

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Mysimba 8 mg/90 mg depottabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 8 mg naltreksonihydrokloridia, vastaten 7,2 mg naltreksonia, ja 90 mg bupropionihydrokloridia, vastaten 78 mg bupropionia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi depottabletti sisältää 73,2 mg laktoosia (ks. kohta 4.4).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

## 3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti.

Sininen, kaksoiskupera, pyöreä, halkaisija 12-12,2 mm, yhdellä puolella merkintä "NB-890".

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Mysimba on tarkoitettu vähäkalorisen dieetin ja lisätyn liikunnan ohella painon hallintaan aikuisille ( $\geq 18$  vuotta), joilla lähtötilanteessa painoindeksi (BMI) on

- $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  (obeesit), tai
- $\geq 27 \text{ kg/m}^2 - < 30 \text{ kg/m}^2$  (liikapainoiset), joilla on yksi tai useampi liikapainoon liittyvä liitännäissairaus (esim. tyypin 2 diabetes, dyslipidemia tai hoitotasapainossa oleva verenpainetauti).

Hoito Mysimballa pitää lopettaa 16 viikon kuluttua, ellei potilaan paino ole alentunut vähintään 5 % alkuperäisestä painosta (ks. kohta 5.1).

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Hoitoa aloitettaessa annosta suurennetaan 4 viikon aikana seuraavasti:

- Viikko 1: Yksi tabletti aamulla
- Viikko 2: Yksi tabletti aamulla ja yksi tabletti illalla
- Viikko 3: Kaksi tablettia aamulla ja yksi tabletti illalla
- Viikko 4 ja siitä eteenpäin: Kaksi tablettia aamulla ja kaksi tablettia illalla

Mysimban suurin suositeltu päiväannos on kaksi tablettia kahdesti päivässä, jolloin kokonaisannos on 32 mg naltreksonihydrokloridia ja 360 mg bupropionihydrokloridia.

Hoidon jatkamisen tarve pitää arvioida 16 viikon jälkeen (ks. kohta 4.1) ja uudelleen vuosittain.

#### *Ottamatta jäänyt annos*

Jos yksi annos jää ottamatta, potilaan ei pidä ottaa ylimääräistä annosta, vaan seuraava annos otetaan tavalliseen aikaan.

#### *Erityisryhmät*

##### *Iäkkäät (yli 65 vuotiaat)*

Naltreksonia/bupropionia pitää määrätä varoen yli 65-vuotiaille potilaille, eikä sitä suositella yli 75-vuotiaille potilaille (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.2).

##### *Munuaisten vajaatoiminta*

Naltreksoni/bupropioni on vasta-aiheinen potilaille, joilla on loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.3). Potilaille, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta, suositeltu naltreksoni/bupropionin päivittäinen enimmäisannos on kaksi tablettia (yksi tabletti aamulla ja yksi tabletti illalla) (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.2). On suositeltavaa, että potilaat, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta, aloittavat annostuksella yksi tabletti aamuisin ensimmäisen hoitoviikon ajan, ja siirtyvät viikosta 2 alkaen annosteluun yksi tabletti aamulla, yksi tabletti illalla. Annoksen pienentäminen ei ole tarpeen potilaille, joilla on lievä munuaisten vajaatoiminta. Ennen kuin hoito naltreksoni/bupropionilla aloitetaan, glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus (eGFR) on arvioitava henkilöiltä, joilla on suurentunut munuaisten vajaatoiminnan riski, erityisesti diabetespotilailla ja iäkkäillä henkilöillä.

##### *Maksan vajaatoiminta*

Naltreksoni/bupropioni on vasta-aiheinen potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3). Naltreksonia/bupropionia ei suositella potilaille, joilla on keskivaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Potilaille, joilla on lievä maksan vajaatoiminta, naltreksonin/bupropionin suositeltu enimmäisvuorokausiannos on kaksi tablettia (yksi aamulla ja yksi illalla) (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). On suositeltavaa, että potilaat, joilla on lievä maksan vajaatoiminta, aloittavat annoksella yksi tabletti aamulla ensimmäisen hoitoviikon ajan ja siirtyvät viikosta 2 alkaen annosteluun yksi tabletti aamulla, yksi illalla. Maksan vajaatoiminnan aste tulisi arvioida Child-Pugh-luokituksen avulla.

##### *Pediatriset potilaat*

Naltreksoni/bupropionin turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 18 vuoden ikäisten nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Sen vuoksi naltreksonia/bupropionia ei pidä käyttää lasten ja alle 18 vuoden ikäisten nuorten hoitoon.

#### Antotapa

Suun kautta. Tabletit niellään kokonaisina veden kanssa. Tabletit otetaan mieluiten ruoan kanssa (ks. kohta 5.2). Tabletteja ei saa halkaista, pureskella tai murskata.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Kontrollioimaton hypertensio (ks. kohta 4.4)
- Nykyinen epilepsia tai aikaisempi epileptinen kohtaus (ks. kohta 4.4)
- Keskushermoston todettu kasvain
- Samanaikainen alkoholi- tai bentsodiatsepiinivieroitushoito
- Aikaisempi bipolaarinen mielialahäiriö
- Samanaikainen muu bupropionia tai naltreksonia sisältävä hoito
- Nykyinen tai aiemmin todettu bulimia tai anorexia nervosa

- Nykyinen krooninen opioidi- (ks. kohdat 4.4 ja 4.5) tai opioidiagonistiriippuvuus (esim. metadoni), tai parhaillaan tehtävä opioidivieroitushoito
- Samanaikainen monoamiinioksidaasin estäjien (MAOI) käyttö. MAOI-hoidon ja naltreksoni/bupropionihoidon aloittamisen välillä on oltava vähintään 14 päivää (ks. kohta 4.5)
- Vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2 and 5.2)
- Loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2 ja 5.2)

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Naltreksoni/bupropionin turvallisuus ja siedettävyys on arvioitava säännöllisin väliajoin.

Hoito on keskeytettävä, jos hoidon jatkamiseen liittyy turvallisuuteen tai siedettävyteen liittyviä ongelmia, mukaan lukien huoli verenpaineen kohoamisesta (ks. kohta 4.8).

##### Itsemurhat ja itsemurhakäyttäytyminen

Naltreksoni/bupropioni sisältää bupropionia. Bupropionia käytetään masennuksen hoitoon joissakin maissa. Psykkisiä häiriöitä sairastavilla aikuisilla tehtyjen, plasebokontrolloitujen kliinisten masennuslääketutkimusten meta-analysissä todettiin masennuslääkkeillä hoidetuilla alle 25-vuotiailla henkilöillä suurempi itsemurhakäyttäytymisen riski kuin plasebolla hoidetuilla.

Vaikka plasebokontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa aikuisia hoidettiin liikalihavuuden vuoksi naltreksoni/bupropioniyhdistelmällä, ei ilmoitettu itsemurhia tai itsemurhayrityksiä 56 viikon naltreksoni/bupropionihoidon aikana, itsetuhoisuustapauksista (mukaan lukien itsemurha-ajatuksista) on ilmoitettu naltreksoni/bupropioni –valmisteella hoidetuilla, kaikenikäisillä henkilöillä markkinoille tulon jälkeen.

Potilaita, erityisesti suuren riskin potilaita, on seurattava tarkoin etenkin naltreksoni/bupropionihoidon alussa ja annosta muutettaessa. Potilaita (ja potilaiden läheisiä) on varoitettava kliinisen tilan huononemisen, itsemurhakäyttäytymisen tai -ajatusten sekä käytöksen epätavallisten muutosten ilmenemisen varalta. Hoitoon on hakeuduttava heti, jos näitä oireita esiintyy.

##### Epileptiset kohtaukset

Bupropionin käyttöön liittyy annokseen suhteessa oleva epileptisten kohtausten riski, jonka ilmaantuvuuden on arvioitu olevan 0,1 % bupropionin 300 mg depottabletilla. Bupropionin ja sen metaboliittien pitoisuudet plasmassa naltreksoni/bupropionitabletteina annetun bupropionin 180 mg kerta-annoksen jälkeen ovat verrattavissa pitoisuuksiin, jotka havaitaan bupropioni 150 mg depottabletin kerta-annon jälkeen; tutkimusta, jossa verrataan bupropionin ja sen metaboliittien pitoisuuksia naltreksoni/bupropionitablettien ja bupropionidepottablettien toistuvan annon jälkeen ei kuitenkaan ole tehty. Koska ei tiedetä liittyykö kouristusriski bupropioniin vai sen metaboliittiin, eikä tiedetä toistuvan annon tuottamien pitoisuuksien vertailukelpoisuutta, ei ole varmaa liittyykö naltreksoni/bupropioniyhdistelmän käyttöön samansuuruinen epileptisten kohtausten esiintyminen kuin bupropionin 300 mg depottabletilla. Naltreksoni/bupropioniyhdistelmää saaneiden henkilöiden epileptisten kohtausten ilmaantuvuus kliinisissä tutkimuksissa oli noin 0,06 % (2/3239 henkilöä) vs. 0,0 % (0/1515 henkilöä) plaseboryhmissä. Tämä kohtausten ilmaantuvuus, samoin kuin suuressa, kardiovaskulaaritapahtumia selvittäneessä tutkimuksessa (CVOT) todettu kohtausten ilmaantuvuus, ei ollut suurempi naltreksoni/bupropioniyhdistelmää saaneilla henkilöillä kuin käytettäessä pelkästään bupropionia suositeltuina annoksina.

Epileptisten kohtausten riski on suhteessa myös potilaan ominaisuuksiin, kliinisiin tilanteisiin ja samanaikaisesti käytettyihin lääkkeisiin. Nämä tekijät on otettava huomioon valittaessa naltreksoni/bupropionihoidon soveltuvia potilaita. Naltreksoni/bupropioni on lopetettava eikä hoitoa saa aloittaa uudelleen potilaille, joilla on lääkehoidon aikana ollut epileptinen kohtaus. Varovaisuutta

täytyy noudattaa määrättäessä naltreksoni/bupropionityhdistelmää potilaille, joilla on epileptiselle kohtaukselle mahdollisesti altistavia tekijöitä, kuten:

- anamneesissa pään vamma
- alkoholin liikkakäyttö, kokaiini- tai stimulanttiriippuvuus
- koska naltreksoni/bupropionihoito voi alentaa diabetespotilaiden verensokeria, insuliinin ja oraalisten diabeteslääkkeiden annos on arvioitava hypoglykemian riskin minimoimiseksi, sillä hypoglykemia voi altistaa potilaan epileptiselle kohtaukselle
- samanaikainen mahdollisesti kouristuskyynnystä alentavien lääkkeiden käyttö, kuten psykoosilääkkeet, masennuslääkkeet, malarialääkkeet, tramadoli, teofylliini, systeemisesti käytettävät steroidit, kinolonit ja väsyttävät antihistamiinit.

Alkoholin käyttö naltreksoni/bupropionihoidon aikana pitää minimoida tai välttää kokonaan.

#### Opioidikipulääkkeitä käyttävät potilaat

Naltreksoni/bupropionitabletteja ei saa antaa potilaille, jotka käyttävät jatkuvasti opioidilääkitystä (ks. kohta 4.3). Jos tarvitaan jatkuvaa opioidilääkitystä, naltreksoni/bupropionihoito täytyy lopettaa. Ajoittain opioidihoitoa tarvitsevien potilaiden naltreksoni/bupropionihoito on keskeytettävä tilapäisesti eikä opioidin annosta suurenneta yli tavanomaisen. Kliinisistä naltreksoni/bupropionitutkimuksista suljettiin pois henkilöt, jotka käyttivät samanaikaisesti opioideja tai niiden kaltaisia lääkkeitä, kuten kipu- tai yskänlääkkeitä. Kuitenkin noin 12 % henkilöistä käytti opioideja tai niiden kaltaisia lääkkeitä ollessaan kliinisessä tutkimuksessa. Suurin osa heistä jatkoi hoitoa keskeyttämättä naltreksoni/bupropionihoitoa ilman että siitä koitui haittaa.

#### Yritys voittaa salpaus

On hyvin vaarallista pyrkiä voittamaan naltreksonin aiheuttama opioidireseptoreiden salpaus antamalla suuria annoksia opioideja, ja se voi johtaa kuolemaan johtavaan yliannokseen tai henkeä uhkaavaan opioidimyrkytykseen (esim. hengityspysähdys, verenkiertokollapsi). Potilaiden täytyy olla tietoisia, että he voivat olla herkistyneitä pienienkin opioididiannoksien vaikutuksille, kun naltreksoni/bupropionihoito lopetetaan.

#### Allergiset reaktiot

Anafylaksiaa muistuttavia tai anafylaktisia reaktioita, joiden oireita ovat olleet kutina, urtikaria, angioödeema ja hoitoa vaativa hengenahdistus, on ilmoitettu kliinisissä bupropionitutkimuksissa. Lisäksi markkinoille tulon jälkeen on tullut harvoja spontaaneja ilmoituksia, joissa bupropionin käyttöön on liittynyt erythema multiforme, Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja anafylaktinen sokki. Potilaan pitää lopettaa naltreksoni/bupropionitablettien ottaminen ja hakeutua lääkäriin, jos hoidon aikana esiintyy allergisia, anafylaksiaa muistuttavia tai anafylaktisia reaktioita (esim. ihottuma, kutina, nokkosrokko, rintakipu, turvotus ja hengenahdistus).

Bupropionin käytön yhteydessä on ilmoitettu nivelkipuja, lihaskipuja ja kuumetta, johon on liittynyt ihottumaa ja muita viivästyneeseen yliherkkyyteen viittaavia oireita. Nämä oireet voivat muistuttaa seerumitautia. Potilaita pitää neuvota ilmoittamaan hoitavalle lääkärille, jos heillä esiintyy näitä oireita. Jos seerumisairautta epäillään, naltreksoni/bupropionihoito pitää lopettaa.

#### Verenpaineen kohoaminen

Systolisen ja diastolisen verenpaineen varhaista, ohimenevää, keskiarvoltaan enintään 1 mmHg suuruista kohoamista havaittiin naltreksoni/bupropionin vaiheen 3 kliinisissä tutkimuksissa. Kardiovaskulaaritapahtumia selvittäneessä tutkimuksessa (CVOT) potilailla, joilla oli kohonnut kardiovaskulaarisen tapahtuman riski, systolisen ja diastolisen verenpaineen havaittiin kohoavan lähtötilanteesta keskimäärin noin 1 mmHg:llä lumelääkkeeseen verrattuna. Muita bupropionia sisältäviä lääkkeitä käytettäessä on ilmoitettu verenpaineen kohoamista, mikä joissakin tapauksissa on ollut vaikeaa ja vaatinut välitöntä hoitoa. Lisäksi markkinoilletulon jälkeisiä ilmoituksia on tullut liittyen hypertensiiviseen kriisiin titraation alkuvaiheessa käytettäessä naltreksonia/bupropionia.

Verenpaine ja syketiheys on mitattava ennen naltreksoni/bupropionihoidon aloittamista ja sitä on seurattava säännöllisin välein tavallisen kliinisen käytännön mukaisesti. Jos naltreksoni/bupropionihoidon seurauksena potilaan verenpaine tai syketiheys kohoaa kliinisesti merkitsevästi ja pysyvästi, hoito on keskeytettävä.

Naltreksoni/bupropionihoidoa annetaan varoen potilaille, joilla on hoitotasapainossa pysyvä verenpaine, eikä sitä saa antaa potilaille, joilla on kontrolloimaton verenpainetauti (ks. kohta 4.3).

#### Sydän- ja verisuonisairaudet

Naltreksoni/bupropionihoidon turvallisuudesta ei ole kliinistä kokemusta potilailla, joilla on tuore sydäninfarkti, epätasapainossa oleva sydänsairaus tai NYHA luokan III tai IV sydämen vajaatoiminta. Naltreksoni/bupropionihoidoa on annettava varoen potilaille, joilla on aktiivi koronaarisairaus (esim. rintakipua tai äskettäin sydäninfarkti) tai anamneesissa aivoverenkierron sairaus.

