

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Mysimba 8 mg/90 mg таблетки с удължено освобождаване

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 8 mg налтрексонов хидрохлорид, еквивалентни на 7,2 mg налтрексон (naltrexone), и 90 mg бупропионов хидрохлорид, еквивалентни на 78 mg бупропион (bupropion).

Помощни вещества с известно действие:

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 73,2 mg лактоза (вж. точка 4.4).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка с удължено освобождаване

Синя, двойноизпъкнала, кръгла таблетка с диаметър 12,0-12,2 mm и вдлъбнато релефно означение „NB-890“ от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Mysimba е показан като допълнение към нискокалорийна диета и повишена физическа активност за контрол на теглото при възрастни пациенти (≥ 18 години) с начален индекс на телесна маса (BMI)

- $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (затлъстяване), или
- $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ до $< 30 \text{ kg/m}^2$ (свръхтегло) при наличие на едно или повече свързани с теглото съпровождащи заболявания (напр. диабет тип 2, дислипидемия или контролирана хипертония).

Лечението с Mysimba трябва да се прекрати след 16 седмици, ако пациентът не е загубил поне 5% от началното си телесно тегло (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни

При започване на лечението дозата трябва да се повишава за период от 4 седмици по следния начин:

- Седмица 1: Една таблетка сутрин
- Седмица 2: Една таблетка сутрин и една таблетка вечер
- Седмица 3: Две таблетки сутрин и една таблетка вечер

- Седмица 4 и след това: Две таблетки сутрин и две таблетки вечер

Максималната препоръчителна дневна доза Mysimba е по две таблетки, приемани два пъти дневно за обща доза 32 mg налтрексонов хидрохлорид и 360 mg бупропионов хидрохлорид.

Необходимостта от продължително лечение трябва да се оцени след 16 седмици (вж. точка 4.1) и след това да се оценява отново ежегодно.

Ако се пропусне доза, пациентът не трябва да приема допълнителна доза, а да вземе предписаната следваща доза в обичайното време.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст (над 65 години)

Налтрексон/бупропион трябва да се използва внимателно при пациенти на възраст над 65 години и не се препоръчва при пациенти на възраст над 75 години (вж. точки 4.4, 4.8 и 5.2).

Пациенти с бъбречно увреждане

Налтрексон/бупропион е противопоказан при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.3). При пациенти с умерено или тежко бъбречно увреждане максималната препоръчителна дневна доза налтрексон/бупропион е две таблетки (една таблетка сутрин и една таблетка вечер) (вж. точки 4.4, 4.8 и 5.2). Намаление на дозата не се изисква при пациенти с леко бъбречно увреждане. При индивиди, които са с повишен риск от бъбречно увреждане, и особено при пациенти с диабет или в старческа възраст, скоростта на гломерулна филтрация (eGFR) трябва да се изчислява и оценява преди започване на лечение с налтрексон/бупропион.

Пациенти с чернодробно увреждане

Налтрексон/бупропион е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2). Налтрексон/бупропион не се препоръчва при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на налтрексон/бупропион при деца и юноши на възраст под 18 години не са установени. Поради това налтрексон/бупропион не трябва да се използва при деца и юноши под 18 години.

Начин на приложение

Перорално приложение. Таблетките трябва да се поглъщат цели с вода. За предпочитане е таблетките да се приемат с храна (вж. точка 5.2). Таблетките не трябва да се чупят, дъвчат или разтрошават.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното(ите) вещество(а) или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Пациенти с неконтролирана хипертония (вж. точка 4.4)
- Пациенти в гърчово състояние или с анамнеза за гърчове (вж. точка 4.4)
- Пациенти с доказан тумор на централната нервна система
- Пациенти в остра алкохолна или бензодиазепинова абстиненция
- Пациенти с анамнеза за биполарно разстройство
- Пациенти на съпътстващо лечение с продукт, съдържащ бупропион или налтрексон
- Пациенти с текуща или предходна диагноза булимия или анорексия нервоза
- Пациенти с хронична зависимост от опиоиди (вж. точки 4.4 и 4.5) или опиоидни агонисти (напр. метадон), или пациенти с остра абстиненция
- Пациенти на съпътстващо лечение с моноаминооксидазни инхибитори (MAO инхибитори). Трябва да минат най-малко 14 дни между спирането на MAO инхибитори и започването на лечение с налтрексон/бупропион (вж. точка 4.5)

- Пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.2 и 5.2)
- Пациенти с терминална бъбречна недостатъчност (вж. точки 4.2 и 5.2)

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Безопасността и поносимостта на налтрексон/бупропион трябва да се оценяват през редовни интервали от време.

Лечението трябва да бъде прекратено, ако има съображения за безопасност или поносимост на продължаващото лечение, включително съображения относно повишено кръвно налягане (вж. точка 4.8).

Самоубийство и суицидно поведение

Налтрексон/бупропион съдържа бупропион. В някои държави бупропион е показан за лечение на депресия. Мета анализ на плацебо-контролирани клинични изпитвания на антидепресанти при възрастни участници с психични разстройства, показва повишен риск от суицидно поведение при антидепресантите в сравнение с плацебо при участници на възраст под 25 години.

Въпреки че при плацебо-контролирани клинични изпитвания с налтрексон/бупропион за лечение на затлъстяване при възрастни участници, няма съобщения за самоубийства или суицидни опити в проучвания с продължителност до 56 седмици с употреба на налтрексон/бупропион, суицидни събития (включително суицидна идеация) са съобщавани в постмаркетингови условия при участници от всички възрасти, лекувани с налтрексон/бупропион.

