu tego badania stwierdzono bowiem znamienne większą redukcję masy ciała u pacjentów otrzymujących skojarzenie naltrekson + bupropion niż u pacjentów otrzymujących placebo oraz utrzymanie się uzyskanej redukcji masy ciała do końca badania, które miało miejsce w 56. tygodniu (tabela 3).

Skojarzenie naltrekson + bupropion oceniano też w przypadku stosowania go w skojarzeniu z intensywnym programem zmiany zachowań (badanie NB-302). W badaniu tym stwierdzono większą niż w badaniu NB-301 redukcję wyjściowej masy ciała zarówno w przypadku 56 tygodni 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).

Wyniki leczenia stwierdzone 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 statystycznie bardziej skuteczne niż placebo (redukcja wyjściowej masy ciała o odpowiednio 3,7% i 1,7%,  $p < 0,001$ ).

Tabela 2.

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
<b>Populacja ITT<sup>+</sup></b>								
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)
<b>Populacja pacjentów, którzy ukończyli badanie<sup>++</sup></b>								
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.

<sup>+</sup> 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.

<sup>++</sup> 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 bądź otyłością i chorobami towarzyszącymi. W badaniu NB-302 stosowano bardziej intensywny program zmian zachowania, natomiast w badaniu NB-303 ocena głównego punktu końcowego następowała już 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 3.

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
<b>Populacja zrandomizowana<sup>+</sup></b>								
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
<b>Pacjenci, którzy ukończyli badanie<sup>++</sup></b>								
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

<sup>+</sup> Z zastępowaniem brakującej wartości danego parametru wartością wyjściową (metoda BOCF).

<sup>++</sup> 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 bądź otyłością i chorobami towarzyszącymi. W badaniu NB-302 stosowano bardziej intensywny program zmian zachowania, natomiast w badaniu NB-303 ocena głównego punktu końcowego następowała w już 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 przypadku pacjentów otrzymujących skojarzenie naltrekson + bupropion i 19,3% w przypadku pacjentów otrzymujących placebo (pacjenci z odpowiedzią na badane leczenie w 16. tygodniu badania). Na koniec 1. roku, wśród wspomnianych wyżej pacjentów z odpowiedzią na badane 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 w przypadku 55% pacjentów odnotowano ponad 10-procentową redukcję wyjściowej masy ciała. Ponadto, u pacjentów z odpowiedzią na badane leczenie w 16. tygodniu badania, którzy otrzymywali skojarzenie naltrekson + bupropion, stwierdzono duży wskaźnik retencji — pierwszy rok leczenia ukończyło bowiem aż 87% pacjentów. Próg co najmniej 5-procentowej redukcji wyjściowej masy ciała stwierdzonej w 16. tygodniu badania cechował się wartością wynoszącą 86,4% predykcją dodatnią i wynoszącą 84,8% wartością predykcją ujemną dla ustalenia, czy u danego pacjenta otrzymującego skojarzenie naltrekson + bupropion zostanie w 56. tygodniu badania stwierdzona co najmniej 5-procentowa redukcja wyjściowej masy ciała. U pacjentów niespełniających kryterium wczesnej odpowiedzi na badane leczenie nie stwierdzono gorszej 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 pasie (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 stwierdzoną 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.

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

Po 56 tygodniach badanego leczenia u 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 4). Podczas pierwszej wizyty po wizycie wyjściowej (16. tydzień badania) stwierdzono większą poprawę w zakresie odsetka HbA1c niż w grupie otrzymującej placebo ( $p < 0,001$ ). Średnia zmiana wyjściowego odsetka HbA1c w 56. tygodniu badania wyniosła  $-0,63$  punktu procentowego u pacjentów otrzymujących skojarzenie naltrekson + bupropion i  $-0,14$  punktu procentowego u pacjentów otrzymujących placebo ( $p < 0,001$ ). U pacjentów z wyjściowym odsetkiem HbA1c powyżej 8% (czyli 64 mmol/mol) stwierdzona we wspomnianym powyżej punkcie czasowym zmiana wyniosła  $-1,1$  punktu procentowego u pacjentów otrzymujących skojarzenie naltrekson + bupropion i  $-0,5$  punktu procentowego u pacjentów otrzymujących placebo. U pacjentów otrzymujących skojarzenie naltrekson + bupropion stwierdzono też wyraźniejszą niż w przypadku stosowania placebo poprawę w zakresie glikemii na czczo, insulinemii na czczo, wartości HOMA-IR oraz odsetka pacjentów wymagających stosowania ratunkowych hipoglikemizujących produktów leczniczych.

Tabela 4.