#### Maksatoksisuus

Loppuun saakka tehdyissä kliinisissä naltreksoni/bupropionitutkimuksissa, joissa naltreksonihydrokloridin vuorokausiannokset olivat 16 – 48 mg, lääkkeen aiheuttamista maksavaurioista ilmoitettiin. Markkinoille tulon jälkeen on myös ilmoitettu maksan entsyymiarvojen kohoamisesta. Jos potilaalla epäillään maksavaurioita, tämän tulee lopettaa naltreksoni/bupropionitablettien käyttö.

#### Iäkkäät potilaat

Kliinisissä naltreksoni/bupropionitutkimuksissa ei ollut riittävästi  $\geq 65$ -vuotiaita henkilöitä sen määrittämiseksi onko heidän vasteensa erilainen kuin nuoremmilla henkilöillä. Iäkkäät potilaat saattavat olla herkempiä naltreksoni/bupropioniyhdistelmän keskushermostoon kohdistuville haittavaikutuksille. Naltreksonin ja bupropionin tiedetään erittyvän huomattavasti munuaisten kautta. Naltreksoni/bupropioniyhdistelmän aiheuttamien haittavaikutusten riski voi olla suurentunut potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Iäkkäillä munuaisten vajaatoiminta on yleisempää. Näiden seikkojen vuoksi naltreksoni/bupropioniyhdistelmää pitää käyttää varoen potilaille, jotka ovat yli 65-vuotiaita, eikä sitä suositella yli 75-vuotiaille potilaille.

#### Munuaisten vajaatoiminta

Naltreksoni/bupropioniyhdistelmää ei ole arvioitu laajasti munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla henkilöillä. Naltreksoni/bupropionin käyttö on vasta-aiheista vaikeaa tai loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintaa sairastaville. Potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta, suositeltua naltreksoni/bupropionin päivittäistä enimmäisannosta on pienennettävä. Näillä potilailla lääkepitoisuudet voivat olla korkeampia, mikä voi lisätä lääkkeen haittavaikutuksia (ks. kohdat 4.2, 4.8 ja 5.2). Henkilöillä, joilla on suurentunut munuaisten vajaatoiminnan riski, etenkin diabetespotilailla ja iäkkäillä henkilöillä, pitää glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus (eGFR) arvioida ennen naltreksoni/bupropionihoidon aloittamista.

#### Maksan vajaatoiminta

Naltreksoni/bupropioniyhdistelmää ei ole arvioitu laajasti maksan vajaatoimintaa sairastavilla. Naltreksoni/bupropionin käyttö on vasta-aiheista potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, eikä sitä suositella potilaille, joilla on keskivaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 5.2). Potilaiden, joilla on lievä maksan vajaatoiminta, naltreksonin/bupropionin suositeltua enimmäisvuorokausiannosta tulee alentaa, koska näillä potilailla saattaa olla suuremmat lääkeainepitoisuudet, mikä voi aiheuttaa enemmän haittavaikutuksia (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

#### Serotoniinioireyhtymä

Markkinoilletulon jälkeisiä ilmoituksia on tullut serotoniinioireyhtymästä, joka on mahdollisesti henkeä uhkaava tila, kun naltreksonia/bupropionia on annettu samanaikaisesti serotoniinilääkkeen, esimerkiksi SSRI- (selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät) tai SNRI- (serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät) lääkkeiden kanssa (ks. kohdat 4.5 ja 4.8). Jos hoito muilla serotonergisillä lääkkeillä on kliinisesti perusteltua, potilaan tarkkaa seuranta suositellaan erityisesti hoidon alussa ja annoksen noston yhteydessä. Serotoniinioireyhtymään voi liittyä mielentilan muutoksia (esim. kiihtymys, hallusinaatiot, kooma), autonomista epävakautta (takykardia, epävakaa verenpaine, hypertermia), neuromuskulaarisia epänormaaliuksia (esim. hyperrefleksia, koordinaatiovaikeudet, jäykkyys) ja/tai maha-suolikanavan oireita (esim. pahoinvointi, oksentelu, ripuli). Jos serotoniinioireyhtymää epäillään, hoidon keskeytystä tulee harkita.

#### Neuropsykiatriset oireet ja manian aktivoituminen

Manian aktivoitumista ja hypomaniaa on ilmoitettu mielialahäiriöitä sairastavilla potilailla, joita on hoidettu muilla samankaltaisilla lääkkeillä vaikean masennuksen takia. Manian aktivoitumista tai hypomaniaa ei ilmoitettu kliinisissä tutkimuksissa, joissa arvioitiin naltreksoni/bupropionihoidon tehoa obeeseilla potilailla, jotka eivät käyttäneet masennuslääkkeitä. Naltreksoni/bupropionihoidon käyttöä varoen potilaille, joilla on aiemmin ollut maniaa.

Eläintutkimusten tulokset viittaavat bupropionin väärinkäytön mahdollisuuteen. Väärinkäytön todennäköisyyttä selvittävät tutkimukset ihmisillä ja laaja kliininen kokemus osoittavat kuitenkin, että bupropionin väärinkäyttöpotentiaali on pieni.

#### Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Naltreksoni/bupropioniyhdistelmän käyttöön on liittynyt uneliaisutta ja tajunnanmenetykskohtauksia, jotka ovat joskus johtuneet kouristuskohtauksesta. Potilaita on kehoitettava noudattamaan varovaisuutta ajaessaan autoa tai käyttäessään koneita naltreksoni/bupropionihoidon aikana, etenkin hoidon alussa tai annosta muutettaessa. Potilaita, joilla esiintyy huimausta, uneliaisuuksia, tajunnan menetystä tai kouristuskohtauksia, on kehoitettava välttämään autolla ajamista ja koneiden käyttämistä, kunnes nämä haittavaikutukset ovat hävinneet. Vaihtoehtoisesti voidaan harkita hoidon lopettamista (ks. kohdat 4.7 ja 4.8).

#### Laktoosi

Tämä lääke ei sovi potilaalle, jolla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosin imeytymishäiriö.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

#### Monoamiinioksidaasin estäjät (MAOI)

Koska monoamiinioksidaasi A:n ja B:n estäjät myös lisäävät katekoliaminergisten ratojen toimintaa eri mekanismeilla kuin bupropioni, naltreksoni/bupropionitabletteja ei saa käyttää samanaikaisesti kuin MAOI-lääkkeitä (ks. kohta 4.3).

#### Opioidikipuläläkkeet

Naltreksoni/bupropionin käyttö on vasta-aiheista potilaille, joita parhaillaan hoidetaan jatkuvasti opioideilla tai opioidiagonisteilla (esim. metadoni) tai jotka ovat opioidivieroituksessa (ks. kohta 4.3). Koska naltreksoni on opioidireseptorin antagonisti, naltreksoni/bupropioniyhdistelmää ottavat potilaat eivät saata saada täyttä hyötyä opioideja sisältävistä lääkkeistä, kuten yskän-, vilustusmis-, ripuli- ja opioidikipuläläkkeistä. Potilaille, jotka tarvitsevat ajoittain opioidilääkitystä, naltreksoni/bupropionihoidon keskeytettävä tilapäisesti eikä opioidin annosta suurenneta tavanomaisesta annoksesta (ks. kohta 4.4). Jos tarvitaan jatkuvaa opioidihoitoa, naltreksoni/bupropionihoidon täytyy lopettaa. Naltreksoni/bupropionihoidon käyttöä varoen, kun jatkuva opioidin käyttö on lopetettu 7-10 vrk aikaisemmin vieroitusoireiden välttämiseksi.

## Sytokromi P450 (CYP) entsyymien kautta metaboloituvat lääkkeet

Bupropioni metaboloituu aktiiviksi päämetaboliitukseen pääasiallisesti sytokromi P450 CYP2B6:n kautta, joten yhteisvaikutukset ovat mahdollisia, kun annetaan samanaikaisesti lääkkeitä, jotka indusoivat tai estävät CYP2B6-entsyymiä. Vaikka bupropioni ei metaboloitu CYP2D6-isoentsyymien kautta, bupropioni ja sen päämetaboliitti, hydroksibupropioni, estävät CYP2D6-reittiä ja yhteisvaikutukset CYP2D6:n kautta metaboloituvien lääkkeiden kanssa ovat mahdollisia.

### CYP2D6:n substraatit

Kliinisessä tutkimuksessa naltreksoni/bupropioniyhdistelmää (32 mg naltreksonihydrokloridia/360 mg bupropionihydrokloridia/vrk) annettiin yhdessä metoprololin (CYP2D6:n substraatti) 50 mg annoksen kanssa. Naltreksoni/bupropioni lisäsi metoprololin AUC- ja  $C_{max}$ -arvoja noin 4- ja 2-kertaisiksi verrattuna arvoihin pelkän metoprololin jälkeen. Samanlaisia kliinisiä yhteisvaikutuksia, joissa farmakokineettinen altistus CYP2D6:n substraateille on suurentunut, on havaittu bupropionin ja desipramiinin sekä bupropionin ja venlafaksiinin välillä.

Bupropionia pitää antaa varoen samanaikaisesti CYP2D6-isoentsyymien kautta metaboloituvien lääkkeiden kanssa. Tällainen samanaikaisesti annettava lääke aloitetaan annostusohjeiden pienimmillä annoksilla. Näitä lääkkeitä ovat tietyt masennuslääkkeet (SSRI-lääkkeet ja monet trisykliset masennuslääkkeet, esim. desipramiini, imipramiini, paroksetiini), psykoosilääkkeet (esim. haloperidoli, risperidoni ja tioridatsiini), beetasalpaajat (esim. metoprololi) ja luokan 1C rytmihäiriölääkkeet (esim. propafenoni ja flekainidi). Vaikka sitalopraami ei metaboloitu ensisijaisesti CYP2D6:n kautta, yhdessä tutkimuksessa bupropioni suurensi sitalopraamin  $C_{max}$ -arvoa 30 % ja AUC-arvoa 40 %.

Markkinoilletulon jälkeisiä ilmoituksia on tullut serotoniinioireyhtymästä, joka on mahdollisesti henkeä uhkaava tila, kun naltreksonia/bupropionia on annettu samanaikaisesti serotoniinilääkkeen, esimerkiksi SSRI- (selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät) tai SNRI- (serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät) lääkkeiden kanssa (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Lääkkeet, jotka tarvitsevat metabolisen aktivaation CYP2D6:n kautta ollakseen tehokkaita (esim. tamoksifeeni), saattavat olla vähemmän tehokkaita, kun niitä annetaan samanaikaisesti CYP2D6:n estäjien kuten bupropionin kanssa. Jos naltreksoni/bupropioni lisätään lääkitykseen potilaalle, joka jo saa CYP2D6:n kautta metaboloituvaa lääkettä, pitää kyseisen lääkkeen annoksen pienentämisen tarvetta harkita, erityisesti jos samanaikaisesti käytettävän lääkkeen terapeuttinen indeksi on pieni. Pienen terapeuttisen indeksin lääkkeiden, kuten trisyklisten masennuslääkkeiden, pitoisuuksien seuranta on syytä harkita.

### CYP2B6:n indusoijat, estäjät ja substraatit

Bupropioni metaboloituu aktiiviksi päämetaboliitukseen hydroksibupropioniksi pääasiassa CYP2B6-isoentsyymien kautta. Yhteisvaikutukset naltreksoni/bupropioniyhdistelmän ja CYP2B6-isoentsyymiä indusoivien lääkkeiden tai CYP2B6:n substraattien kanssa ovat mahdollisia.

Koska bupropioni metaboloituu huomattavasti, on syytä olla varovainen kun naltreksoni/bupropioniyhdistelmää annetaan samanaikaisesti CYP2B6-entsyymiä indusoivien lääkkeiden (esim. karbamatsepiini, fenytoiini, ritonaviiri, efavirentsi) kanssa, koska ne voivat vaikuttaa naltreksoni/bupropioniyhdistelmän kliiniseen tehoon. Terveillä vapaaehtoisilla tehdyissä tutkimuksissa ritonaviiri (100 mg kaksi kertaa päivässä tai 600 mg kaksi kertaa päivässä) tai ritonaviiri 100 mg ja lopinaviiri 400 mg kaksi kertaa päivässä vähensivät altistusta bupropionille ja sen päämetaboliiteille annosriippuvassa suhteessa 20 – 80 %. Samoin efavirentsi 600 mg kerran päivässä kahden viikon ajan pienensi bupropionaltistusta noin 55 % terveillä vapaaehtoisilla.

Samanaikaisesti annetut lääkkeet, jotka voivat estää bupropionin CYP2B6-entsyymien kautta tapahtuvaa metaboliaa (esim. CYP2B6:n substraatit: syklofosfamidi, ifosfamidi, ja CYP2B6:n estäjät: orfenadriini, tiklopidiini, klopidogreeli), voivat suurentaa bupropionin pitoisuuksia plasmassa ja alentaa aktiivin metaboliitin, hydroksibupropionin pitoisuuksia. Bupropionin CYP2B6-entsyymien



kautta välittyvän metabolian estymisen ja sen seurauksena tapahtuvan bupropionin ja hydroksibupropionin suhteen muuttumisen kliinisiä seurauksia ei tällä hetkellä tunneta, mutta ne voivat mahdollisesti johtaa naltreksoni/bupropioniyhdistelmän tehon heikkenemiseen.

### OCT2:n substraatit

Bupropioni ja sen metaboliitit estävät kilpailevasti kreatiniinin erityksestä vastaavaa OCT2:a munuaistubuluksen basolateraalaisella kalvolla, samaan tapaan kuin OCT2:n substraatti simetidiini. Tämän vuoksi pitkäaikaisen naltreksoni/bupropionihoidon jälkeen havaitut lievät kreatiniiniarvojen nousut johtuvat todennäköisesti OCT2:n estosta eivätkä kreatiniinipuhdistuman muutoksista. Naltreksoni/bupropioniyhdistelmän käyttö yhdessä muiden OCT2:n substraattien (esim. metformiini) kanssa kliinisisissä tutkimuksissa ei viitannut siihen, että annoksen muuttaminen tai muut varotoimenpiteet olisivat tarpeen.

### Muut yhteisvaikutukset

Vaikka kliinisessä aineistossa ei havaittu farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia bupropionin ja alkoholin välillä, harvinaisia neuropsykiatrisia häirtävaikutuksia tai alentunutta alkoholin sietokykyä on ilmoitettu potilailla, jotka ovat nauttineet alkoholia bupropionihoidon aikana. Naltreksonin ja alkoholin välillä ei ole tunnettuja farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia. Alkoholin käyttö pitää minimoida tai välttää kokonaan naltreksoni/bupropionihoidon aikana.

Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä naltreksoni/bupropioniyhdistelmää potilaille, joilla on kouristusalttiutta lisääviä tekijöitä:

- naltreksoni/bupropioni voi alentaa diabetespotilaiden verensokeria, insuliinin ja suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden annos on arvioitava hypoglykemian riskin minimoimiseksi, koska hypoglykemia voi altistaa potilaan kouristuksille
- samanaikainen mahdollisesti kouristuskynnystä alentavien lääkkeiden käyttö, kuten psykoosilääkkeet, masennuslääkkeet, malarialääkkeet, tramadoli, teofylliini, systeemisesti käytettävät steroidit, kinolonit ja väsyttävät antihistamiinit.

Naltreksoni/bupropionin käyttö on vasta-aiheista potilaille, joita hoidetaan monoamiinioksidaasin estäjillä, bupropionilla tai naltreksonilla, jotka ovat parhaillaan alkoholi- tai bentsodiatsepiinivieroituksessa, ja jotka ovat parhaillaan opioidi- tai opioidiagonistiriippuvaisia (ks. kohta 4.3).

Naltreksoni/bupropioniyhdistelmää on annettava varoen potilaille, jotka käyttävät samanaikaisesti joko levodopaa tai amantadiinia. Niukan kliinisen aineiston perusteella häirtävaikutusten (esim. pahoinvointi, oksentelu ja neuropsykiatriset häirtävaikutukset – ks. kohta 4.8) ilmaantuvuus on suurempi samanaikaisesti levodopaa tai amantadiinia saavilla potilailla.

Naltreksoni/bupropioniyhdistelmää on annettava varoen UGT 1A2:n ja 2B7:n estäjien tai indusojien kanssa, koska ne voivat muuttaa altistusta naltreksonille.