Лечението с налтрексон/бупропион трябва да се съпровожда от стриктно наблюдение на пациентите, по-специално пациенти с висок риск, особено в началото на лечението и при промяна на дозата. Пациентите (и техните болногледачи) трябва да бъдат предупредени за необходимостта да наблюдават за прояви на клинично влошаване, суицидно поведение или мисли и необичайни промени в поведението, и, при наличие на такива симптоми, да търсят незабавно медицинска консултация.

Гърчове

Бупропион е свързан с дозозависим риск от гърчове, като при бупропион със забавено освобождаване (SR) 300 mg е установена честота на гърчовете 0,1%. Плазмените концентрации на бупропион и неговите метаболити след приложение на единична доза от 180 mg бупропион като налтрексон/бупропион таблетки, са сравними с концентрациите, наблюдавани след единична доза бупропион SR 150 mg; не е провеждано обаче проучване за определяне на концентрациите на бупропион и неговите метаболити след многократно прилагане на налтрексон/бупропион таблетки в сравнение с бупропион SR таблетки. Тъй като не е известно дали рискът от гърчове при бупропион е свързан с бупропион или с неговите метаболити, и няма данни, които да доказват сравнимост на плазмените концентрации при многократно прилагане, не е установено дали многократно приложените дози налтрексон/бупропион биха могли да бъдат свързани с подобна честота на гърчовете както бупропион SR 300 mg. Честотата на гърчовете при участници, получавали налтрексон/бупропион в клинични изпитвания е приблизително 0,06% (2/3239 участници) спрямо 0,0% (0/1515 участници) на плацебо. Тази честота на гърчовете, заедно с честотата на гърчовете при участници, които са приемали налтрексон/бупропион в голямо изпитване за изходи по отношение на сърдечносъдовата система (CVOT), не е била по-висока от честотата на гърчовете при бупропион като самостоятелно прилагано средство при одобрените дози.

Рискът от гърчове е свързан също с фактори от страна на пациента, клиничната ситуация и едновременно прилаганите лекарствени продукти, което трябва да се има предвид при избора на пациенти за лечение с налтрексон/бупропион. Приемът на налтрексон/бупропион трябва да се спре и да не се подновява при пациенти, които получат гърч, докато се лекуват с лекарствения продукт. Трябва да се подхожда с повишено внимание при предписване на

налтрексон/бупропион на пациенти с предразполагащи фактори, които биха увеличили риска от гърчове:

- анамнеза за травма на главата;
- прекомерна употреба на алкохол, зависимост от кокаин или стимуланти;
- тъй като лечението с налтрексон/бупропион може да доведе до понижаване на глюкозата при пациенти с диабет, дозата на инсулина и/или пероралните противодиабетни лекарствени продукти трябва да се определи, за да се минимализира рискът от хипогликемия, която би предразположила пациентите към гърчове;
- съпровождащо приложение на лекарствени продукти, които могат да понижат прага на гърчовете, в това число антипсихотици, антидепресанти, противомаларийни препарати, трамадол, теофилин, системни кортикостероиди, квинолони и седращи антихистамини.

Налтрексон/бупропион е противопоказан при пациенти с тумор на централната нервна система, тежко чернодробно увреждане, текуща или предходна диагноза булимия или анорексия нервоза, или прекратили приема на седативи (вж. точка 4.3).

Консумацията на алкохол по време на лечение с налтрексон/бупропион трябва да се сведе до минимум или да се избягва.

Пациенти, получаващи опиоидни аналгетици

Налтрексон/бупропион не трябва да се прилага при пациенти на продължително лечение с опиоиди (вж. точка 4.3). Ако се налага продължително лечение с опиоид, лечението с налтрексон/бупропион трябва да се спре. При пациенти на интермитентно лечение с опиоиди, лечението с налтрексон/бупропион трябва временно да се спре и дозата на опиоидите не трябва да се повишава над стандартната доза. По време на клиничните проучвания с налтрексон/бупропион едновременната употреба на опиоиди или подобни на опиоиди лекарствени продукти, включително аналгетици или антитусивни лекарства, е била изключена. Приблизително 12% от участниците обаче са приемали едновременно опиоиди или подобни на опиоиди лекарствени продукти при включването в клиничните проучвания на налтрексон/бупропион, като повечето от тях са продължили изпитваното лечение без да прекъсват приложението на налтрексон/бупропион и без нежелани последствия.

Опит да се преодолее блокадата: Опитът да се преодолее опиоидната блокада от налтрексон, чрез прилагане на по-големи количества екзогенни опиоиди, е много опасен и може да доведе до фатално предозиране или животозастрашаваща опиоидна интоксикация (напр. респираторен арест, циркулаторен колапс). Пациентите трябва да знаят, че може да са по-чувствителни към по-ниски дози опиоиди след спиране на лечението с налтрексон/бупропион.

Алергични реакции

В клинични изпитвания с бупропион се съобщава за анафилактоидни/анафилактични реакции, характеризирани със симптоми като сърбеж, уртикария, ангиоедем и задух, налагащи медицинско лечение. Освен това има и редки спонтанни постмаркетингови съобщения за еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson и анафилактичен шок във връзка с бупропион. Пациентът трябва да спре да приема налтрексон/бупропион и да се консултира с лекар, ако получи алергични или анафилактоидни/анафилактични реакции (напр. кожен обрив, сърбеж, уртикария, болка в гърдите, оток и задух) по време на лечението.