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
<b>Pełna populacja do analizy<sup>+</sup></b>								
N	471	511	482	193	265	159	825	456
Obwód w pasie, 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

<sup>+</sup> Oparta na przeniesieniu ostatniej dostępnej wartości danego parametru w miejsce kolejnych obserwacji, dla których informacja nie jest dostępna, w trakcie przyjmowania badanego produktu leczniczego.

\* Dla porównania 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 bądź otyłością i chorobami towarzyszącymi. W badaniu NB-302 stosowano bardziej intensywny program zmian zachowania, natomiast w badaniu NB-303 ocena głównego punktu końcowego następowała w już 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 wielorządowej 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 masy tkanki tłuszczowej w całym ciele oraz masy trzewnej tkanki tłuszczowej niż miało to miejsce w przypadku placebo. Jak należało się spodziewać, u pacjentów otrzymujących skojarzenie naltrekson + bupropion stwierdzono większy anizeli u pacjentów otrzymujących placebo średni wzrost w stosunku do wartości wyjściowych beztłuszczowej masy ciała wyrażonej jako procent całkowitej masy ciała. 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 w otyłości (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 dawki pojedynczej zdrowym ochotnikom wykazano, że skojarzenie naltrekson + bupropion w postaci tabletek, po skorygowaniu danych ze względu na dawkę, jest w oparciu o ocenę stosunku średnich wartości  $AUC_{0-\infty}$  i 90% przedziałów ufności biorównoważne naltreksonowi w postaci o natychmiastowym uwalnianiu (IR) lub bupropionowi w postaci o przedłużonym uwalnianiu (PR) podawanych 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 w zależności od tego, czy substancje te podawane były w skojarzeniu, czy każda z nich podawana była z osobna. Ze względu jednak na przedłużony charakter uwalniania substancji czynnych z skojarzenia naltrekson + bupropion, wartość  $C_{max}$  naltreksonu była znacznie niższa 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 z skojarzenia naltrekson + bupropion (180 mg chlorowodoru bupropionu) była równoważna wartości  $C_{max}$  bupropionu uwalnianego z postaci PR (150 mg chlorowodoru bupropionu), wskazując, iż wartość  $C_{max}$  bupropionu po podaniu skojarzenia naltrekson + bupropion (360 mg chlorowodoru bupropionu na dobę) jest porównywalna z wartością osiąganą po podaniu komercyjnie dostępnego bupropionu w postaci PR (300 mg chlorowodoru bupropionu na dobę) stosowanego w monoterapii.

Naltrekson i bupropion dobrze wchłaniają się z przewodu pokarmowego (>90% podanej dawki ulega wchłonięciu), choć 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 raza, a  $C_{max}$  o 3,7 raza, a w przypadku bupropionu wzrost  $AUC$  o 1,4 raza, a  $C_{max}$  o 1,8 raza. W stanie stacjonarnym obecność treści pokarmowej prowadziła w przypadku naltreksonu do wzrostu  $AUC$  o 1,7 raza, a  $C_{max}$  o 1,9 raza, a w przypadku bupropionu do wzrostu  $AUC$  o 1,1 raza, a  $C_{max}$  o 1,3 raza. W doświadczeniach klinicznych badano różnorodne warunki stosowania w relacji do pokarmu, uzyskując dane wskazujące 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 w postaci skojarzenia 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 średnia półokresu eliminacji  $T_{1/2}$  naltreksonu wynosiła około 5 godzin, a bupropionu — około 21 godzin.

### Naltrekson

Głównym metabolitem naltreksonu jest 6-beta-naltreksol. Choć 6-beta-naltreksol wykazuje słabsze działanie od naltreksonu, to jego eliminacja przebiega wolniej, w związku z czym utrzymuje się w krążeniu w dużo wyższych stężeniach niż naltrekson. Ani naltrekson, ani 6-beta-naltreksol nie są metabolizowane przez izoenzymy cytochromu P450, a badania *in vitro* wskazują, że nie występują 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). Do innych ważnych metabolitów należą 2-hydroksy-3-O-metylnaltrekson i 2-hydroksy-3-O-metylo-6-beta-naltreksol, które powstają, jak się uważa, pod wpływem -O-metylotransferaz katecholowych (COMT), oraz glukuronidy, których powstawanie, jak się sądzi, katalizowane jest 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 poboczną rolę w eliminacji naltreksonu.