Samanaikainen naltreksonin ja bupropionin yhdistelmän käyttö yhdessä digoksiinin kanssa voi alentaa plasman digoksiinitasoa. Seuraa plasman digoksiinitasoa potilailla, jotka saavat digoksiinin kanssa samanaikaisesti naltreksonin ja bupropionin yhdistelmää. Lääkäreiden tulisi olla tietoisia siitä, että digoksiinitasot voivat nousta naltreksonin ja bupropionin yhdistelmähoidon päätyttyä, ja potilasta tulee seurata mahdollisen digoksiinitoksisuuden varalta.

Naltreksoni/bupropioniyhdistelmää ei ole tutkittu yhdessä alfasalpaajien tai klonidiinin kanssa.

Koska bupropioni metaboloituu huomattavasti, naltreksoni/bupropioniyhdistelmää on annettava varoen metaboliaa tunnetusti estävien lääkkeiden (esim. valproaatti) kanssa, koska ne voivat vaikuttaa bupropionin kliiniseen tehoon ja turvallisuuteen.

Naltreksoni/bupropioni otetaan mieluiten ruoan kanssa, sillä tiedetään, että sekä naltreksonin että bupropionin pitoisuudet plasmassa ovat suurempia, kun ne otetaan ruoan kanssa. Kliinisistä tutkimuksista saadut tiedot turvallisuudesta ja tehosta perustuvat ruoan kanssa otetun lääkkeen vaikutuksiin.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

Naltreksoni/bupropioniyhdistelmän käytöstä raskaana oleville naisille on vain vähän tai ei ollenkaan tietoa. Yhdistelmää ei ole testattu lisääntymistoksisuustutkimuksissa. Naltreksonilla on eläintutkimuksissa todettu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3); bupropionilla tehdyissä eläintutkimuksissa ei ole todettu selvää osoitusta lisääntymistoksisuudesta. Ihmiseen kohdistuvaa mahdollista riskiä ei tunneta.

Naltreksoni/bupropioniyhdistelmää ei pidä käyttää raskauden aikana eikä naisille, jotka parhaillaan yrittävät raskautta.

##### Imetys

Naltreksoni ja bupropioni ja niiden metaboliitit erittyvät äidinmaitoon.

Koska on vain vähän tietoa rintaruokittujen imeväisten/vastasyntyneiden altistuksesta naltreksonille ja bupropionille, vastasyntyneisiin ja imeväisiin kohdistuvaa riskiä ei voida sulkea pois. Naltreksoni/bupropioniyhdistelmää ei pidä käyttää imetyksen aikana.

##### Hedelmällisyys

Naltreksonin ja bupropionin samanaikaisen käytön vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole tietoa. Bupropionilla ei ole havaittu vaikutusta hedelmällisyyteen lisääntymistoksisuutta selvittävässä tutkimuksissa. Suun kautta rotille annettu naltreksoni aiheutti huomattavan valeraskauksien lisääntymisen ja raskauksien vähenemisen annoksilla, jotka olivat noin 30-kertaisia verrattuna naltreksoni/bupropionihoidon annoksiin. Näiden löydösten merkitystä ihmiselle ei tunneta (ks. kohta 5.3).

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Naltreksoni/bupropioniyhdistelmä vaikuttaa ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Autoa ajaessa tai koneita käytettäessä on otettava huomioon, että hoidon aikana voi esiintyä huimausta, uneliaisuutta, tajunnan menetystä ja kouristuskohtauksia.

Potilaita on kehoitettava noudattamaan varovaisuutta ajaessaan autoa tai käyttäessään vaarallisia koneita sen varalta, että naltreksoni/bupropioniyhdistelmä vaikuttaa heidän kykyynsä suoriutua näistä toimista (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

#### **4.8 Haittavaikutukset**

##### Turvallisuusprofiilin tiivistelmä

Kliinisissä tutkimuksissa 23,8 % naltreksoni/bupropioniyhdistelmää saaneista henkilöistä ja 11,9 % plaseboa saaneista keskeytti hoidon haittavaikutuksen takia. Yleisimmät naltreksoni/bupropioniyhdistelmän haittavaikutukset ovat pahoinvointi (hyvin yleinen), ummetus (hyvin yleinen), oksentelu (hyvin yleinen), huimaus (yleinen) ja kuiva suu (yleinen). Hoidon lopettamiseen useimmin johtaneet haittavaikutukset olivat pahoinvointi (hyvin yleinen), päänsärky (hyvin yleinen), huimaus (yleinen) ja oksentelu (hyvin yleinen).

## Haittavaikutukset taulukoituna

Naltreksoni/bupropioniyhdistelmän (NB) turvallisuusprofiili on esitetty taulukossa 1 alla ja se perustuu kiinteällä yhdistelmällä suoritettuihin kliinisiin tutkimuksiin (haittavaikutukset, joiden ilmaantuvuus on vähintään 0,1 % ja kaksinkertainen lumeeseen verrattuna) ja/tai markkinoilletulon jälkeisiin tietolähteisiin. Taulukon 2 luettelossa on tietoa yksittäisten vaikuttavien aineiden, naltreksonin (N) ja bupropionin (B) haittavaikutuksista, jotka on mainittu niiden hyväksytyissä valmisteyhteenvedoissa eri käyttöaiheille.

Haittavaikutukset on lueteltu taulukossa esiintymistiheyksittäin: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

### **Taulukko 1. Naltreksonia/bupropionia kiinteäannoksisena yhdistelmänä saaneilla henkilöillä ilmoitetut haittavaikutukset**

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Yleisyys</b>	<b>Haittavaikutus (lääkeaine*)</b>
Veri ja imukudos	harvinainen	hematokriitin lasku lymfosyyttien määrä vähentynyt
	tuntematon	lymfadenopatia
Immuunijärjestelmä**	melko harvinainen	yliherkkyys urtikaria
	harvinainen	angioödeema
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	harvinainen	kuivuminen
Psykkiset häiriöt	yleinen	ahdistuneisuus unettomuus
	melko harvinainen	epänormaalit unet kiihtymys mielialan heilahtelut hermostuneisuus jännittyneisyys dissosiaatio (vierauden tunne)
	harvinainen	hallusinaatio
	tuntematon	mielialahäiriöt aggressio sekava tila harha ajatukset masennus disorientaatio tarkkaavaisuushäiriöt vihamielisyyys seksuaalisen halun katoaminen painajaiset vainoharhaisuus psykoosihäiriö itsemurha-ajatukset* itsemurhayritys itsemurhakäyttäytyminen
Hermosto	hyvin yleinen	päänsärky
	yleinen	huimaus vapina makuhäiriöt letargia uneliaisuus
	melko harvinainen	ryhdyntävapina tasapainohäiriöt amnesia

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Yleisyys</b>	<b>Haittavaikutus (lääkeaine*)</b>
	harvinainen	tajunnan menetys parestesia pyöritys kouristuskohtaus** pyörtyminen
	tuntematon	dystonia muistin heikkeneminen Parkinsonismi levottomuus serotoninioireyhtymä****
Silmät	tuntematon	silmien ärsytys silmäkipu tai astenopia silmien turpoaminen lisääntynyt kyynelvuoto fotofobia näön hämärtyminen
Kuulo ja tasapainoelin	yleinen	tinnitus vertigo
	melko harvinainen	matkapahoinvointi
	tuntematon	epämukava tunne korvassa korvakipu
Sydän	yleinen	sydämentykytys sykkeen nopeutuminen
	melko harvinainen	takykardia
Verisuonisto	yleinen	kuumat aallot hypertensio***** verenpaineen nousu
	tuntematon	verenpaineen vaihtelu
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	tuntematon	yskä dysfonia hengenahdistus nenän tukkoisuus epämukava tunne nenässä (N) orofaryngeaalinen kipu nuha sinusten häiriöt aivastelu haukottelu
Ruoansulatuselimistö	hyvin yleinen	pahoinvointi ummetus oksentelu
	yleinen	kuiva suu kipu ylävatsalla mahakipu
	melko harvinainen	epämukava tunne vatsassa dyspepsia röyhtäily
	harvinainen	hematokeesia tyrä huulten turpoaminen kipu alavatsalla hampaiden reikiintyminen*** hammassärky***

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Yleisyys</b>	<b>Haittavaikutus (lääkeaine*)</b>
	tuntematon	ripuli ilmavaivat peräpukamat haavaumat
Maksa ja sappi	melko harvinainen	kolekystiitti ALAT-arvon nousu ASAT-arvon nousu maksaentsyymiarvojen nousu
	harvinainen	lääkkeen aiheuttama maksavaurio
	tuntematon	hepatiitti
Iho ja ihonalainen kudος	yleinen	liikahikoilu kutina alopesia ihottuma
	tuntematon	akne erythema multiforme ja Stevens-Johnsonin oireyhtymä ihon lupus erythematosus systemisen lupus erythematosus -oireyhtymän paheneminen
Luusto, lihakset ja sidekudos	harvinainen	leukakipu
	tuntematon	nivelkiput nivuskipu lihaskipu rabdomyolyysi
Munuaiset ja virtsatiet	melko harvinainen	veren kreatiniinipitoisuuden nousu
	harvinainen	virtsaamispakko
	tuntematon	dysuria pollakiuria virtsaamistiheyden väheneminen ja/tai virtsaaretentio
Sukupuolielimet ja rinnat	melko harvinainen	erektiohäiriöt
	harvinainen	epäsäännölliset kuukautiset verenvuoto vaginasta vulvovaginaalinen kuivuus
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat	yleinen	väsymys hermostunut olo (NB) ärtyisyys
	melko harvinainen	astenia epänormaali olo kuuma olo lisääntynyt ruokahalu jano
	harvinainen	rintakipu käsien ja jalkojen kylmyys kuume
	tuntematon	vilunväreet energian lisääntyminen

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Yleisyys</b>	<b>Haittavaikutus (lääkeaine*)</b>
*	Tapauksia, joissa on ollut itsemurha-ajatuksia ja itsemurhakäyttäytymistä, on ilmoitettu bupropionihoidon aikana (ks. kohta 4.4)	
**	Epileptisten kohtausten ilmaantuvuus on noin 0,1 % (1/1 000). Yleisin kohtaustyyppi on yleistynyt toonis-klooninen kohtaus, johon voi joissakin tapauksissa liittyä kohtauksen jälkeistä sekavuutta tai muistihäiriöitä (ks. kohta 4.4).	
***	Hammassärky ja karies, vaikka ne eivät täytä taulukon inklusiokriteereitä, on kirjattu kuivasta suusta kärsivien potilaiden alaryhmässä. NB:lla hoidetuilla potilailla havaittiin yleisemmin hammassärkyä ja kariesta kuin plasebolla hoidetuilla.	
****	Serotoniinioireyhtymä voi esiintyä bupropionin ja serotonergisen lääkevalmisteen, kuten SSRI- tai SNRI-lääkkeen yhteisvaikutuksen seurauksena (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).	
*****	Markkinoilletulon jälkeisiä ilmoituksia on tullut liittyen hypertensiiviseen kriisiin titraation alkuvaiheessa.	

Koska naltreksoni/bupripioni on kahden aineosan kiinteä yhdistelmä, taulukossa 1 lueteltujen haittojen lisäksi muita haittavaikutuksia saattaa esiintyä liittyen jompaankumpaan vaikuttavaan aineeseen. Nämä lisähaittavaikutukset jommankumman komponentin yhteydessä, käytettäessä muita käyttöaiheita kuin odesiteetti, on lueteltu taulukossa 2.

**Taulukko 2. Erillisten ainesosien naltreksoni/bupripioni haittavaikutukset, jotka on tunnistettu niiden hyväksytyissä tuoteominaisuuksien yhteenvedoissa.**

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Yleisyys</b>	<b>Haittavaikutus</b>
Infektiot	melko harvinainen	Huuliherpes (N), jalkasilsa (N)
Veri ja imukudos	melko harvinainen	Idiopaattinen trombosytopeninen purppura (N)
Immuunijärjestelmä	hyvin harvinainen	Vakavammat yliherkkyysoireyhtymät, kuten angioedeema, hengenahdistus/bronkospasmi ja anafylaktinen sokki. Nivel- ja lihaskipuja sekä kuumetta on myös raportoitu ihottuman ja muiden oireiden yhteydessä, kun kyseessä on viivästynyt yliherkkyys. Nämä oireet voivat muistuttaa seerumisairautta. (B)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	yleinen	Ruokahalun heikkeneminen (N)
	melko harvinainen	Anoreksia (B) verensokerin häiriöt (B)
Psyykkiset häiriöt	yleinen	Keskittymisvaikeudet (B)
	melko harvinainen	Harhaluulot (B) depersonalisaatio (B) seksuaalisen halun häiriöt (N) vainoharhaiset ajatukset (B)
Hermosto	melko harvinainen	Ataksia (B) inkoordinaatio (B)
Silmät	melko harvinainen	Näköhäiriöt (B)
Sydän	yleinen	Muutos EKG:ssä (N)
Verisuonisto	melko harvinainen	Asentohuimaus (B) verisuonten laajeneminen (B)
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	melko harvinainen	Limanerityksen lisääntyminen (N)
Ruoansulatuselimistö	yleinen	Makuhäiriöt (B)
Maksa ja sappi	melko harvinainen	Veren bilirubiinin nousu (N) keltaisuus (B)

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Yleisyys</b>	<b>Haittavaikutus</b>
Iho ja ihonalainen kudος	melko harvinainen	Psoriasisksen paheneminen (B) talinvuoto (N)
Luusto, lihakset ja sidekudos	melko harvinainen	Nykiminen (B)
Sukupuolielimet ja rinnat	yleinen	Siemensyöksyn viivästyminen (N)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	melko harvinainen	Painon nousu (N)

### *Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus*

#### *Epileptiset kohtaukset*

Kouristuskohtausten ilmaantuvuus kliinisissä tutkimuksissa naltreksoni/bupropionihoidon aikana oli 0,06 % (2/3239 potilasta). Molemmat naltreksoni/bupropioniyhdistelmällä hoidettujen epilepsia-kohtaustapaukset arvioitiin vakaviksi ja johtivat hoidon lopettamiseen (ks. kohta 4.4). Plaseboryhmässä ei ollut epileptisiä kohtauksia.

#### *Maha-suolikanavaan kohdistuvat haittavaikutukset*

Huomattava enemmistö niistä naltreksoni/bupropioniyhdistelmällä hoidetuista, joilla esiintyi pahoinvointia, ilmoitti haitasta 4 viikon kuluessa hoidon alusta. Haitta ei tavallisesti vaatinut hoitoa; suurin osa tapauksista parani 4 viikon kuluessa ja lähes kaikki viikkoon 24 mennessä. Samoin, suurin osa naltreksoni/bupropioniyhdistelmällä hoidettujen henkilöiden ilmoittamista ummetustapauksista ilmoitettiin annoksen suurentamisvaiheessa. Ummetuksen lievittymiseen kuluva aika oli sama naltreksoni/bupropioniyhdistelmällä ja plasebolla hoidetuilla henkilöillä. Noin puolet niistä naltreksoni/bupropioniyhdistelmällä hoidetuista, joilla esiintyi oksentelua, ilmoittivat siitä annoksen suurentamisvaiheessa. Oksentelun lievittymiseen kuluva aika oli tyypillisesti lyhyt (paraneminen viikon kuluessa) ja lähes kaikki tapaukset paranivat 4 viikon kuluessa. Näiden tavallisten maha-suolikanavan haittavaikutusten ilmaantuvuus naltreksoni/bupropionilla tai plasebolla hoidetuilla oli seuraava: pahoinvointi 31,8 % vs. 6,7 %, ummetus 18,1 % vs. 7,2 % ja oksentelu 9,9 % vs. 2,9 %. Vaikean pahoinvoinnin, vaikean ummetuksen ja vaikean oksentelun ilmaantuvuus oli matala, mutta se oli suurempi naltreksoni/bupropioniyhdistelmällä hoidetuilla kuin plasebolla hoidetuilla henkilöillä (vaikea pahoinvointi: naltreksoni/bupropioni (1,9 %), plasebo (<0,1 %); vaikea ummetus: naltreksoni/bupropioni (0,6 %), plasebo (0,1 %); vaikea oksentelu: naltreksoni/bupropioni (0,7 %), plasebo (0,3 %)). Yhdessäkään tapauksessa pahoinvointia, ummetusta tai oksentelua ei arvioitu vakavaksi.