Има съобщения за артралгия, миалгия и повишена температура с обрив, както и други симптоми, които предполагат реакция на свръхчувствителност от забавен тип, във връзка с бупропион. Тези симптоми биха могли да наподобяват серумна болест. Пациентите трябва да бъдат съветвани да уведомят своя лекуващ лекар, ако получат такива симптоми. Ако има съмнение за серумна болест, налтрексон/бупропион трябва да се спре.

Повишаване на кръвното налягане

Ранно, преходно средно повишение спрямо изходно ниво на систоличното и диастоличното налягане с до 1 mm Hg се наблюдава в клинични изпитвания Фаза 3 с налтрексон/бупропион.

В изпитване за изходи по отношение на сърдечносъдовата система (CVOT) при пациенти с повишен риск от сърдечносъдово събитие, са наблюдавани също средни повишения спрямо изходното ниво на систоличното и диастолично кръвно налягане около 1 mmHg в сравнение с плацебо. В клиничната практика с други продукти, съдържащи бупропион, има съобщения за хипертония, в някои случаи тежка и налагаща спешно лечение.

Кръвното налягане и пулсът трябва да се измерват преди започване на лечението с налтрексон/бупропион и трябва да се оценяват през редовни интервали от време съгласно обичайната клинична практика. Ако пациентите получат клинично значимо и устойчиво повишение на кръвното налягане или пулсовата честота в резултат на лечение с налтрексон/бупропион, то трябва да бъде прекратено.

Налтрексон/бупропион трябва да се прилага внимателно при пациенти с контролирана хипертония и не трябва да се прилага при пациенти с неконтролирана хипертония (вж. точка 4.3).

Сърдечносъдова болест

Няма клиничен опит, от който да се определя безопасността на налтрексон/бупропион при пациенти с анамнеза за скорошен миокарден инфаркт, нестабилно сърдечно заболяване или застойна сърдечна недостатъчност клас III или IV по NYHA. Налтрексон/бупропион трябва да се използва внимателно при пациенти с активна коронарна болест на сърцето (напр. продължаваща стенокардия или анамнеза за скорошен миокарден инфаркт) или анамнеза за мозъчно-съдова болест.

Хепатотоксичност

В завършили клинични проучвания с налтрексон/бупропион, където налтрексоният хидрохлорид е прилаган като дневни дози от 16 mg до 48 mg, се съобщават случаи на лекарство-индуцирано чернодробно увреждане (DILI). Има и случаи на повишени чернодробни ензими от постмаркетингови съобщения. Пациент с подозирано DILI трябва да спре приема на налтрексон/бупропион.

Пациенти в старческа възраст

Клиничните проучвания с налтрексон/бупропион не включват достатъчен брой участници на възраст 65 и повече години, за да се определи дали те отговарят по различен начин от по-младите участници. Пациентите в старческа възраст може да са по-чувствителни към реакции на налтрексон/бупропион от страна на централната нервна система. Известно е, че налтрексон/бупропион се екскретира основно чрез бъбреците и рискът от нежелани лекарствени реакции на налтрексон/бупропион може да бъде по-голям при пациенти с увредена бъбречна функция, състояние, което е по-често в старческа възраст. Поради тези причини, налтрексон/бупропион трябва да се използва с повишено внимание при пациенти на възраст над 65 години и не се препоръчва при пациенти на възраст над 75 години.

Бъбречно увреждане

Налтрексон/бупропион не е цялостно оценен при пациенти с бъбречна недостатъчност. Налтрексон/бупропион е противопоказан при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност. При пациенти с умерено или тежко бъбречно увреждане максималната препоръчителна дневна доза налтрексон/бупропион трябва да бъде намалена, тъй като при тези пациенти може да има по-високи лекарствени концентрации, което може да доведе до увеличаване на нежеланите лекарствени реакции (вж. точки 4.2, 4.8 и 5.2). За лица с повишен риск за бъбречно увреждане, особено такива с диабет или в старческа възраст, преди започване на лечението с налтрексон/бупропион трябва да се извърши оценка на скоростта на гломерулна филтрация (eGFR).

Чернодробно увреждане

Налтрексон/бупропион не е оценяван при пациенти с чернодробно увреждане. Налтрексон/бупропион е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане и не се препоръчва при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (вж. точки 4.2, 4.8 и 5.2).

Невропсихични симптоми и активиране на мания

Има съобщения за активиране на мания и хипомания при пациенти с разстройства на настроението, които са били лекувани с други подобни лекарствени продукти за голямо депресивно разстройство. Не се съобщава за активиране на мания или хипомания в клинични изпитвания, оценяващи ефектите на налтрексон/бупропион при участници със затлъстяване, които изключват пациенти, получаващи антидепресанти. Налтрексон/бупропион трябва да се използва внимателно при пациенти с анамнеза за мания.

Данните при животни предполагат възможност за злоупотреба с бупропион. Проучванията обаче върху склонността към злоупотреба при хора и богатият клиничен опит показват, че бупропион има нисък потенциал за злоупотреба.

Лактоза

Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Моноаминоксидазни инхибитори (MAO инхибитори)

Тъй като някои инхибитори на моноаминоксидаза А и В също активират катехоламинергичните пътища, но по механизъм, различен от бупропион, налтрексон/бупропион не трябва да се използва с MAO инхибитори (вж. точка 4.3).