#### Bupropion

Bupropion jest w znacznej części metabolizowany do trzech metabolitów farmakologicznie czynnych: hydroksybupropionu, treohydrobupropionu i erytrohydrobupropionu. Metabolity te cechują się dłuższym półokresem eliminacji niż bupropion i w większym zakresie ulegają kumulacji. Wyniki badań *in vitro* wskazują, że głównym izoenzymem zaangażowanym w generowanie hydroksybupropionu jest izoenzym CYP2B6, podczas gdy izoenzymy CYP1A2, 2A6, 2C9, 3A4 i 2E1 odgrywają tu mniejszą rolę. Z kolei powstawanie treohydrobupropionu, jak wynika z danych literaturowych, pośredniczone jest przez dehydrogenazę 11-beta-hydroksysteroidową typu 1. Szlak metaboliczny odpowiedzialny za generowanie erytrohydrobupropionu nie został zidentyfikowany.

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 <sup>14</sup>C-bupropionu 87% radioaktywnej dawki wykryto w moczu, a 10% — w kale. Frakcja podanej doustnie dawki bupropionu wydalonego w postaci niezmienionej 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 — tak. 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<sub>max</sub> skojarzenia naltrekson + bupropion w postaci tabletek PR z bupropionem IR 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 istotnych różnic w parametrach farmakokinetycznych w zależności od płci czy rasy. Należy jednak zaznaczyć, że jedynie pacjenci rasy białej i czarnej byli badani w znaczącym zakresie. Nie ma konieczności stosowania odmiennego dawkowania 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 dobrać dawkę, a 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 na temat skojarzenia naltrekson + bupropion nie ujawniła żadnych istotnych różnic w stężeniu naltreksonu czy bupropionu w osoczu w zależności od tego, czy

dana osoba pali, czy nie. 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 czy jego farmakologicznie czynnych metabolitów.

*Zaburzenia czynności wątroby:* Brak dostępnych danych farmakokinetycznych dotyczących stosowania skojarzenia naltrekson + bupropion u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. W oparciu o informacje pochodzące z opublikowanego piśmiennictwa i druków informacyjnych produktów leczniczych zawierających poszczególne substancje czynne można stwierdzić, iż poziom ekspozycji ogólnoustrojowej u pacjentów z marskością wątroby, której towarzyszy umiarkowana lub ciężka niewydolność tego narządu, jest znamienne większy zarówno w przypadku bupropionu i jego metabolitów (od 2 do 3 razy), jak i w przypadku naltreksonu i jego metabolitów (do 10 razy). U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby stosowanie skojarzenia naltrekson + bupropion jest przeciwwskazane, a u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby — jest niezalecane.

*Zaburzenia czynności nerek:* Nie przeprowadzono żadnego badania farmakokinetycznego dotyczącego konkretnie stosowania skojarzenia naltrekson + bupropion u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. W oparciu o informacje pochodzące z opublikowanego piśmiennictwa i druków informacyjnych produktów leczniczych zawierających poszczególne substancje czynne można stwierdzić, iż poziom ekspozycji ogólnoustrojowej u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek jest znamienne większy zarówno w przypadku bupropionu i jego metabolitów (od 2 do 3 razy), jak i w przypadku naltreksonu i jego metabolitów. U pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek stosowanie skojarzenia naltrekson + bupropion jest przeciwwskazane, a u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek — jest niezalecane.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Nie badano na zwierzętach skutków działania skojarzenia bupropionu i naltreksonu.

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności oraz toksycznego wpływu na rozród 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 wzrostu aktywności enzymów wątrobowych (patrz punkty 4.4 i 4.8). Choć w badaniach na zwierzętach widywane są 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 i 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  $mg/m^2$ ) wywoływał znamienny 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 samic szczura, kiedy podawany jest



w dawce 100 mg/kg/dobę (odpowiadającej 30-krotności dawki naltreksonu uwalnianej z skojarzenia naltrekson + bupropion) przed ciążą i przez cały okres ciąży, oraz u samic królika, kiedy podawany jest w dawce 60 mg/kg/dobę (odpowiadającej 36-krotności dawki naltreksonu uwalnianej z skojarzenia naltrekson + bupropion) podczas okresu organogenezy.

W badaniu wpływu bupropionu na płodność, w którym szczurom podawano dawki sięgające 300 mg/kg/dobę (odpowiadające dawkom sięgającym 8-krotności dawki bupropionu uwalnianej z skojarzenia naltrekson + bupropion) nie stwierdzono żadnych dowodów na działanie upośledzające 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 genu kinazy tymidynowej na komórkach chłoniaka myszy. W przypadku naltreksonu uzyskano też ujemne wyniki w przeprowadzonym w warunkach *in vivo* teście mikrojąderkowym na myszach. 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 na komórkach *E.coli* i komórkach WI-38 oraz w badaniu moczu w kierunku metylowanych reszt histydyny. Nie wiadomo, jakie jest znaczenie kliniczne tych 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:

Chlorowodorek cysteiny  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Hydroksypropyloceluloza  
Stearynian magnezu  
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**

2 lata.

#### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

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

#### **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

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 marca 2015

### **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>.