#### *Muut yleiset haittavaikutukset*

Suurin osa niistä naltreksoni/bupropioniyhdistelmällä hoidetuista, joilla esiintyi huimausta, päänsärkyä, unettomuutta tai suun kuivumista, ilmoitti näistä annoksen suurentamisvaiheessa. Suun kuivumiseen voi liittyä hammassärkyä ja kariesta; suun kuivumista ilmoittaneiden potilaiden alaryhmässä hammassärkyä ja kariesta esiintyi enemmän naltreksoni/bupropioniyhdistelmällä kuin plasebolla hoidetuilla henkilöillä. Vaikean päänsärlyn, vaikean huimauksen ja vaikean unettomuuden ilmaantuvuus oli pieni, mutta suurempi naltreksoni/bupropioniyhdistelmällä kuin plasebolla hoidetuilla (vaikea päänsärky: naltreksoni/bupropioni (1,1 %), plasebo (0,3 %); vaikea huimaus: naltreksoni/bupropioni (0,6 %), plasebo (0,2 %); vaikea unettomuus: naltreksoni/bupropioni (0,4 %), plasebo (<0,1 %)). Yhdessäkään tapauksessa huimausta, suun kuivumista tai unettomuutta ei arvioitu vakavaksi.

#### *Iäkkäät potilaat*

Iäkkäät potilaat voivat olla herkempiä joillekin naltreksoni/bupropioniyhdistelmän keskushermostoon kohdistuville haittavaikutuksille (etenkin huimaus ja vapina). Maha-suolikanavan häiriöt olivat yleisempiä iäkkäämmissä ikäryhmissä. Pahoinvointi, oksentelu, huimaus ja ummetus olivat yleisiä iäkkäiden hoidon keskeyttämiseen johtaneita syitä.

#### *Tyypin 2 diabetes*

Tyypin 2 diabetesta sairastavilla, naltreksoni/bupropioniyhdistelmällä hoidetuilla potilailla oli useammin maha-suolikanavan haittavaikutuksia, lähinnä pahoinvointia, oksentelua ja ripulia, kuin

potilailla, joilla ei ollut diabetesta. Tyypin 2 diabetespotilaat saattavat olla tavallista alttiimpia näille haitoille samanaikaisesti käytettyjen lääkkeiden (esim. metformiini) takia, tai heillä voi olla todennäköisemmin muita maha-suolikanavan oireille altistavia häiriöitä (esim. gastropareesi).

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Potilailla, joilla oli keskivaikea munuaisten vajaatoiminta, oli yleisemmin maha-suolikanavaan ja keskushermostoon kohdistuvia haittavaikutuksia. He yleensä sietävät naltreksoni/bupropionihoitoa tavallista huonommin päivittäisellä kokonaisannoksella 32 mg naltreksonihydrokloridia/360 mg bupropionihydrokloridia. Tämän ajatellaan johtuvan suuremmista aktiivisten metaboliittien pitoisuuksista plasmassa. Siedettävyyteen liittyvät tapahtumat olivat samanlaisia kuin mitä havaittiin niillä potilailla, joilla on normaali munuaisten toiminta (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.2).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

#### Kokemus yliannostuksesta ihmisellä

Bupropionin ja naltreksonin yhdistelmäkäytön yliannoksista ei ole kliinistä kokemusta. Kliinisissä tutkimuksissa suurin päivittäinen bupropionin ja naltreksonin annos yhdistelmäkäytössä oli 50 mg naltreksonihydrokloridia ja 400 mg bupropionihydrokloridia. Yhdessä käytettyjen bupropionin ja naltreksonin yliannoksen vakavimmat kliiniset seuraamukset liittyivät todennäköisesti bupropioniin.

#### *Bupropioni*

On raportoitu tapauksia, joissa on otettu yli 10 kertaa suurempia annoksia kuin suurin suositeltu bupropionin hoitoannos (vastaa suunnilleen yli 8-kertaista päivittäistä suositeltua naltreksoni/bupropioniannosta). Epileptisiä kohtauksia ilmoitettiin noin kolmasosassa näitä yliannostustapauksia. Muita pelkän bupropionin yliannostuksen yhteydessä ilmoitettuja vakavia reaktioita ovat hallusinaatiot, tajunnan menetys, sinustakykardia ja EKG-muutokset, kuten johtumishäiriöt (mukaan lukien QRS-pidentymä) tai rytmihäiriöt. Kuumetta, lihasjäykkyyttä, rabdomyolyysia, hypotensiota, tokkuraisuutta, koomaa ja hengitysvajaausta on ilmoitettu lähinnä silloin, kun bupropionia ja muita lääkkeitä on otettu yliannoksin.

Vaikka useimmat henkilöt toipuivat ilman seuraamuksia, pelkän bupropionin yliannostukseen liittyviä kuolemantapauksia on ilmoitettu henkilöillä, jotka ovat nielleet suuria lääkeannoksia. Serotoniinioreyhtymästä on myös ilmoitettu.

#### *Naltreksoni*

Yksinään käytetyn naltreksonin yliannoksista ihmisellä on vain vähän kokemusta. Yhdessä tutkimuksessa henkilöille annettiin päivittäin 800 mg naltreksonihydrokloridia (25 kertaa naltreksoni/bupropionihoidon suositeltu vuorokausiannos) enimmillään viikon ajan ilman merkkejä toksisuudesta.

#### Yliannostuksen hoito

Vapaat ilmatiet, hapetus ja ventilaatio täytyy varmistaa. Sydämen rytmiä ja vitaalitoimintoja on seurattava. Myös EEG-seurantaa suositellaan ensimmäisten 48 tunnin aikana lääkkeiden ottamisen jälkeen. Yleisiä tukitoimintoja ja oireiden mukaista hoitoa suositellaan. Oksettamista ei suositella.



Lääkehiiltä pitää antaa. Tehostetun diureesin, dialyysin, hemoperfuusion tai verenvaihdon käytöstä naltreksoni/bupropioniyhdistelmän yliannoksen hoidossa ei ole kokemusta. Spesifistä antidoottia naltreksoni/bupropioniyhdistelmälle ei tunneta.

Koska bupropioniin liittyy annokseen suhteessa oleva epileptisen kouristuksen riski, epäillyn yliannoksen jälkeen sairaalahoitoa on harkittava. Eläintutkimusten perusteella kohtauksen hoitoon suositellaan laskimonsisäistä bentsodiatsepiinia ja muita asianmukaisia tukitoimia.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Laihdutuslääkkeet, lukuun ottamatta dieettivalmisteita, keskushermostoon vaikuttavat laihdutuslääkkeet  
ATC-koodi: A08AA62

#### Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

Tarkkaa naltreksoni/bupropioniyhdistelmän neurokemiallista ruokahalua vähentävää mekanismia ei täysin tunneta. Lääkevalmisteessa on kaksi komponenttia: naltreksoni, myy-opioidiantagonisti, ja bupropioni, heikko neuronaalisen dopamiinin ja noradrenaliin takaisinoton estäjä. Nämä komponentit vaikuttavat kahdella tärkeällä aivoalueella, erityisesti nucleus arcuatuksen alueella hypotalamuksessa ja mesolimbisella dopaminergisen palkitsemisjärjestelmän alueella.

Hypotalamuksen nucleus arcuatuksessa bupropioni stimuloi pro-opiomelanokortiini(POMC)-neuroneja, jotka vapauttavat alfa-melanosyyttejä stimuloivaa hormonia ( $\alpha$ -MSH), mikä puolestaan sitoutuu melanokortiini 4-reseptoreihin (MC4-R) ja stimuloi niitä. Kun  $\alpha$ -MSH:a vapautuu, POMC-neuronit samalla vapauttavat  $\beta$ -endorfiinia, myy-opioidireseptorin endogeenista agonistia.  $\beta$ -endofiinin sitoutuminen POMC-neuronien myy-opioidireseptoreihin saa aikaan negatiivisen takaisinkytkentämekanismien kautta  $\alpha$ -MSH:n vapautumisen vähenemisen. Salpaamalla tämän estävän takaisinkytkentäjärjestelmän naltreksonin uskotaan saavan aikaan POMC-neuronien potentimman ja pitempikestoisen aktivaation, ja näin vahvistavan bupropionin vaikutusta energiatasapainoon. Prekliinisten tutkimusten perusteella naltreksonilla ja bupropionilla voi tällä aivoalueella olla suurempi kuin additiivinen ruoan nauttimista vähentävä vaikutus, kun niitä annetaan samanaikaisesti.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Naltreksoni/bupropioniyhdistelmän vaikutuksia painon alenemiseen, painon hallintaan, vyötärön ympäröykseen, kehon koostumukseen, liikalihavuuteen liittyviin kardiovaskulaarisiin ja metabolisiin muuttujiin ja potilaiden ilmoittamiin arviointeihin tutkittiin kaksoissokkoutetussa, plasebokontrolloidussa faasin 2 ja faasin 3 lihavuustutkimuksissa, joissa potilaat (BMI 27 – 45 kg/m<sup>2</sup>) oli satunnaistettu 16 – 56 viikon ajaksi saamaan joko naltreksonihydrokloridia (16 – 50 mg/vrk) ja/tai bupropionihydrokloridia (300 – 400 mg/vrk) tai plaseboa.

#### *Vaikutus painon alenemiseen ja painonhallintaan*

Neljä kaksoissokkoutettua, plasebokontrolloitua faasin 3 monikeskustutkimusta (NB-301, NB-302, NB-303 ja NB-304) tehtiin naltreksoni/bupropioniyhdistelmän tehon arvioimiseksi liikalihavuuden hoidossa yhdessä elämäntapamuutosten kanssa 4 536 henkilöllä, jotka satunnaistettiin saamaan naltreksoni/bupropionia tai plaseboa. Hoito aloitettiin annoksen suurentamisvaiheella. Kolmessa näistä tutkimuksista (NB-301, NB-302 and NB-304) ensisijainen päätetapahtuma määrättiin viikolle 56, ja yhdessä tutkimuksessa (NB-303) viikolle 28, mutta tutkimusta jatkettiin 56 viikkoa. Tutkimuksissa NB-301, NB-303 ja NB-304 annettiin tutkimuspaikalla ajoittain ohjeita kalorien saannin vähentämiseen ja liikunnan lisäämiseen, kun taas tutkimuksessa NB-302 oli intensiivinen käyttäytymismuutoksiin tähtäävä ohjelma, johon kuului 28 ryhmätapaamista ja neuvontaa 56 viikon aikana sekä määräykset tiukkaan ruokavalioon ja liikuntaohjelmaan. Tutkimuksessa NB-304 arvioitiin tyyppin 2 diabetespotilaita, joilla ei saavutettu glykeemistä tavoitetta HbA1c <7 % (53 mmol/mol)

oraalisilla diabeteslääkkeillä tai pelkällä ruokavaliolla ja liikunnalla. Tutkimuksessa NB-303 tehtiin sokkoutetusti uudelleen satunnaistaminen ja lisättiin suurempi naltreksoniannos (naltreksonihydrokloridia 48 mg/bupropionihydrokloridia 360 mg) viikolla 28 puolelle kohortin aktiivihoitoryhmän henkilöistä, joilla ei ollut saavutettu riittävää vastetta hoitoon. Ensisijainen päätetapahtuma, painon muutoksen vertailu 32 mg naltreksonihydrokloridia/360 mg bupropionihydrokloridia tai plaseboa saaneilla tehtiin viikolla 28.

Kaikista 4 536 henkilöstä naltreksoni/bupropioniyhdistelmän faasin 3 tutkimuksissa, 25 %:lla oli verenpainetauti, 33 %:lla oli paastosokeri  $\geq 100$  mg/dl (5,6 mmol/l) lähtötasolla, 54 %:lla oli dyslipidemia tutkimukseen tullessa, ja 11 %:lla oli tyyppin 2 diabetes.

Yhdistetyissä faasin 3 tutkimuksissa keski-ikä oli 46 vuotta, 83 % oli naisia, ja 77 % olivat valkoihoisia, 18 % olivat mustaihoisia ja 5 % olivat muunrotuisia. Lähtötasolla BMI:n keskiarvo oli 36 kg/m<sup>2</sup> ja vyötärönympäryksen keskiarvo oli 110 cm. Kaksi ensisijaista päätetapahtumaa olivat prosentuaalinen painon aleneminen ja niiden henkilöiden osuus, joilla saavutettiin  $\geq 5$  % painon aleneminen. Aineistosta yhteenlaskettu painon alenemisen keskiarvo perustuu Intent-to-Treat (ITT) -population, käyttäen viimeisimpään havaintoon pohjautuvaa analyysia (last observation carried forward, LOCF) sekä tutkimuksen loppuun suorittaneiden analyysiin. ITT-populaatio määriteltiin seuraavasti: satunnaistetut henkilöt, joilla paino oli mitattu lähtötilanteessa, ja joilla oli vähintään yksi myöhempi painon mittaaminen määritellyn hoitovaiheen aikana. Analyysissä, jossa laskettiin yhteen niiden henkilöiden osuus, joilla saavutettiin  $\geq 5$  % tai  $\geq 10$  % painon lasku, käytettiin kaikkien satunnaistettujen henkilöiden lähtötason mittausta (baseline observation carried forward, BOCF). Tutkimuksessa pysyminen oli samansuuruisia kaikissa tutkimuksissa ja samanlaista eri tutkimusryhmissä. Hoidossa pysyneiden määrät yhdistetyissä faasin 3 tutkimuksissa olivat: 67 % NB vs. 74 % plasebo 16 viikon kohdalla, 63 % NB vs. 65 % plasebo 26 viikon kohdalla, 55 % NB vs. 55 % plasebo 52 viikon kohdalla.

Kuten taulukossa 2 näkyy, tutkimuksessa NB-301 tutkittavien painon prosentuaalisen alenemisen keskiarvo oli -5,4 % naltreksoni/bupropioniryhmässä ja -1,3 % plasebohoidetuilla henkilöillä. Vähintään 5 % painon alenemista lähtötasosta havaittiin useammin naltreksoni/bupropioniyhdistelmällä hoidetuilla (31 %) kuin plaseboryhmässä (12 %) (taulukko 3). Huomattava painon aleneminen oli suurempi siinä ryhmässä, joka oli tutkimuksessa mukana 56 viikkoa naltreksoni/bupropioniryhmässä (-8,1 %) verrattuna plaseboon (-1,8 %). Vertailukelpoisia tuloksia nähtiin tutkimuksessa NB-303, jonka tutkimusasetelma oli samanlainen: viikon 28 ensisijaisessa päätetapahtumassa naltreksoni/bupropioniyhdistelmällä hoidetuilla plaseboon verrattuna merkitsevä painon aleneminen, mikä pysyi 56 viikon ajan lähtötasosta (taulukko 3).

Naltreksoni/bupropioniyhdistelmää arvioitiin myös käytettynä yhdessä intensiivisen käyttäytymisen muutokseen tähtäävän neuvonnan kanssa tutkimuksessa NB-302. Vastaavasti painon aleneminen lähtötasolta oli naltreksoni/bupropionihoidolla suurempi (-8,1 %) verrattuna tutkimukseen NB-301 (-5,4 %) viikolla 56, ja plasebolla suurempi (-4,9 %) verrattuna tutkimukseen NB-301 (-1,3 %).

Obeeseilla ja liikapainoisilla tyyppin 2 diabetes mellitus –potilailla (tutkimus NB-304) hoidon teho oli jonkin verran pienempi kuin muissa faasin 3 tutkimuksissa havaittu teho. Naltreksoni/bupropioni (-3,7 %) oli merkitsevästi ( $p < 0,001$ ) tehokkaampi kuin plasebo (-1,7 %) tässä potilasaineistossa.