Опиоидни аналгетици

Налтрексон/бупропион е противопоказан при пациенти, зависими от продължително лечение с опиоиди или опиоидни агонисти (напр. метадон), или пациенти с остра абстиненция (вж. точка 4.3). Поради антагонистичния ефект на налтрексон върху опиоидния рецептор, при пациентите, които приемат налтрексон/бупропион, може да не се наблюдава пълен ефект от лечение със съдържащи опиоиди лекарствени продукти, като лекарства против кашлица и простуда, антидиарийни препарати и опиоидни аналгетици. При пациенти на интермитентно опиоидно лечение, лечението с налтрексон/бупропион трябва да бъде временно спряно и дозата на опиоидите не трябва да се повишава над стандартната доза (вж. точка 4.4). Ако се налага продължително лечение с опиоид, лечението с налтрексон/бупропион трябва да бъде спряно. Налтрексон/бупропион може да се използва внимателно след спиране на продължителна употреба на опиоиди за 7 до 10 дни, за да се предотврати отключване на абстиненция.

Лекарства, метаболизиращи чрез цитохром P450 (CYP) ензими

Бупропион се метаболизира до неговия активен метаболит хидроксипропион основно чрез цитохром P450 CYP2B6; следователно има възможност за взаимодействие, когато се прилага едновременно с лекарствен продукт, който индуцира или инхибира CYP2B6. Макар че не се метаболизира чрез изоензима CYP2D6, бупропион и неговият основен метаболит, хидроксипропион, инхибира пътя на CYP2D6 и има възможност да се повлияят лекарствените продукти, метаболизиращи чрез CYP2D6.

Субстрати на CYP2D6

В клинично проучване налтрексон/бупропион (32 mg налтрексонов хидрохлорид /360 mg бупропионов хидрохлорид дневно) е прилаган едновременно с доза от 50 mg метопролол (субстрат на CYP2D6). Налтрексон/бупропион повишава AUC и C_{max} на метопролол съответно приблизително 4 и 2 пъти в сравнение с метопролол самостоятелно. Подобни клинични лекарствени взаимодействия, водещи до повишена фармакокинетична експозиция на субстрати на CYP2D6, е била наблюдавана и при бупропион като самостоятелен лекарствен продукт с дезипрамин и венлафаксин.

Едновременното приложение на бупропион с лекарства, които се метаболлизират чрез изоензима CYP2D6, включително определени антидепресанти (SSRIs и много трициклични антидепресанти, напр. дезипрамин, имипрамин, пароксетин), антипсихотици (напр.

халоперидол, рисперидон и тиоридазин), бета блокери (напр. метопролол) и антиаритмични средства клас 1С (напр. пропafenон и флекаинид), трябва да става внимателно и да се започва с доза в долния край на дозовия диапазон на едновременно прилагания лекарствен продукт. Макар че циталопрам не се метаболизира основно чрез CYP2D6, в едно проучване бупропион повишава C_{max} и AUC на циталопрам съответно с 30% и 40%. Лекарства, при които се налага метаболитно активиране чрез CYP2D6, за да бъдат ефективни (напр. тамоксифен), може да бъдат с намалена ефикасност при едновременното им прилагане с инхибитори на CYP2D6 като бупропион. Ако налтрексон/бупропион се добави към схема на лечение на пациент, който вече получава лекарство, метаболизиращо се чрез CYP2D6, трябва да се има предвид необходимостта от понижаване на дозата на първоначалния лекарствен продукт, особено за съпътстващи лекарствени продукти с тесен терапевтичен индекс. Когато е възможно следва да се прилага терапевтично лекарствено мониториране за лекарствени продукти с тесен терапевтичен индекс, като трициклични антидепресанти.

CYP2B6 индуктори, инхибитори и субстрати

Бупропион се метаболизира до основния си активен метаболит хидроксибупропион основно чрез изоензима CYP2B6. Съществува потенциал за лекарствено взаимодействие между налтрексон/бупропион и лекарства, които индуцират или са субстрати на изоензима CYP2B6.

Тъй като бупропион се метаболизира екстензивно, следва да се внимава при едновременното приложение на налтрексон/бупропион с лекарствени продукти, за които се знае, че индуцират CYP2B6 (напр. карбамазепин, фенитоин, ритонавир, ефавиренц), тъй като те могат да повлияят върху клиничната ефикасност на налтрексон/бупропион. В серия от проучвания при здрави доброволци ритонавир (100 mg два пъти дневно или 600 mg два пъти дневно) или ритонавир 100 mg плюс лопинавир 400 mg два пъти дневно намалява експозицията на бупропион и неговите основни метаболити по дозозависим начин с 20 до 80%. По подобен начин ефавиренц 600 mg един път дневно за две седмици намалява експозицията на бупропион с приблизително 55% при здрави доброволци.

Едновременното приложение на лекарствени продукти, които могат да инхибират метаболизма на бупропион чрез изоензим CYP2B6 (напр. субстрати на CYP2B6: циклофосфамид, ифосфамид и инхибитори на CYP2B6: орфенадрин, тиклопидин, клопидогрел), може да доведе до повишени плазмени нива на бупропион и по-ниски нива на активния метаболит хидроксибупропион. Клиничните последиствия от потискането на метаболизма на бупропион чрез ензима CYP2B6 и последващите промени в съотношението бупропион-хидроксибупропион за момента не са известни, но може потенциално да се стигне до намаляване на ефикасността на налтрексон/бупропион.

OCT2 субстрати

Бупропион и неговите метаболити конкурентно потискат OCT2 в базолатералната мембрана на бъбречния тубул, който осъществява секрецията на креатинин, по начин подобен на субстрата на OCT2 циметидин. Поради това лекото повишение на креатинина, наблюдавано след продължително лечение с налтрексон/бупропион, е вероятно в резултат на потискането на OCT2 и не е показателно за промяна в креатининовия клирънс. Използването на налтрексон/бупропион с други субстрати на OCT2 (напр. метформин) в клинични изпитвания не показва необходимост от корекция на дозата или други предпазни мерки.

Други взаимодействия

Макар че клиничните данни не показват фармакокинетично взаимодействие между бупропион и алкохол, има редки съобщения за нежелани невропсихични събития или намалена поносимост към алкохол при пациенти, които пият алкохол по време на лечение с бупропион. Няма известни фармакокинетични взаимодействия между налтрексон и алкохол. Консумацията на алкохол при лечение с налтрексон/бупропион трябва да се сведе до минимум или да се избягва.

Следва да се подхожда с повишено внимание, когато се предписва налтрексон/бупропион на пациенти с предразполагащи фактори, които биха увеличили риска от гърчове:

- тъй като лечението с налтрексон/бупропион може да доведе до понижаване на глюкозата при пациенти с диабет, дозата на инсулина и/или пероралните противодиабетни лекарствени продукти трябва да се определи, за да се минимализира рискът от хипогликемия, която би предразположила пациентите към гърчове;
- съпровождащо приложение на лекарствени продукти, които могат да понижат прага на гърчовете, в това число антипсихотици, антидепресанти, противомаларийни препарати, трамадол, теофилин, системни стероиди, квинолони и седиращи антихистамини.

Налтрексон/бупропион е противопоказан при пациенти, които получават съпътстващо лечение с моноаминоксидазни инхибитори, бупропион или налтрексон, пациенти с рязко прекъсване на приема на алкохол или бензодиазепини, пациенти с хронична зависимост от опиоиди, или опиоидни агонисти (вж. точка 4.3).

Приложението на налтрексон/бупропион при пациенти, които едновременно получават леводопа или амантадин, трябва да се извършва внимателно. Ограничените клинични данни предполагат по-висока честота на нежеланите реакции (напр. гадене, повръщане и невропсихични нежелани реакции – вж. точка 4.8) при пациенти, които получават бупропион едновременно с леводопа или амантадин.

Прилагането на налтрексон/бупропион с инхибитори или индуктори на UGT 1A2 и 2B7 трябва да се започва внимателно, тъй като те могат да променят експозицията на налтрексон.

Налтрексон/бупропион не е проучван във връзка с алфа-адренергични блокери или клонидин.

Тъй като бупропион се метаболизира екстензивно, следва да се внимава, когато налтрексон/бупропион се прилага едновременно с лекарствени продукти, за които е известно, че потискат метаболизма (напр. валпроат), тъй като те могат да повлияят върху клиничната ефикасност и безопасност.

За предпочитане е налтрексон/бупропион да се приема с храна, тъй като е известно, че плазмените концентрации и на налтрексон, и на бупропион се повишават с храна, а данните за ефикасност и безопасност от клинични изпитвания са на базата на прилагане с храна.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на налтрексон/бупропион при бременни жени. Комбинацията не е била проучвана по отношение на репродуктивна токсичност. Проучванията при животни с налтрексон показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3); проучванията при животни с бупропион не дават ясни доказателства за вредно влияние върху репродукцията. Потенциалният риск за хората не е известен.

Налтрексон/бупропион не трябва да се използва по време на бременност или при жени, които се опитват да забременят.

Кърмене

Налтрексон/бупропион и техните метаболити се екскретират в кърмата.

Тъй като информацията за системната експозиция на налтрексон и бупропион е ограничена при кърмачета/новородени, които са на кърма, риск за новородените/кърмачетата не може да бъде изключен. Налтрексон/бупропион не трябва да се използва в периода на кърмене.

Фертилитет

Липсват данни за фертилитета от комбинираната употреба на налтрексон и бупропион. Не е наблюдаван ефект върху фертилитета при проучвания за репродуктивна токсичност с

бупропион. Прилаган перорално на плъхове, налтрексон причинява значително повишение на честотата на псевдобременност и понижаване на честотата на бременност при доза приблизително 30 пъти дозата на налтрексон в комбинацията налтрексон/бупропион. Значението на тези наблюдения за фертилитета при хора не е известно (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Налтрексон/бупропион повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. При шофиране или работи с машини трябва да се има предвид, че по време на лечението може да се появи замаяване (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Налтрексон/бупропион е оценяван за безопасност в пет двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания с 4 754 участници със свръхтегло или затлъстяване (3 239 участници, лекувани с налтрексон/бупропион и 1 515 участници, лекувани с плацебо) за период на лечение до 56 седмици.

В клинични проучвания 23,8% от участниците, получаващи налтрексон/бупропион, и 11,9% от участниците, получаващи плацебо, прекратяват лечението поради появата на нежелано събитие. Най-честите нежелани лекарствени реакции при налтрексон/бупропион са гадене, запек, повръщане, замаяване и сухота в устата. Най-честите нежелани реакции, водещи до прекратяване на лечението с налтрексон/бупропион, са гадене, главоболие, замаяване и повръщане.