**Taulukko 3. Painon laskun keskiarvo (% muutos) lähtötasolta viikolle 56 naltreksoni/bupropioniyhdistelmän (NB) faasin 3 tutkimuksissa NB-301, NB-302, ja NB-304 ja lähtötasolta viikolle 28 faasin 3 tutkimuksessa NB-303**

	Viikon 56-aineisto						Viikon 28-aineisto	
	NB-301		NB-302		NB-304		NB-303	
	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO
<b>Intent-to-treat analyysi</b>								
N	538	536	565	196	321	166	943	474
Lähtötaso (kg)	99,8	99,5	100,3	101,8	104,2	105,3	100,4	99,4
LS keskiarvo % Muutos lähtötasolta	-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>Tutkimuksen loppuun suorittaneiden analyysi<sup>++</sup></b>								
N	296	290	301	106	175	100	619	319
Lähtötaso (kg)	99,8	99,2	101,2	100,4	107,0	105,1	101,2	99,0
LS keskiarvo (95 % CI) % Muutos lähtötasolta	-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, luottamusväli; LS, pienimmät neliösummat.

95 % luottamusvälit laskettu LS keskiarvo  $\pm 1,96 \times$  keskiarvo-ero

<sup>+</sup> Satunnaistetut henkilöt, joilta oli mitattu lähtöpaino ja paino vähintään kerran myöhemmin määritetyn hoitovaiheen aikana. Tulokset perustuvat viimeisimpään havaintoon (last observation carried forward, LOCF).

<sup>++</sup> Henkilöt, joiden paino on mitattu lähtötasolla ja sen jälkeen, ja joita hoidettiin tutkimuksessa 56 viikkoa (tutkimukset NB-301, NB-302 ja NB-304) tai 28 viikkoa (NB-303).

\* Ero plaseboon,  $p < 0,001$

Tutkimuksiin NB-301, NB-302 ja NB-303 osallistuneet henkilöt olivat obeeseja, tai liikapainoisia tai obeeseja ja sen lisäksi heillä oli liitännäissairauksia. Tutkimuksessa NB-302 oli intensiivisempi käyttäytymisen muutokseen tähtäävä ohjelma, kun taas tutkimuksessa NB-303 ensisijainen päätetapahtuma oli viikolla 28, jolloin voitiin uudelleen satunnaistaa henkilöt saamaan eri annoksia tutkimuksen loppuosan ajaksi. Tutkimukseen NB-304 osallistuneet henkilöt olivat liikapainoisia tai obeeseja ja heillä oli tyypin 2 diabetes mellitus.

Kaikissa neljässä faasin 3 lihavuustutkimuksessa niiden henkilöiden prosentuaalinen osuus, joiden paino aleni  $\geq 5\%$  tai  $\geq 10\%$  lähtötasosta, oli naltreksoni/bupropioniryhmässä suurempi kuin plasebolla hoidetuilla (taulukko 3).

**Taulukko 4. Niiden prosentuaalinen osuus (%), joiden lähtöpaino aleni  $\geq 5$  % ja  $\geq 10$  % viikkoon 56 mennessä faasin 3 tutkimuksissa NB-301, NB-302, ja NB-304 ja lähtötasolta viikkoon 28 faasin 3 tutkimuksessa NB-303.**

	Viikon 56 aineisto						Viikon 28 aineisto	
	NB-301		NB-302		NB-304		NB-303	
	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO
<b>Satunnaistettu populaatio<sup>+</sup></b>								
N	583	581	591	202	335	170	1001	495
$\geq 5$ % painon lasku	31*	12	46**	34	28*	14	42*	14
$\geq 10$ % painon lasku	17*	5	30*	17	13**	5	22*	6
<b>Tutkimuksessa loppuun saakka olleet<sup>++</sup></b>								
N	296	290	301	106	175	100	619	319
$\geq 5$ % painon lasku	62	23	80	60	53	24	69	22
$\geq 10$ % painon lasku	34	11	55	30	26	8	36	9

<sup>+</sup> Perustuu lähtötason mittaukseen (baseline observation carried forward, BOCF)

<sup>++</sup> Henkilöt, joiden paino on mitattu lähtötasolla ja sen jälkeen, ja joita hoidettiin tutkimuksessa 56 viikkoa (tutkimukset NB-301, NB-302 ja NB-304) tai 28 viikkoa (NB-303).

\* Ero plaseboon,  $p < 0,001$

\*\* Ero plaseboon,  $p < 0,01$

Tutkimuksiin NB-301, NB-302 ja NB-303 osallistuneet henkilöt olivat obeeseja, tai liikapainoisia tai obeeseja ja sen lisäksi heillä oli liitännäissairauksia. Tutkimuksessa NB-302 oli intensiivisempi käyttäytymisen muutokseen tähtäävä ohjelma, kun taas tutkimuksessa NB-303 ensisijainen päätetapahtuma oli viikolla 28, jolloin voitiin uudelleen satunnaistaa henkilöt saamaan eri annoksia tutkimuksen loppuosan ajaksi. Tutkimukseen NB-304 osallistuneet henkilöt olivat liikapainoisia tai obeeseja ja heillä oli tyypin 2 diabetes mellitus.

Henkilöistä, joista oli tutkimusaineistoa viikolta 16 neljässä faasin 3 kliinisessä tutkimuksessa, naltreksoni/bupropionihoitoon satunnaistetuista paino oli alentunut 50,8 %:lla  $\geq 5$  % lähtötason painosta, verrattuna 19,3 %:iin plasebolla hoidetuista henkilöistä (viikon 16 responderit). Yhden vuoden kohdalla näiden naltreksoni/bupropioniyhdistelmää saaneiden viikon 16 responderien keskimääräinen painon aleneminen (käyttäen LOCF metodologiaa) oli 11,3 %, ja heistä 55 %:lla paino oli alentunut  $\geq 10$  %. Lisäksi naltreksoni/bupropioniyhdistelmää saaneet viikon 16 responderit pysyivät hyvin tutkimuksessa, 87 % oli mukana 1 vuoden hoidon loppuun saakka. Viikon 16 painon alenemisella  $\geq 5$  % oli 86,4 % positiivinen ennustearvo ja 84,8 % negatiivinen ennustearvo sille, saavuttaisiko naltreksoni/bupropioniyhdistelmällä hoidettu henkilö vähintään 5 % painon alenemisen viikolla 56. Potilailla, joilla ei saavutettu varhaisen vasteen kriteereitä, ei havaittu enempää siedettävyyteen tai turvallisuuteen liittyviä kysymyksiä kuin potilailla, joilla oli hyvä varhainen vaste.

#### *Vaikutus kardiovaskulaarisiin ja metabolisiin muuttujiin*

Paranemista havaittiin plaseboon verrattuna vyötärön ympäryksessä (myös tyypin 2 diabetesta sairastavilla) triglyseridi- ja HDL-C- arvoissa ja LDL-C/HDL-C-suhteessa

naltreksoni/bupropioniyhdistelmällä hoidetuilla kaikissa faasin 3 tutkimuksissa (taulukko 4).

Triglyseridiarvojen, HDL-C:n ja LDL-C/HDL-C-suhteen paranemista nähtiin naltreksoni/bupropionihoidetuilla, joilla oli lähtötilanteessa dyslipidemia, riippumatta dyslipidemian hoidosta. Muutoksia verenpaineen keskiarvossa kuvataan kohdassa 4.4. Lisäksi naltreksoni/bupropioniyhdistelmällä hoidetuilla henkilöillä, joilla ei ollut tyypin 2 diabetesta, havaittiin paastoinsuliinin ja HOMA-IR:n (insuliiniresistenssin mittari) alenemista.

#### *Vaikutukset sokeritasapainoon obeeseilla henkilöillä, joilla on tyypin 2 diabetes*

56 viikon hoidon jälkeen tyypin 2 diabetesta sairastavilla henkilöillä (NB-304), naltreksoni/bupropioni paransi sokeritasapainoa kuvaavia muuttujia plaseboon verrattuna (taulukko 4). Suurempi HbA1c:n paraneminen plaseboon verrattuna havaittiin ensimmäisessä lähtötason jälkeisessä mittauksessa

(viikko 16,  $p < 0,001$ ). Viikolla 56 naltreksoni/bupropioniyhdistelmällä hoidettujen henkilöiden HbA1c:n muutoksen keskiarvo lähtötasosta oli -0,63 % verrattuna plasebolla hoidettujen henkilöiden muutokseen -0,14 % ( $p < 0,001$ ). Henkilöillä, joilla lähtötasolla oli HbA1c  $> 8$  % (64 mmol/mol), HbA1c:n muutokset päätepisteessä olivat naltreksoni/bupropionihoidetuilla -1,1 % ja plasebohoidetuilla -0,5 %. Naltreksoni/bupropioniyhdistelmällä hoidetuilla todettiin paranemista plaseboon verrattuna paastoglukoosin, paastoinsuliinin ja HOMA-IR:n arvoissa sekä niiden henkilöiden prosentuaalisessa määrässä, jotka tarvitsivat lisälääkettä diabeteksen hoitoon.

**Taulukko 5. Kardiiovaskulaaristen ja metabolisten muuttujien muutos lähtötasosta viikolle 56 faasin 3 tutkimuksissa NB 301, NB 302 ja NB-304 ja lähtötasosta viikolle 28 faasin 3 tutkimuksessa NB 303**

	Viikon 56 aineisto						Viikon 28 aineisto	
	NB-301		NB-302		NB-304		NB-303	
	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO
<b>Kokonaisanalyysi<sup>+</sup></b>								
N	471	511	482	193	265	159	825	456
Vyötärön ympäryys, cm	-6,2*	-2,5	-10,0*	-6,8	-5,0*	-2,9	-6,2*	-2,7
Triglyseridit, % muutos	-12,7*	-3,1	-16,6*	-8,5	-11,2*	-0,8	-7,3*	-1,4
HDL-C, mg/dl	3,4*	-0,1	4,1*	0,9	3,0*	-0,3	1,2*	-1,4
LDL-C/HDL-C -suhde	-0,21*	-0,05	-0,05*	0,12	-0,15*	0,04	-0,15*	0,07
HbA1c, %	Ei käytettävissä				-0,6*	-0,1	Ei käytettävissä	
Paastoglukoosi, mg/dl	-3,2*	-1,3	-2,4	-1,1	-11,9	-4,0	-2,1	-1,7
Paastoinsuliini, % muutos	-17,1*	-4,6	-28,0*	-15,5	-13,5	-10,4	-14,1*	-0,5
HOMA-IR, % muutos	-20,2*	-5,9	-29,9*	-16,6	-20,6	-14,7	-16,4*	-4,2

+ Perustuu viimeisimpään havaintoon (last observation carried forward, LOCF).

\* P-arvo  $< 0,05$  (nominaaliset arvot) plaseboryhmään verrattuna.

Tutkimuksiin NB-301, NB-302 ja NB-303 osallistuneet henkilöt olivat obeeseja, tai liikapainoisia tai obeeseja ja sen lisäksi heillä oli liitännäissairauksia. Tutkimuksessa NB-302 oli intensiivisempi käyttäytymisen muutokseen tähtäävä ohjelma, kun taas tutkimuksessa NB-303 ensisijainen päätetapahtuma oli viikolla 28, jolloin voitiin uudelleen satunnaistaa henkilöt saamaan eri annoksia tutkimuksen loppuosan ajaksi. Tutkimukseen NB-304 osallistuneet henkilöt olivat liikapainoisia tai obeeseja ja heillä oli tyyppin 2 diabetes mellitus.

#### *Vaikutus kehon koostumukseen*

Osalla henkilöistä mitattiin kehon koostumus käyttäen matalaenergistä röntgentutkimusta (dual energy X-ray absorptiometry, DEXA) (naltreksoni/bupropioni = 79 henkilöä ja plasebo = 45 henkilöä) ja tietokonetomografiaa (CT) (naltreksoni/bupropioni = 34 henkilöä ja plasebo = 24 henkilöä). DEXA-mittaus osoitti, että naltreksoni/bupropionihoidoon liittyi suurempi kehon rasvan ja viskeraalisen rasvakudoksen väheneminen lähtötasosta kuin plasebohoitoon. Odotetusti koko kehon rasvaton massa lisääntyi lähtötasosta naltreksoni/bupropioniyhdistelmällä hoidetuilla henkilöillä enemmän kuin plasebolla hoidetuilla. Nämä tulokset viittaavat siihen, että suurin osa painon alenemisesta johtui rasvakudoksen, myös viskeraalisen rasvan vähenemisestä.

## Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Mysimban käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien obesiteetin hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa). Naltreksoni/bupropioniyhdistelmää ei pidä käyttää lapsille ja nuorille.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

Terveillä vapaaehtoisilla kerta-annoksella tehty suhteellisen hyötyosuuden tutkimus osoitti, että annosvakioituna naltreksoni/bupropionitabletit ovat bioekvivalentteja  $AUC_{0-\infty}$ -keskiarvojen suhteeseen ja 90 % luottamusväleihin perustuen yksinään annettujen naltreksonin tavallisten tablettien (immediate release, IR) tai bupropionin depottablettien (prolonged release, PR) kanssa.

### *Imeytyminen*

Terveille henkilöille annetun naltreksoni/bupropionitablettien oraalisen kerta-annoksen jälkeen naltreksonin huippupitoisuudet saavutettiin noin 2 tunnin ja bupropionin noin 3 tunnin kuluttua naltreksoni/bupropioniyhdistelmän antamisesta. Naltreksonin tai bupropionin hyötyosuuksissa, AUC-arvona mitattuna, ei ollut eroa yhdistelmävalmisteena tai erikseen annettuna. Kuitenkin, johtuen naltreksoni/bupropioniyhdistelmästä hitaasti vapautuvasta lääkeaineesta, naltreksonin  $C_{max}$  oli huomattavasti pienempi verrattuna yksinään annetun välittömästi vapautuvan (IR) 50 mg naltreksonihydrokloridin tuottamaan pitoisuuteen (noin kaksinkertainen ero, kun annos oli huomioitu). Naltreksoni/bupropioniyhdistelmän (180 mg bupropionihydrokloridia) tuottama bupropionin  $C_{max}$  oli ekvivalentti hitaasti vapautuvan (PR) bupropionin (150 mg bupropionihydrokloridia)  $C_{max}$ -arvon kanssa, mikä osoittaa, että naltreksoni/bupropioniyhdistelmän (360 mg bupropionihydrokloridia/vrk) tuottama bupropionin  $C_{max}$  on vertailukelpoinen kaupallisesti saatavilla olevan, yksinään annetun hitaasti vapautuvan bupropionin (300 mg bupropionihydrokloridia/vrk) kanssa.

Naltreksoni ja bupropioni imeytyvät hyvin maha-suolikanavasta (>90 % imeytyy), mutta naltreksonilla on huomattava ensikierron metabolia, mikä rajoittaa systeemistä hyötyosuutta, ja vain 5 – 6 % pääsee muuttumattomana systeemiverenkiertoon.

### *Ruoan vaikutus*

Kun naltreksoni/bupropioni annettiin runsasrasvaisen ruoan kanssa, naltreksonin AUC-arvo suureni 2,1-kertaiseksi ja  $C_{max}$  suureni 3,7-kertaiseksi, ja bupropionin AUC suureni 1,4-kertaiseksi ja  $C_{max}$  1,8-kertaiseksi. Vakaassa tilassa ruoan vaikutus suurensi naltreksonin AUC- ja  $C_{max}$  -arvoja 1,7- ja 1,9-kertaiseksi, ja bupropionin 1,1- ja 1,3 -kertaiseksi. Kliinistä kokemusta on erilaisista ruokailuun liittyvistä tiloista ja kokemuksen mukaan on suositeltavaa ottaa naltreksoni/bupropionitabletit ruoan kanssa.

### *Jakautuminen*

Kun naltreksoni ja bupropioni annetaan suun kautta naltreksoni/bupropioniyhdistelmänä, naltreksonin vakaan tilan jakaantumistilavuus  $V_{ss}/F$  on 5 697 litraa ja bupropionin 880 litraa. Naltreksoni ei sitoudu suuresti plasman proteiineihin (21 %), ei myöskään bupropioni (84 %), mikä viittaa siihen että proteiinidoksesta syrjäytymisestä johtuvat lääkkeiden yhteisvaikutukset eivät ole todennäköisiä.

### *Biotransformaatio ja eliminaatio*

Terveille henkilöille annetun naltreksoni/bupropionitablettien oraalisen kerta-annoksen jälkeen eliminaation puoliintumisaajan  $T_{1/2}$  keskiarvo oli naltreksonilla noin 5 tuntia ja bupropionilla 12 tuntia.

### Naltreksoni

Naltreksonin päämetaboliitti on 6-beeta-naltreksoli. Vaikkakin vähemmän potenti kuin naltreksoni, 6- beeta-naltreksoli eliminoituu hitaammin ja sen vuoksi saavuttaa paljon suuremmat pitoisuudet verenkierrossa kuin naltreksoni. Naltreksoni ja 6-beeta-naltreksoli eivät metaboloitu sytokromi P450-entsyymien kautta, ja *in vitro* -tutkimusten perusteella tärkeiden isoentsyymien estoa tai induktiota ei ole odotettavissa. Naltreksoni metaboloituu 6-beeta-naltreksoliksi pääasiassa dihydrodioli- dehydrogenaasien (DD1, DD2 ja DD4) välityksellä. Muita tärkeitä metaboliareittejä ovat 2-hydroksi-3-O-metyylinaltreksonin ja 2-hydroksi-3-O-metyyli-6-beeta-naltreksolimetaoliittien muodostuminen, minkä ajatellaan tapahtuvan katekoli-O-metyylitransferaasien (COMT) välityksellä ja glukuronidoitumalla, minkä ajatellaan tapahtuvan UGT1A1:n ja UGT2B7:n välityksellä.

Naltreksoni ja sen metaboliitit erittyvät pääosin munuaisten kautta (37 – 60 % annoksesta). Suun kautta otetun naltreksonin arvioitu munuaiseritys, ottaen huomioon plasman proteiineihin sitoutumisen, on 89 ml/min. Pääasialliseen eliminaatioreittiin osallistuvia entsyymejä ei tunneta. Ulosteeeseen erittyminen on vähäisempi eliminaatioreitti.

### Bupropioni

Bupropioni metaboloituu lähes kokonaan kolmeksi aktiiviseksi metaboliitiksi: hydroksibupropioni, treohydrobupropioni ja erythrohydrobupropioni. Metaboliiteilla on pidempi eliminaation puoliintumisaika kuin bupropionilla ja ne kumuloituvat enemmän. *In vitro* –tutkimusten perusteella CYP2B6 on tärkein hydroksibupropionia muodostava isoentsyymi, kun taas CYP1A2, 2A6, 2C9, 3A4 ja 2E1-isoentsyymeillä on pienempi merkitys. Treohydrobupropionin on sen sijaan kirjallisuudessa raportoitu muodostuvan 11-beta-hydroksisteroididehydrogenaasi 1:n välityksellä.

Erythrohydrobupropionia tuottavaa metaboliareittiä ei tunneta.

Bupropioni ja sen metaboliitit estävät CYP2D6-isoentsyymiä. Hydroksibupropioni sitoutuu plasman proteiineihin samoin kuin bupropioni (84 %), kun taas kahden muun metaboliitin sitoutumisaste on noin puolet siitä.

Suun kautta otetun 200 mg <sup>14</sup>C-bupropionihydrokloridiannoksen jälkeen ihmisellä noin 87 % radioaktiivisesta annoksesta erittyi virtsaan ja noin 10 % ulosteeseen. Bupropionin oraalista annoksesta erittyi muuttumattomana 0,5 %, mikä sopii tietoon bupropionin huomattavasta metaboloitumisesta.

### Kumulaatio

Annettaessa naltreksoni/bupropioniyhdistelmää kaksi kertaa päivässä, naltreksoni ei kumuloidu, mutta 6-beeta-naltreksoli kumuloituu ajan myötä: puoliintumisajan perusteella 6-beeta-naltreksolin arvioidaan saavuttavan vakaan tilan pitoisuuden noin 3 päivässä. Bupropionin metaboliitit (ja vähemmässä määrin muuttumaton bupropioni) kumuloituvat ja ne saavuttavat vakaan tilan pitoisuudet noin viikossa. Naltreksoni/bupropioni depottablettien ja yksittäisinä aineina annettujen bupropioni PR- tai naltreksoni IR-tablettien AUC- tai C<sub>max</sub>-arvoja ei ole verrattu toistuvassa annossa (eli vakaassa tilassa).

### Erityisryhmät

#### Sukupuoli ja rotu

Yhdistetty naltreksoni/bupropionitutkimusten aineisto ei paljastanut merkityksellisiä sukupuoleen tai rotuun liittyviä eroja bupropionin tai naltreksonin farmakokineettisissä muuttujissa. Kuitenkin vain valkoihaisia ja mustaihaisia henkilöjä on tutkittu merkittävässä määrin. Annoksen sovittaminen ei ole tarpeen sukupuolen tai rodun takia.

#### Iäkkäät henkilöt

Naltreksoni/bupropioniyhdistelmän farmakokinetiikkaa ei ole arvioitu iäkkäillä. Koska naltreksonin ja bupropionin metaboliitit erittyvät virtsaan ja iäkkäillä on suurempi todennäköisyys munuaisten

vajaatoimintaan, annoksen valinnassa on oltava huolellinen, ja voi olla aiheellista seurata munuaisten toimintaa. Naltreksoni/bupropioniyhdistelmää ei suositella yli 75-vuotiaille potilaille.

#### *Tupakoijat*

Yhdistetty naltreksoni/bupropionitutkimusten aineisto ei paljastanut merkityksellisiä eroja plasman bupropionin tai naltreksonin pitoisuuksissa tupakoitsijoiden ja ei-tupakoitsijoiden välillä. Tupakoinnin vaikutusta bupropionin farmakokinetiikkaan tutkittiin 34 terveellä mies- ja naispuolisella vapaaehtoisella; 17 olivat jatkuvasti tupakoivia ja 17 ei-tupakoivia. Suun kautta otetun 150 mg bupropionihydrokloridiannoksen jälkeen tupakoivien ja ei-tupakoivien välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa bupropionin tai sen aktiivisten metaboliittien  $C_{max}$ -, puoliintumisaika-,  $T_{max}$ - tai AUC-arvoissa tai puhdistumassa.

#### *Maksan vajaatoiminta*

Farmakokineettinen yksittäisannostutkimus on tehty naltreksoni/bupropioniyhdistelmällä potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta. Tämän tutkimuksen tulosten perusteella potilailla, joilla oli lievä maksan vajaatoiminta (Child-pugh-arvo 5-6 [luokka A]), naltreksonipitoisuuksissa oli lievää nousua, mutta bupropionin ja useimpien muiden metaboliittien pitoisuudet olivat pääosin verrattavissa eivätkä koskaan suurempia kuin kaksinkertaisia verrattuna potilaisiin, joiden hepatiittinen toiminta oli normaalia. Potilailla, joilla oli keskivaikea (Child-Pugh-arvo 7-9 [luokka B]) maksan vajaatoiminta, havaittiin noin 6-kertainen nousu ja potilailla, joilla oli vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-arvo 10 tai enemmän [luokka C]) havaittiin noin 30-kertainen nousu. Bupropionipitoisuudet nousivat noin kaksinkertaisiksi molemmilla ryhmillä. Bupropionin kohdalla havaittiin käyrän alainen nousu, joka oli potilailla, joilla oli keskivaikea maksan vajaatoiminnan tai kaksinkertainen tai potilailla, joilla oli vaikea maksan vajaatoiminta noin nelinkertainen. Naltreksonin/bupropionin metaboliittien selkeitä muutoksia ei havaittu liittyen eritasoiseen maksan vajaatoimintaan. Naltreksoni/bupropioni on vasta-aiheinen potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (katso kohta 4.3), ja sitä ei suositella potilaille, joilla on keskivaikea maksan vajaatoiminta (katso kohta 4.4). Potilailla, joilla on lievä maksan vajaatoiminta, suositeltua päivittäistä enimmäisannosta naltreksonille/bupropionille tulee alentaa (katso kohta 4.2).

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Naltreksoni/bupropioniyhdistelmän kerta-annoksen farmakokinetiikkaa munuaisten vajaatoimintapotilailla selvittävä tutkimus on tehty tutkittavilla, joilla oli lievä, keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta. Verrokkeina oli tutkittavia, joilla munuaisten toiminta oli normaalia. Kyseisen tutkimuksen tulokset osoittivat, että naltreksonin ja sen metaboliittien sekä bupropionin ja sen metaboliittien plasman aika-pitoisuuskäyrän alle jäävä pinta-ala lisääntyi alle kaksinkertaisesti potilailla, joilla oli keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta. Vähäisempää lisääntymistä havaittiin potilailla, joilla oli lievä munuaisten vajaatoiminta. Näiden tulosten perusteella annosten muutosta ei suositella potilaille, joilla on lievä munuaisten vajaatoiminta. Potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta, naltreksoni/bupropionin päivittäistä enimmäisannosta on pienennettävä (ks. kohta 4.2). Naltreksoni/bupropionin käyttö on vasta-aiheista loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminnassa (ks. kohta 4.3).

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Bupropionin ja naltreksonin yhdistelmän vaikutuksia ei ole tutkittu eläimillä.

Yksittäisten vaikuttavien aineiden prekliiniset aineistot eivät viittaa erityiseen riskiin ihmiselle tavallisten turvallisuutta, farmakologiaa, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta selvittävien tutkimusten perusteella. Haittoja on prekliinisissä tutkimuksissa todettu vain silloin, kun on käytetty altistusta, joka ylittää suurimman ihmisille käytettävän annostuksen niin huomattavasti, että asialla on kliinisen käytön kannalta vain vähäinen merkitys. Suureneviin annoksiin liittyvästä maksatoksisuudesta on kuitenkin jotakin näyttöä, sillä maksaentsyymien palautuvaa kohoamista on todettu ihmisillä terapeuttisilla ja sitä suuremmilla annoksilla (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Maksamuutoksia on nähty bupropionilla tehdyissä eläintutkimuksissa, mutta ne liittyvät sen maksaentsyymejä indusoivaan vaikutukseen. Ihmiselle suositelluilla annoksilla bupropioni ei indusoi omaa metaboliaansa. Tämä viittaa siihen, että



laboratorioeläimillä havaituilla maksamuutoksilla on vain rajallinen merkitys arvioitaessa bupropionia ja sen käyttöön liittyvää riskiä.

### Lisääntymistoksisuus

Naltreksoni (100 mg/kg/vrk, noin 30 kertaa naltreksoni/bupropioniyhdistelmästä saatava naltreksonin annos laskettuna mg/m<sup>2</sup>) aiheutti huomattavan valeraskauksien lisääntymisen rotalla. Myös paritelleiden naarasrottien raskauksien määrä väheni. Tällä annostasolla ei ollut vaikutusta urosrottien hedelmällisyyteen. Näiden löydösten merkitystä ihmisen hedelmällisyydelle ei tunneta.

Naltreksonilla on osoitettu aiheuttavan sikiökuolemia rotilla annoksella 100 mg/kg/vrk (30 kertaa naltreksoni/bupropioniyhdistelmän annos) annettuna ennen tiineyttä ja sen aikana, ja kaniineilla, jotka saivat naltreksonia 60 mg/kg/vrk (36 kertaa naltreksoni/bupropioniyhdistelmän annos) organogeneesin aikana.

Hedelmällisyystutkimuksessa, jossa rotille annettiin bupropionia enintään 300 mg/kg/vrk, tai 8 kertaa naltreksoni/bupropioniyhdistelmästä saatava bupropioniannos, ei todettu hedelmällisyyden heikkenemistä.

### Genotoksisuus

Naltreksoni oli negatiivinen seuraavissa in vitro -genotoksisuustutkimuksissa: bakteerien takaisinmutaatiotesti (Amesin testi), periytyvä translokaatiotesti, CHO solujen sisarkromatidien vaihtotesti, ja hiiren lymfomageenin mutaatiotesti. Naltreksoni oli myös negatiivinen in vivo hiiren mikronukleustestissä. Sen sijaan naltreksoni oli positiivinen seuraavissa testeissä: Drosophilan resessiivinen letaali testi, epäspesifinen DNA-vaurio E. coli- ja WI-38 solujen korjaustesteissä, ja metyloitujen histidiinijäämien virtsa-analyysi. Näiden epäselvien löydösten kliininen merkitys on tuntematon.

Genotoksisuustutkimukset viittaavat siihen, että bupropioni on heikosti mutageeninen bakteerisoluiissa, mutta ei nisäkässoluissa, ja siksi se ei ole ihmiselle genotoksinen aine. Hiirillä ja rotilla tehdyt tutkimukset vahvistavat sen, että näillä lajeilla ei ole todettu karsinogeenista vaikutusta.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tabletin ydin:

kysteiinihydrokloridi  
mikrokiteinen selluloosa  
hydroksiopropyyliselluloosa  
magnesiumstearaatti  
vedetön laktoosi  
laktoosimonohydraatti  
krospovidoni tyyppi A  
indigokarmiini alumiinilakka (E132)  
hypromelloosi  
dinatriumedetaatti  
kolloidinen piidioksidi

#### Kalvopäällyste:

polyvinylylialkoholi  
titaanidioksidi (E171)  
makrogoli (3350)

talkki  
indigokarmiini alumiinilakka (E132)

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kestoaika**

30 kuukautta

## **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30°C.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

Läpipainopakkaus (PVC/PCTFE/PVC/Alumiini)  
Pakkauskoko: 28, 112 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/14/988/001-002

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 26 Maaliskuuta 2015  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 16 Tammikuuta 2020

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA) VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT  
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT  
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA  
KÄYTTÖÄ**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

MIAS Pharma Ltd  
Suite 2 Stafford House, Strand Road, Portmarnock, Co. Dublin,  
Irlanti

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke.

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

### **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

### **• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

### **• Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että kaikissa jäsenvaltioissa, joissa Mysimba on kaupan, kaikille terveydenhuollon ammattilaisille, joiden voidaan olettaa määräävään Mysimbaa, toimitetaan asianmukaiset ohjeet lääkkeen määrääjälle. Ennen kuin Mysimba tulee kauppaan kussakin jäsenmaassa, myyntiluvan haltijan pitää sopia kyseisten ohjeiden sisällöstä ja muodosta paikallisen viranomaisen kanssa.

Lääkkeen määrääjälle tarkoitetun oppaan pitää sisältää seuraavat kohdat:

- muistutus käyttöaiheesta ja siitä, että hoito on lopetettava, jos hoidon jatkamiseen liittyy huolta hoidon turvallisuudesta tai siedettävyydestä, tai jos potilaan paino on 16 viikon kuluttua alentunut vähemmän kuin 5% lähtöpainosta;
- muistutus vasta-aiheista, varoituksista ja varotoimista, sekä niistä potilaan ominaisuuksista, jotka altistavat potilaan suurentuneelle Mysimban haittavaikutusten riskille, jotta varmistetaan mahdollisimman oikea potilaiden valinta.

- **Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä**

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

<b>Kuvaus</b>	<b>Määräpäivä</b>
<p><i>Myyntiluvan jälkeen suoritettava turvallisuustutkimus:</i></p> <p>Myyntiluvan haltijan tulee tehdä ja toimittaa tulokset satunnaistetusta, kaksoissokkoutetusta, plasebokontrolloidusta vaiheen 4 monikeskustutkimuksesta, jossa arvioidaan naltreksoni/bupropioni-depotvalmisteen vaikutusta merkittäviin sydän- ja verisuonitapahtumien esiintymiseen liikapainoisilla ja obeeseilla henkilöillä. Tutkimuksen seurantaryhmän (Data Monitoring Committee, DMC) on seurattava tutkimusta säännöllisesti. Tutkimussuunnitelma, johon pitää sisällyttää seurannan tärkeimmät kohdat, on hyväksyttävä ennen tutkimuksen aloittamista.</p>	<p>Lopullinen tutkimusraportti on toimitettava 31. maaliskuuta 2022 mennessä.</p> <p>Tutkimussuunnitelma on toimitettava 31. maaliskuuta 2015 mennessä.</p>

**LIITE III**  
**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Mysimba 8 mg/90 mg depottabletti  
naltreksonihydrokloridi / bupropionihydrokloridi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi tabletti sisältää 8 mg naltreksonihydrokloridia, vastaten 7,2 mg naltreksonia, ja 90 mg bupropionihydrokloridia, vastaten 78 mg bupropionia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosia. Katso pakkausselosteesta lisätietoa.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

112 depottablettia  
28 depottablettia

**5. ANTOTAPA JA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.  
Ei saa halkaista, pureskella tai murskata.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 30°C.