Таблично обобщение на нежеланите лекарствени реакции

Нежелани лекарствени реакции, съобщавани при комбинацията с фиксирани дози

Профилът на безопасността на налтрексон/бупропион (NB), представен по-долу, е на базата на клинични проучвания с комбинация с фиксирани дози (нежелани лекарствени реакции с честота най-малко 0,1% и два пъти повече от тази при плацебо). Списъкът по-долу предоставя и информация за нежеланите лекарствени реакции на отделните компоненти налтрексон (N) и бупропион (B), идентифицирани в съответните одобрени КХП.

Честотите на нежеланите лекарствени реакции са степенувани по следния начин: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 1.

Нежелани лекарствени реакции, съобщени при пациенти, получавали налтрексон/бупропион, налтрексон и бупропион

Системо-органен клас	Честота	Нежелани лекарствени реакции (лекарствен продукт*)
Инфекции и инфестации	Нечести	Орален херпес (N), тинеа педис (N)
Нарушения на кръвта и лимфната система	Чести	Намален брой лимфоцити (NB)
	Нечести	Лимфаденопатия (N)
	Редки	Идиопатична тромбоцитопенична пурпура (N)
Нарушения на имунната система**	Чести	Реакции на свръхчувствителност като уртикария (B)
	Нечести	Уртикария (NB)

Системо-органен клас	Честота	Нежелани лекарствени реакции (лекарствен продукт*)
	Много редки	Ангиоедем (NB), По-тежки реакции на свръхчувствителност, включително ангиоедем, диспнея/bronхоспазъм и анафилактичен шок. Има съобщения и за артралгия, миалгия и повишена температура във връзка с обрив и други симптоми, които предполагат късна свръхчувствителност. Тези симптоми биха могли да наподобяват серумна болест. (B)
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	Намален апетит (N)
	Нечести	Дехидратация (NB), анорексия (B)
	Редки	Промени в кръвната захар (B)
Психични нарушения	Много чести	Тревожност (N), безсъние (N,B)
	Чести	Раздразнителност (N), афективни разстройства (N), депресия (B), тревожност (B)
	Нечести	Ярки сънища (NB,N) ^a , нервност (NB,N) ^a , дисоциация (отделяне от реалността) (NB), напрежение (NB), агитация (NB,N,B) ^a , промени в настроението (NB), състояние на обърканост (N), депресия (N), халюцинации (N), параноя (N), дезориентация (N), кошмари (N), нарушено либидо (N), обърканост (B)
	Редки	Раздразнителност (B), суицидна идеация (N), опит за самоубийство (N), враждебност (B), халюцинации (B), деперсонализация (B), ярки сънища, включително кошмари (B)
	Много редки	Делюзии (B), параноидна идеация (B), безпокойство (B), агресия (B)
	С неизвестна честота	Суицидна идеация и суицидно поведение (B) ^{****} , психоза (B), тревожност (NB), халюцинации (NB), безсъние (NB), раздразнителност (NB)
Нарушения на нервната система	Много чести	Главоболие (N), безпокойство (N)
	Чести	Замайване (NB,N,B) ^a , тремор (NB,N,B) ^a , дизгеузия (NB), нарушение на вниманието (NB), летаргия (NB), нарушение на концентрацията (B), главоболие (B), нарушения на вкуса (B)
	Нечести	Интенционен тремор (NB), нарушено равновесие (NB), амнезия (NB), психично увреждане (NB), пресинкоп (NB), сънливост (N)
	Редки	Дистония (B), атаксия (B), паркинсонизъм (B), липса на координация (B), нарушение на паметта (B), парестезии (B), синкоп (B), гърчове (B) ^{***}
	С неизвестна честота	Главоболие (NB)
Нарушения на очите	Чести	Повишено сълъзене (N)
	Нечести	Замъглено зрение (N), очно дразнене (N), подуване на очите (N), очна болка или астенопия (N), фотофобия (N), зрително нарушение (B)
Нарушения на ухото и лабиринта	Чести	Шум в ушите (NB,N,B) ^a , световъртеж (NB,N) ^a