**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

mysimba  
8 mg/90 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Mysimba 8 mg/90 mg depottabletti  
naltreksonihydrokloridi / bupropionihydrokloridi

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Orexigen

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## **Pakkausseloste: Tietoa potilaalle**

### **Mysimba 8 mg/90 mg depottabletti**

naltreksonihydrokloridi/bupropionihydrokloridi

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

#### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan**

1. Mitä Mysimba on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Mysimbaa
3. Miten Mysimbaa otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Mysimban säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Mysimba on ja mihin sitä käytetään**

Mysimba sisältää kahta vaikuttavaa ainetta: naltreksonihydrokloridia ja bupropionihydrokloridia. Sitä käytetään lihaville tai ylipainoisille aikuisille painonhallintaan yhdessä vähäkalorisen dieetin ja liikunnan kanssa. Tämä lääke vaikuttaa aivoalueilla, jotka osallistuvat ruokailun ja energiankulutuksen säätelyyn.

Aikuisilla (>18-vuotiaat) lihavuudeksi määritellään painoindeksi, joka on vähintään 30, ja ylipainoksi aikuisilla määritellään painoindeksi, joka on 27 – 30. Painoindeksi lasketaan niin, että mitattu paino (kg) jaetaan mitatun pituuden neliöllä (m<sup>2</sup>).

Mysimba on hyväksytty käytettäväksi potilailla, joiden painoindeksi ennen hoitoa on 30 tai sen yli; sitä voidaan antaa myös niille, joiden painoindeksi on 27 ja 30 välillä, jos heillä on muita ylipainoon liittyviä tiloja, kuten hoitotasapainossa oleva kohonnut verenpaine (hypertensio), tyyppin 2 diabetes tai korkeat veren rasva-arvot.

Lääkäri voi kehottaa lopettamaan Mysimban käytön 16 viikon kuluttua, jos painosi ei ole laskenut vähintään 5 prosenttia lähtöpainosta. Lääkäri voi suositella hoidon lopettamista myös, jos verenpaineen kohoaminen aiheuttaa huolta, tai jos tämä lääke aiheuttaa muita turvallisuuteen tai siedettävyyteen liittyviä huolia.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Mysimbaa**

##### **Älä ota Mysimbaa:**

- jos olet allerginen naltreksonille, bupropionille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)

- jos sinulla on epänormaalin korkea verenpaine (hypertensio), jota ei saada riittävästi hoidettua lääkityksellä
- jos sinulla on epileptisiä kohtauksia (kouristuksia) aiheuttava tila tai jos sinulla on aiemmin ollut epileptisiä kohtauksia
- jos sinulla on aivokasvain
- jos olet tavallisesti juonut runsaasti alkoholia ja olet juuri lopettanut tai aiot lopettaa alkoholin juomisen Mysimban käytön aikana
- jos olet äskettäin lopettanut rauhoittavien lääkkeiden (erityisesti bentsodiatsepiinien) käytön, tai jos aiot lopettaa niiden käytön Mysimban käytön aikana
- jos sinulla on tai on ollut kaksisuuntainen mielialahäiriö (voimakkaita mielialan vaihteluita)
- jos käytät muita lääkkeitä, jotka sisältävät bupropionia tai naltreksonia
- jos sinulla on, tai on ollut, syömishäiriö (esimerkiksi bulimia tai anoreksia nervosa)
- jos olet parhaillaan riippuvainen opioideista (esimerkiksi metadoni), tai jos olet juuri käymässä läpi opioidivieroitusta (sinulla on vieroitusoireita)
- jos otat Parkinsonin taudin tai masennuksen hoitoon tarkoitettuja, monoamiinioksidaasin estäjiä (MAO:n estäjät) kutsuttuja lääkkeitä, tai olet ottanut niitä viimeisten 14 päivän aikana
- jos sinulla on vaikea maksasairaus
- jos sinulla on loppuvaiheen munuaissairaus.

### **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Mysimbaa.

Tämä on tärkeää, koska on joitakin tiloja, jotka lisäävät haittavaikutusten mahdollisuutta (ks. myös kohta 4).

Jos olet **masentunut, harkitset itsemurhaa, olet joskus yrittänyt itsemurhaa, tai sinulla on muita psyykkisiä ongelmia**, sinun pitää kertoa siitä lääkärille ennen kuin otat tätä lääkettä.

### **Epileptiset kohtaukset (kouristelu)**

Mysimban on osoitettu aiheuttavan epileptisiä kohtauksia enimmillään 1 potilaalle tuhannesta (ks. myös kohta 4). Sinun pitää kertoa lääkärille ennen tämän lääkkeen ottamista:

- jos sinulla on ollut vakava pään vamma
- jos juot säännöllisesti alkoholia (ks. "Mysimba ja alkoholi")
- jos käytät säännöllisesti unilääkkeitä
- jos olet parhaillaan riippuvainen kokaiinista tai muista stimulanteista
- jos sinulla on diabetes, johon käytät insuliinia tai suun kautta otettavia lääkkeitä, jotka voivat aiheuttaa liiallista verensokerin alenemista (hypoglykemiaa), tai
- jos otat lääkkeitä, jotka voivat lisätä epileptisen kohtauksen riskiä (ks. "Muut lääkkeet ja Mysimba").

Jos sinulla on epileptinen kohtaus (kouristuksia), sinun täytyy lopettaa Mysimban käyttö ja ottaa välittömästi yhteyttä lääkäriin.

Sinun on välittömästi lopetettava Mysimban ottaminen ja ottaa yhteyttä lääkäriin, jos sinulle tulee mitään **allergisen reaktion** oireita, kuten kurkun, kielen, huulten tai kasvojen turpoamista, nielemis- tai hengitysvaikeuksia, huimausta, kuumetta, ihottumaa, nivel- tai lihaskipuja, kutinaa tai nokkosrokkoa tämän lääkkeen ottamisen jälkeen (ks. myös kohta 4).

### **Keskustele lääkärin kanssa, erityisesti jos:**

- sinulla on **korkea verenpaine** ennen kuin otat Mysimbaa, koska se voi vaikeutua. Verenpaineesi ja syketiheytesi tarkistetaan ennen kuin alat ottaa Mysimbaa, ja myös sen käytön aikana. Jos verenpaineesi tai syketiheytesi kohoavat merkittävästi, voi olla että sinun täytyy lopettaa Mysimban ottaminen.
- sinulla on kontrolloimaton **koronaaritauti** (sydämen verisuonten huonosta verenkierrosta johtuva tauti), joka aiheuttaa oireinaan rintakipua, tai äskettäinen sydäninfarkti.
- sinulla on, tai on ollut, aivojen verenkiertoon vaikuttava tila (**aivoverisuonisairaus**).
- sinulla on minkäänlaisia **maksaongelmia** ennen Mysimban käytön aloittamista.
- sinulla on minkäänlaisia **munuaisongelmia** ennen Mysimban käytön aloittamista.

- sinulla on aiemmin ollut mania (liiallisen kohonnut mieliala, ylipirteys, joka aiheuttaa epätavallista käytöstä).
- Jos otat lääkkeitä masennukseen, näiden lääkkeiden käyttö yhdessä Mysimban kanssa voi johtaa serotoniinireseptorisyntymään, joka on mahdollisesti henkeä uhkaava tila (ks. kohta ”Muut lääkkeet ja Mysimba” tässä kohdassa ja kohdassa 4.)

### **Iäkkäät henkilöt**

Ole varovainen käyttäessäsi Mysimbaa, jos olet 65-vuotias tai sitä vanhempi. Mysimbaa ei suositella yli 75-vuotiaille.

### **Lapset ja nuoret**

Lapsilla ja alle 18-vuotiailla nuorilla ei ole tehty tutkimuksia. Sen vuoksi Mysimbaa ei pidä käyttää lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille.

### **Muut lääkevalmisteet ja Mysimba**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

### **Älä ota Mysimbaa samanaikaisesti seuraavien lääkkeiden kanssa:**

- **Monoamiinioksidaasin estäjät** (masennuksen tai Parkinsonin taudin hoitoon käytettävät lääkkeet) kuten fenelstiini, selegiliini tai rasagiliini. Sinun täytyy lopettaa näiden lääkkeiden ottaminen ainakin 14 päivää ennen kuin aloitat Mysimban ottamisen (ks. ”Älä ota Mysimbaa”).
- **Opioidit tai opioideja sisältävät lääkkeet** kuten esimerkiksi yskänlääkkeet ja vilustumislääkkeet (kuten dekstrometorfaania tai kodeiinia sisältävät lääkkeet), lääkkeet opioidiriippuvuuden (kuten metadoni), kivun (esimerkiksi morfiini ja kodeiini) ja ripulin (esimerkiksi oopiumia sisältävät lääkkeet) hoitoon. Sinun täytyy lopettaa mitään opioidia sisältävän lääkkeen käyttö vähintään 7-10 päivää ennen Mysimban käytön aloittamista. Lääkäri voi ottaa verinäytteen sen varmistamiseksi, että nämä lääkkeet ovat poistuneet elimistöstäsi ennen kuin hoito aloitetaan. Naltreksoni estää opioidien vaikutuksia; jos suurennat opioidin annosta voittaaksesi naltreksonin estävän vaikutuksen, saatat saada akuutin, mahdollisesti henkeä uhkaavan opioidimyrkytyksen. Kun lopetat Mysimban käytön, voit olla herkistynyt jo pienten opioidiannosten vaikutuksille (ks. ”Älä ota Mysimbaa”).

### **Kerro lääkärille, jos otat mitään seuraavista lääkkeistä, sillä lääkäri voi tarkoin seurata sinua haittavaikutusten varalta:**

- Lääkkeet, jotka käytettyinä yksinään tai yhdessä naltreksoni/bupropioniyhdistelmän kanssa, voivat suurentaa **epileptisen kohtauksen riskiä**, kuten:
  - masennuksen tai muiden psyykkisten häiriöiden hoitoon tarkoitettut lääkkeet
  - steroidit (paitsi tipat tai voiteet silmien tai ihon hoitoon, tai hengitettävät steroidit hengityselinten sairauksien kuten astman hoitoon)
  - malarian estoon tarkoitettut lääkkeet
  - kinolonit (antibiootit, kuten infektion hoitoon tarkoitettu siprofloksasiini)
  - tramadoli (opioideihin kuuluva kipulääke)
  - teofylliini (astman hoitoon käytettävä lääke)
  - antihistamiinit (heinänuhan, kutinan ja muiden allergisten oireiden hoitoon käytettävät lääkkeet) jotka aiheuttavat väsymystä (kuten kloorifeniramiini);
  - verensokeria alentavat lääkkeet (kuten insuliini, sulfonyyliureat kuten glyburidi tai glibenklamidi, ja meglitinidit kuten nateglinidi tai repaglinidi)
  - unilääkkeet (rauhottavat lääkkeet kuten diatsepaami).
- **Masennuksen** hoitoon tarkoitettut lääkkeet (kuten amitriptyliini, desipramiini, imipramiini, venlaflaksiini, paroksetiini, fluoksetiini, sitalopraami, essitalopraami) tai muut psyyken lääkkeet (kuten risperidoni, haloperidoli, tioridatsiini); Mysimballa voi olla yhteisvaikutus joidenkin masennuslääkkeiden kanssa, ja sinulle voi tulla ns. serotoniinireseptorisyntymä. Oireita ovat mielentilan muutokset (esim. kiihtymys, hallusinaatiot, kooma), ja muut vaikutukset, kuten yli 38 asteen kuume, sydämen syketiheyden kohoaminen, epävakaata verenpaine, refleksien

ylivilkkaus, lihasjäykkyys, koordinaation puute, ja/tai maha-suolikanavan oireet (esim. pahoinvointi, oksentelu, ripuli), (ks. kohtaa 4.).

- Jotkut **verenpainelääkkeet** (beetasalpaajat kuten metoprololi, ja klonidiini, keskushermostossa vaikuttava verenpainelääke);
- Jotkut **rytmihäiriölääkkeet** (kuten propafenoni, flekainidi);
- Jotkut **syöpälääkkeet** (kuten syklofosfamidi, ifosfamidi, tamoksifeeni);
- Jotkut **Parkinsonin taudin lääkkeet** (kuten levodopa, amantadiini tai orfenadriini);
- Tiklopidiini tai klopidoogreeli, joita käytetään pääasiassa **sydänsairauden** tai **aivohalvauksen** hoitoon;
- **HIV infektion ja AIDSin** hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten efavirensi ja ritonaviiri;
- **Epilepsian** hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten valproaatti, karbamatsepiini, fenytoiini tai fenobarbitaali.

Lääkäri seuraa sinua tarkoin haittavaikutusten varalta ja saattaa muuttaa joko toisen lääkkeen tai Mysimban annosta.

**Mysimba saattaa heikentää muiden lääkkeiden tehoa, jos sitä otetaan samaan aikaan:**

- **Jos käytät digoksiinia sydänsairauden hoitoon**

Jos tämä koskee sinua, kerro asiasta lääkärille. Lääkäri voi harkita digoksiiniannoksen muuttamista.

**Mysimba ja alkoholi**

Runsas alkoholin käyttö Mysimba-hoidon aikana voi suurentaa epileptisen kohtauksen ja psyykkisten häiriöiden riskiä sekä heikentää alkoholin sietoa. Lääkäri voi ehdottaa, että et ota alkoholia kun käytät Mysimbaa, tai yrität juoda mahdollisimman vähän. Jos juot nyt runsaasti, älä lopeta sitä äkillisesti, sillä se voi altistaa epileptiselle kohtaukselle.

**Raskaus ja imetys**

Mysimbaa ei pidä käyttää raskauden tai imetyksen aikana eikä naisilla, jotka parhaillaan yrittävät raskautta.

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

**Ajaminen ja koneiden käyttö**

Kysy lääkäriltä neuvoa ennen kuin ajat autoa tai käytät koneita, sillä Mysimba voi aiheuttaa huimausta ja väsymystä, mikä voi haitata keskittymis- ja reaktiokykyäsi.

Älä aja autoa, käytä mitään työkaluja tai koneita tai tee vaarallisia toimia ennen kuin tiedät, miten tämä lääke vaikuttaa sinuun.

Jos sinulla esiintyy pyörtymistä, lihasheikkoutta tai epileptisiä kohtauksia hoidon aikana, älä aja autoa äläkä käytä koneita.

Jos olet epävarma, kysy neuvoa lääkäriltä. Lääkäri voi harkita hoidon keskeyttämistä tilanteen mukaan.

**Mysimba sisältää laktoosia (eräs sokeri)**

Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeriintoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

### **3. Miten Mysimbaa otetaan**

Ota tätä lääketta juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Aloitussannos on tavallisesti yksi tabletti (8 mg naltreksonihydrokloridia / 90 mg bupropionihydrokloridia) kerran päivässä aamulla. Annosta sovitetaan asteittain seuraavasti:

- **Viikko 1:** Yksi tabletti kerran päivässä aamulla
- **Viikko 2:** Kaksi tablettia joka päivä, yksi aamulla ja yksi illalla
- **Viikko 3:** Kolme tablettia päivässä, kaksi aamulla ja yksi illalla
- **Viikko 4 ja siitä eteenpäin:** Neljä tablettia joka päivä, kaksi aamulla ja kaksi illalla

Mysimban suurin suositeltu annos on kaksi tablettia kaksi kertaa päivässä otettuna.

Lääkäri arvioi 16 viikon kuluttua ja sen jälkeen vuosittain onko sinun aiheellista jatkaa Mysimban käyttöä.