Системо-органен клас	Честота	Нежелани лекарствени реакции (лекарствен продукт*)
	Нечести	Кинетоза (NB), болка в ухото (N), дискомфорт в ухото (N)
Сърдечни нарушения	Чести	Палпитации (NB,N,B) ^a , промяна в електрокардиограмата (N)
	Нечести	Тахикардия (NB,N,B) ^a
Съдови нарушения	Чести	Горещи вълни (NB)
	Нечести	Флуктуации на кръвното налягане (N), повишено кръвно налягане (понякога тежко) (B), зачервяване (N,B)
	Редки	Вазодилатация (B), постурална хипотония (B)
	С неизвестна честота	Хипертония (NB)
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести	Гръдна болка (N)
	Нечести	Запушване на носа (N), дискомфорт в носа (N), ринорея (N), кихане (N), орофарингеална болка (N), повишено отделяне на храчки (N), нарушение на синуса (N), диспнея (N), дисфония (N), кашлица (N), прозяване (N)
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Коремна болка (N), гадене (NB,N) ^a , запек (NB,N,B) ^a , повръщане (NB,N) ^a
	Чести	Сухота в устата (NB,N,B) ^a , зъбобол (NB) ^b , болка в горната част на корема (NB), диария (N), стомашно-чревно нарушение, включително гадене и повръщане (B), коремна болка (B)
	Нечести	Болка в долната част на корема (NB), оригване (NB), оток на устните (NB), зъбен кариес (NB) ^b , хематохезия (NB), херния (NB), флатуленция (N), хемороиди (N), язва (N)
	С неизвестна честота	Стомашен дискомфорт (NB), Диспепсия (NB)
Хепатобилиарни нарушения	Нечести	Холецистит (NB), чернодробно нарушение (N), повишен билирубин в кръвта (N), хепатит (N), повишени чернодробни ензими (NB)
	Редки	Жълтеница (B), хепатит (B)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Хиперхидроза (NB), сърбеж (NB,N,B) ^a , алопеция (NB,N) ^a , обрив (N,B), изпотяване (B)
	Нечести	Акне (N), себорея (N)
	Редки	Еритема мултиформе и синдром на Stevens-Johnson (B). Обостряне на псориазис (B)
	С неизвестна честота	Обрив (NB)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Артралгия (N), миалгия (N)
	Нечести	Протрузия на междупрешленен диск (NB), болка в челюстите (NB), болка в слабините (N)
	Редки	Мускулни потрепвания (B)
	Много редки	Рабдомиолиза (N)
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Нечести	Чести позиви за уриниране (NB), полакиурия (N), дизурия (N)
	Редки	Често уриниране и/или задръжка на урина (B)
Нарушения на репродуктивната система	Чести	Забавена еякулация (N)

Системо-органен клас	Честота	Нежелани лекарствени реакции (лекарствен продукт*)
и гърдата	Нечести	Нередовна менструация (NB), вагинален кръвоизлив (NB), еректилна дисфункция (NB,N) ^a , вулвовагинална сухота (NB)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Чувство на паника (NB), повишена енергия (N), втрисане (N), повишена температура (B), хиперхидроза (N)
	Нечести	Необичайни усещания (NB), астения (NB,N,B) ^a , жажда (NB,N) ^a , усещане за горещина (NB,N) ^a , повишен апетит (N), повишаване на телото (N), пирексия (N), студени крайници (N), болка (N), болка в гърдите (B)
	С неизвестна честота	Умора (NB)
Изследвания	Нечести	Повишен креатинин в кръвта (NB), понижен хематокрит (NB)

* N = налтрексон; B = бупропион; NB = Налтрексон/бупропион

** Свръхчувствителността може да се прояви като кожни реакции. Вижте „Нарушения на имунната система“ и „Нарушения на кожата и подкожната тъкан“.

*** Честотата на гърчовете е приблизително 0,1% (1/1 000). Най-честият вид гърчове е генерализиран тонично-клоничен гърч, който в някои случаи може да доведе до постиктално объркване или нарушение на паметта (вж. точка 4.4).

**** При лечение с бупропион има съобщения за случаи на суицидна идеация и суицидно поведение (вж. точка 4.4).

^a Нежеланите лекарствени реакции са изброени в категорията по честота за NB, ако са наблюдавани при NB и при единия или и двата отделни компонента.

^b Зъбобол и зъбен кариес, макар че не отговарят на критериите за включване в тази таблица, са описани на базата на подгрупа пациенти със сухота в устата, където се наблюдава по-висока честота на зъбобол и зъбен кариес при пациентите, лекувани с NB в сравнение с плацебо.

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

Гърчове: честотата на гърчовете при налтрексон/бупропион в хода на клиничната програма е 0,06% (2/3 239 участници). Сред групата на участниците, лекувани с налтрексон/бупропион, и двата случая на гърчове са били определени като сериозни и са довели до прекратяване на лечението (вж. точка 4.4). Няма случаи на гърч в групата на плацебо.

Стомашно-чревни нежелани лекарствени реакции: Голямата част от участниците, лекувани с налтрексон/бупропион, които са имали гадене, съобщават за събитието до 4 седмици от започване на лечението. Събитията са обикновено самоограничаващи се; повечето от събитията отзвучават до 4 седмици и почти всички до седмица 24. Аналогично, голямата част от събитията със запек при участници лекувани с налтрексон/бупропион се съобщават във фазата на повишаване на дозата. Времето до преминаване на запек е сходно между участниците, лекувани с налтрексон/бупропион и участниците третиран с плацебо. Приблизително половината от участниците, лекувани с налтрексон/бупропион, които са имали повръщане, съобщават за първи път събитието във фазата на повишаване на дозата. Времето до преминаване на повръщането е обикновено кратко (до една седмица) и почти всички събития преминават до 4 седмици. Честотата на тези чести нежелани стомашно-чревни лекарствени реакции при налтрексон/бупропион спрямо плацебо е както следва: гадене (31,8% спрямо 6,7%), запек (18,1% спрямо 7,2%) и повръщане (9,9% спрямо 2,9%). Честотата на тежко гадене, тежък запек и тежко повръщане е малка, но е по-висока при участници, лекувани с налтрексон/бупропион в сравнение с участниците на плацебо (тежко гадене: налтрексон/бупропион 1,9%, плацебо <0,1%; тежък запек: налтрексон/бупропион 0,6%, плацебо 0,1%; тежко повръщане: налтрексон/бупропион 0,7%, плацебо 0,3%). Няма реакции, свързани с гадене, запек и повръщане, които да са преценени като сериозни.