Jos sinulla on **maksaan** tai **munuaisiin** liittyviä ongelmia, tai jos olet **yli 65-vuotias**, ongelmiesi vaikeudesta riippuen lääkäri harkitsee huolellisesti sopiiko tämä lääke sinulle, tai hän voi suositella eri annoksen käyttämistä, sekä seuraa sinua tavallista tarkemmin mahdollisten haittavaikutuksien esiintymisen varalta. Jos sinulla on korkea verensokeri (diabetes) tai jos olet yli 65-vuotias, lääkäri voi tarkistaa verikokeita ennen Mysimba-hoidon aloittamista, sen ratkaisemiseksi, soveltuuko tämä lääke sinun käyttöösi vai onko sinun käytettävä eri annosta.

Tämä lääke otetaan suun kautta. Nielaise tabletit kokonaisina. Älä leikkaa, pureskele tai murskaa niitä. Tabletit täytyy mieluiten ottaa ruoan kanssa.

#### **Jos otat Mysimbaa enemmän kuin sinun pitäisi**

Jos otat liian monta tablettia, voit olla tavallista alttiimpi saamaan kouristuksia tai muita kohdassa 4 kuvattuja haittavaikutuksia. **Älä viivyttelä**, ota heti yhteyttä lääkäriin tai lähimmän sairaalan ensiapuun.

#### **Jos unohtat ottaa Mysimban**

Jätä ottamatta unohtunut annos ja ota seuraava annos tavalliseen aikaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtuneen annoksen.

#### **Jos lopetat Mysimban käytön**

Voi olla, että sinun täytyy ottaa Mysimbaa vähintään 16 viikkoa, jotta saat täyden hyödyn. **Älä lopeta Mysimban ottamista ilman, että keskustele ensin lääkärin kanssa.**

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkien henkilökunnan puoleen.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

#### **Vakavat haittavaikutukset**

Kerro lääkärille heti, jos sinulla on joku seuraavista vakavista haittavaikutuksista:

##### **- Itsemurha-ajatukset ja masentuneisuus**

Itsemurhayritysten, itsemurhakäyttäytymisen, itsemurha-ajatusten ja masentuneisuuden haittavaikutusten esiintyvyyttä ei tunneta eikä sitä voida arvioida Mysimban käyttäjiä koskevien, saatavissa olevien tietojen perusteella.

Mysimbahoidon aikana on raportoitu esiintyneen masennusta, itsemurha-ajatuksia ja itsemurhayrityksiä. Jos sinulla on itsetuhoisia tai muita ahdistavia ajatuksia tai jos olet masentunut ja huomaat, että olosi pahenee tai saat uusia oireita, **ota lääkäriin yhteyttä tai mene sairaalaan heti.**

##### **- Epileptinen kohta (kouristelua):**

Harvinainen – voi esiintyä 1 henkilöllä 1 000:sta Mysimban käyttäjästä, jolla on epileptisen kohtauksen riski.

Kohtauksen oireita ovat kouristukset ja tavallisesti tajunnan menetys. Kohtauksen saanut voi olla jälkeensä sekava eikä välttämättä muista, mitä on tapahtunut. Kohtaukset ovat todennäköisempiä, jos otat liikaa lääkettä tai jos käytät joitakin muita lääkkeitä, tai jos sinulla on tavallista suurempi kouristusriski (ks. kohta 2).



- **Monimuotoinen punavihoittuma ja Stevens-Johnsonin oireyhtymä**  
Tuntematon – esiintyvyyttä ei voida arvioida Mysimban käyttäjiä koskevien, saatavissa olevien tietojen perusteella.  
Monimuotoinen punavihoittuma on vaikea ihosairaus, jossa voi olla punaisia, usein myös kutiavia kohtia suussa ja muualla kehossa, aluksi etenkin raajoissa. Stevens-Johnsonin oireyhtymä on harvinainen ihosairaus, jossa on vaikeita rakkuloita ja verenvuotoa huulissa, silmissä, suussa, nenässä ja sukuelimissä.
- **Rabdomyolyyysi**  
Tuntematon – esiintyvyyttä ei voida arvioida Mysimban käyttäjiä koskevien, saatavissa olevien tietojen perusteella.  
Rabdomyolyyysi on epänormaalia lihaskudoksen hajoamista, joka voi johtaa munuaisongelmiin. Oireita ovat muun muassa vakavat lihaskouristukset, lihaskipu ja lihasheikkous.
- **Lupushottuma tai lupuksen oireiden paheneminen**  
Tuntematon - esiintyvyyttä ei voida arvioida Mysimban käyttäjiä koskevien, saatavissa olevien tietojen perusteella.  
Lupus on immuunijärjestelmän häiriö, joka vaikuttaa ihoon ja muihin elimiin. Jos sinulla esiintyy lupuksen pahenemisvaiheita, ihottumaa tai ihomuutoksia (erityisesti auringonvalolle altistuneilla alueilla) Mysimba-hoidon aikana, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin, sillä hoito on ehkä lopetettava.
- **Serotoniinioireyhtymä**, joka voi ilmetä mielentilan muutoksina (esim. kiihtyneisyys, aistiharhat, kooma) ja muina vaikutuksina, joita voivat olla ruumiinlämmön nousu yli 38 °C:n, sydämen sykkeen kiihtyminen, epävakaata verenpaine ja heijasteiden ylivilkkaus, lihasjäykkyys, koordinaation puute ja/tai maha-suolikanavan oireet (esim. pahoinvointi, oksentelu, ripuli), kun Mysimba-valmistetta otetaan yhdessä muiden masennuksen hoitoon tarkoitettujen lääkeaineiden (kuten paroksetiini, sitalopraami, essitalopraami, fluoksetiini ja venlafaksiini) kanssa (ks. kohta 2.).  
Tuntematon - esiintyvyyttä ei voida arvioida Mysimba-valmistetta käyttävien ihmisten olemassa olevan tiedon perusteella).

#### **Muita haittavaikutuksia ovat:**

**Hyvin yleiset** haittavaikutukset (saattavat esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla 10:stä):

- pahoinvointi (kuvotus), oksentelu
- ummetus
- päänsärky

**Yleiset** haittavaikutukset (saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10:stä):

- ahdistuneisuus
- huimaus, huimauksen tai kiertohuimauksen tunne (vertigo)
- vapina
- univaikeudet (ethän ota Mysimbaa lähellä nukkumaanmenoaikaa)
- makuaistin muutokset (dysgeusia), suun kuivuminen
- keskittymisvaikeudet
- väsymys (uupumus) ja unisuus, uneliaisuus tai energian puute (letargia)
- korvien soiminen (tinnitus)
- nopea tai epäsäännöllinen sydämen syke
- kuumat lehdähdäykset
- verenpaineen nousu (joskus vakava)
- kipu ylävatsalla
- vatsakipu
- liiallinen hikoilu
- ihottuma, kutina (pruritus)
- hiusten lähtö (alopecia)
- ärtyisyys
- tärinän tunne

**Melko harvinaiset** haittavaikutukset (saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla 100:sta):

- nokkosihottuma (urtikaria)
- yliherkkyys
- epänormaalit unet
- hermostuneisuus, vierauden tunne, jännittyneisyys, kiihtymys, mielialan vaihtelut
- pään tai raajan vapina, joka lisääntyy tiettyä suoritusta yritettäessä (ryhdyntävapina)
- tasapainohäiriö
- muistin menetys (amnesia)
- käsien ja jalkojen pistely ja puutuminen
- matkapahoinvointi
- röyhtäily
- epä mukava tunne vatsassa
- ruoansulatusvaikeudet
- sappirakon tulehdus (kolekystiitti)
- kohonnut veren kreatiniinipitoisuus (viittaa munuaisten toiminnan heikkenemiseen)
- kohonnut maksa- ja bilirubiiniarvot, maksan häiriöt
- kyvyttömyys saada tai ylläpitää erektiota
- epänormaali olo, heikkouden tunne (astenia)
- jano, kuuma olo
- rintakipu
- ruokahalun lisääntyminen, painon nousu

**Harvinaiset** häiritsevät vaikutukset (saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10 000:sta):

- tiettyjen veren valkosolujen määrän alenema (lymfosyyttien määrä laskenut)
- matala hematokriitti (viittaa punasolujen tilavuuden pienenemiseen) silmäluomien, kasvojen, huulten, kielen tai kurkun turpoaminen, joka voi aiheuttaa vakavia hengitysvaikeuksia (angioedeema)
- runsas kehon nesteiden menetys (kuivuminen)
- hallusinaatiot
- pyörtyminen, pyörtytyksen tunne (presynkooppi), tajunnan menetys
- tkohtaukset
- tuoreen veren tuleminen peräaukosta yleensä ulosteen mukana tai ilman (hematokeesia)
- tyrä
- hammassärky
- hampaiden reikiintyminen
- kipu alavatsalla
- lääkkeen toksisuuden aiheuttama maksavaurio
- leukakipu
- häiriö, johon liittyy äkillinen virtsaamistarve (virtsaamispakko)
- epäsäännöllinen kuukautiskierto, verenvuoto vaginasta, vulvo-vaginaalinen kuivuus
- käsien ja jalkojen kylmyys

**Tuntemattomat** häiritsevät vaikutukset (saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin):

- kaulan, kainalon, tai nivusen rauhasen turpoaminen (lymfadenopatia)
- mielialahäiriöt
- järjettömät ideat (deluusiot)
- psykoosi
- seksuaalisen halun katoaminen
- vihamielisyys
- vakava epäluuloisuus (paranoia)
- aggressio
- tarkkaavaisuushäiriö
- painajaiset
- sekavuus, ajan ja paikan tajun hämärtyminen
- muistin heikkeneminen
- levottomuus
- lihasten jäykkyys, hallitsemattomat liikkeet, ongelmat kävelyssä ja koordinaatiossa

- näön hämärtyminen, silmäkipu, silmien ärsytys, turvotus ja vuotaminen sekä valoherkkyyden (fotofobia) lisääntyminen
- korvakipu, epämukava tunne korvissa
- hengitysvaikeudet
- epämukava tunne nenässä, tukkoisuus, nenän vuotaminen, aivastelu, sivuonteloiden ongelmat
- kurkkukipu, äänihäiriöt, yskä, haukottelu
- peräpukamat, haavaumat
- ripuli
- ilmavaivat
- maksatulehdus
- akne
- nivuskipu
- lihaskipu
- nivelkipu
- epänormaalin tiheä ja kivulias virtsaaminen
- väristykset
- lisääntynyt energia

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Mysimban säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen (EXP.). Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 30°C.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä Mysimba sisältää**

- **Vaikuttavat aineet** ovat naltreksonihydrokloridi ja bupropionihydrokloridi. Yksi tabletti sisältää 8 milligrammaa naltreksonihydrokloridia, vastaten 7,2 milligrammaa naltreksonia, ja 90 milligrammaa bupropionihydrokloridia, vastaten 78 milligrammaa bupropionia.
- **Muut aineet (apuaineet) ovat:**  
**Tabletin sisus:** mikrokiteinen selluloosa, hydroksiipropyyliselluloosa, vedetön laktoosi, laktoosimonohydraatti (ks. kohta 2 “Mysimba sisältää laktoosia”), kysteiinihydrokloridi, krospovidoni tyyppi A, magnesiumstearaatti, hypromelloosi, dinatriumedetaatti, kolloidinen piidioksidi ja indigokarmiini alumiinilakka (E132). **Kalvopäällyste:** poly(vinyylialkoholi), titaanidioksidi (E171), makrogoli (3350), talkki ja indigokarmiini alumiinilakka (E132).

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko**

Mysimba depottabletit ovat sinisiä, kaksoiskuperia, pyöreitä tabletteja, johon on yhdelle puolelle painettu “NB-890”. Mysimba on saatavana 28, 112 tabletin pakkauksissa. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **Myyntiluvan haltija**

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

## **Valmistaja**

MIAS Pharma Ltd  
Suite 2 Stafford House, Strand Road, Portmarnock, Co. Dublin,  
Irlanti

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

### **Belgique/België/Belgien**

GOODLIFE Pharma SA/NV  
Tel. 0800-795-10

### **Lietuva**

UAB „PharmaSwiss“  
Tel. 880 033 407

### **България**

PharmaSwiss EOOD  
Тел.: 00 800 21 00 173

### **Luxembourg/Luxemburg**

GOODLIFE Pharma SA/NV  
Tel. 800-2-3603

### **Česká republika**

PharmaSwiss Česká republika s.r.o.  
Tel: 800 090 424

### **Magyarország**

Bausch Health Magyarország Kft.  
Tel: 06 8 010 9471

### **Danmark**

Navamedic AB  
Tel. 8025-3432

### **Malta**

Orexigen Therapeutics Ireland Limited  
Tel. +44 1223771222

### **Deutschland**

Orexigen Therapeutics Ireland Limited  
Tel. +44 1223771222

### **Nederland**

Goodlife Pharma B.V  
Tel. 0-800-022-8673

### **Eesti**

PharmaSwiss Eesti OÜ  
Tel: 800 0100703

### **Norge**

Navamedic AB  
Tel. 800-69-888

### **Ελλάδα**

Bausch Health Hellas  
Τηλ: 008001 612 2030 465

### **Österreich**

Kwizda Pharma GmbH  
Tel. 0800-298-403

### **España**

Orexigen Therapeutics Ireland Limited  
Tel. +44 1223771222

### **Polska**

Bausch Health Poland sp. z o.o.  
Tel.: 00 800 112 47 68

### **France**

Orexigen Therapeutics Ireland Limited  
Tel. 0800-917765

### **Portugal**

Laboratório Medinfa - Produtos Farmacêuticos, S.A.  
Tel. 800-819-976

### **Hrvatska**

Orexigen Therapeutics Ireland Limited  
Tel. +44 1223771222

### **România**

Orexigen Therapeutics Ireland Limited  
Tel. +44 1223771222

**Ireland**

Consilient Health Limited  
Tel. 1-800-902-210

**Ísland**

Navamedic AB  
Tel. +45 89871665

**Italia**

Bruno Farmaceutici S.p.A.  
Tel. 800-781-623

**Κύπρος**

M.S. Jacovides & Co Ltd  
Tel: 800 90 819

**Latvija**

UAB „PharmaSwiss“  
Tel: 800 05400

**Liechtenstein**

Orexigen Therapeutics Ireland Limited  
Tel. +49 89121409178

**Slovenija**

Orexigen Therapeutics Ireland Limited  
Tel. +44 1223771222

**Slovenská republika**

Bausch Health Slovakia s.r.o.  
Tel: 0800 606 097

**Suomi/Finland**

Navamedic AB  
Puh. 0800-912-717

**Sverige**

Navamedic AB  
Tel. 0200-336-733

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Orexigen Therapeutics Ireland Limited  
Tel. 0800-051-6402

**Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi.**

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta  
<http://www.ema.europa.eu>.

**Liite IV**  
**Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntilupien ehtojen muuttamiselle**

## **Tieteelliset päätelmät**

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvatoiminnan riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt naltreksonia/bupropionia koskevista määräajoin julkaistavista turvallisuusraporteista (PSUR), lääkevalmistekomitean (CHMP) päätelmät ovat seuraavat:

Kun otetaan huomioon kumulatiivisista katsauksista saadut tiedot, mukaan lukien tapaukset, joissa on havaittu kohtuullinen ajallinen yhteys, sekä ottaen huomioon todennäköinen farmakokineettinen yhteisvaikutusmekanismi serotonergisten lääkeaineiden kanssa, PRAC katsoo syy-yhteyden naltreksonin/bupropionin antamisen ja serotoniinioireyhtymän välillä olevan vähintäänkin kohtuudella mahdollisen.

Lisäksi kumulatiivisista katsauksista saatuihin tietoihin perustuen, mukaan lukien jotkut tapaukset, joissa on havaittu läheinen ajallinen yhteys, PRAC katsoo syy-yhteyden naltreksonin/bupropionin annon ja hypertensiivisen kriisin välillä olevan vähintäänkin kohtuudella mahdollisen.

Lääkevalmistekomitea (CHMP) on yhtä mieltä PRAC:n tekemistä päätelmistä.

## **Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet**

Naltreksonia/bupropionia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella lääkevalmistekomitea katsoo, että naltreksonia/bupropionia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapaino on muuttumaton edellyttäen, että valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

Lääkevalmistekomitea suosittelee myyntilupien ehtojen muuttamista.