Други чести нежелани лекарствени реакции: Голямата част от участниците, лекувани с налтрексон/бупропион, които са имали замайване, главоболие, безсъние или сухота в устата, съобщават за първи път тези събития във фазата на повишаване на дозата. Сухотата в устата може да се свързва със зъбобол и зъбен кариес; в подгрупата участници със сухота в устата, се наблюдава по-висока честота на зъбобол и зъбен кариес при участниците лекувани с налтрексон/бупропион, в сравнение с участниците на плацебо. Честотата на тежкото главоболие, тежко замайване и тежко безсъние е ниска, но е по-висока при участници, лекувани с налтрексон/бупропион, в сравнение с участниците на плацебо (тежко главоболие: налтрексон/бупропион 1,1%, плацебо 0,3%; тежко замайване: налтрексон/бупропион 0,6%, плацебо 0,2%; тежко безсъние: налтрексон/бупропион 0,4%, плацебо <0,1%). При участниците, лекувани с налтрексон/бупропион, няма събития като замайване, сухота в устата, главоболие или безсъние, които да са счетени за сериозни.

Пациенти в старческа възраст

Пациентите в старческа възраст може да са по-чувствителни към някои от свързаните с централната нервна система нежелани лекарствени реакции на налтрексон/бупропион (основно замайване и тремор). Има повишена честота на стомашно-чревни нарушения при по-високите възрастови категории. Чести събития, водещи до отпадане от проучването в старческа възраст, са гадене, повръщане, замайване, запек.

Диабет тип 2

Пациенти с диабет тип 2, лекувани с налтрексон/бупропион, показват по-висока честота на стомашно-чревни нежелани събития, основно гадене, повръщане и диария, в сравнение с участниците без диабет. Пациентите с диабет тип 2 може да са по-склонни към подобни събития поради употребата на съпътстващ лекарствен продукт (напр. метформин) или при тях може да има по-голяма вероятност да имат подлежащи стомашно-чревни нарушения (напр. гастропареза), предразполагащи към стомашно-чревни симптоми.

Бъбречно увреждане

При пациентите с умерено бъбречно увреждане има по-висока честота на стомашно-чревни нежелани събития и нежелани събития от страна на централната нервна система и следователно тези пациенти са с по-ниска поносимост към налтрексон/бупропион при обща дневна доза 32 mg налтрексон/360 mg бупропион, за което се счита, че се дължи на по-високи плазмени концентрации на активните метаболити. Събитията, свързани с поносимостта, са сходни по характер със събитията, наблюдавани при пациенти с нормална бъбречна функция (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.2).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Опит с предозиране при хора

Няма клиничен опит с предозиране при комбинирано приложение на бупропион и налтрексон. Максималната дневна доза при комбинирано приложение на бупропион и налтрексон в клинични изпитвания е 50 mg налтрексонов хидрохлорид и 400 mg бупропионов хидрохлорид. Най-сериозните клинични ефекти при предозиране, при комбинирано приложение на бупропион и налтрексон, най-вероятно са свързани с бупропион.

Бупропион

Има съобщение за поглъщане на дози, надвишаващи 10 пъти максималната терапевтична доза бупропион (еквивалентно на приблизително 8 пъти превишаване на препоръчителната дневна

доза налтрексон/бупропион). Гърч се съобщава при приблизително една трета от тези случаи на предозирание. Други сериозни реакции, съобщавани при предозирание само на бупропион, включват халюцинации, загуба на съзнание, синусова тахикардия и промени в ЕКГ, като нарушения на проводимостта (включително удължаване на QRS) или аритмии. Повишена температура, мускулна ригидност, рабдомиолиза, хипотония, ступор, кома и дихателна недостатъчност са съобщавани основно в случаи на предозирание с много лекарства като бупропион е бил едно от тях.

Макар че повечето пациенти се възстановяват без последствия, има съобщени смъртни случаи при предозирание само на бупропион, при пациенти, погълнали големи дози от лекарството.

Налтрексон

Опитът с предозирание при монотерапия с налтрексон при хора е ограничен. В едно проучване участниците са получавали 800 mg налтрексонов хидрохлорид дневно (еквивалентно на 25 пъти препоръчителната дневна доза налтрексон/бупропион) в продължение на една седмица без да покажат прояви на токсичност.

Лечение на предозирание

Следва да се осигурят адекватно поддържане на дихателните пътища, оксигенация и обдишване. Трябва да се наблюдава сърдечният ритъм и жизнените показатели. Препоръчва се също ЕЕГ мониториране през първите 48 часа след поглъщането. Препоръчват се също общи поддържащи и симптоматични мерки. Не се препоръчва предизвикване на повръщане.

Трябва да се приложи активен въглен. Няма опит с прилагането на форсирана диуреза, диализа, хемоперфузия или обменна трансфузия при лечението на предозирание при комбинирано приложение на бупропион и налтрексон. Не са известни специфични антидоти при комбинирано приложение на налтрексон и бупропион.

Поради свързания с дозата риск от гърчове при бупропион, при съмнение за предозирание с налтрексон/бупропион трябва да се обмисли необходимостта от хоспитализация. На базата на проучвания при животни, препоръчително е гърчовете да се лекуват с интравенозно приложени бензодиазепини и други поддържащи мерки, според необходимостта.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: A08AA Продукти против затлъстяване с централно действие, АТС код: A08AA62 бупропион и налтрексон.

Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

Точните невротомични ефекти на налтрексон/бупропион за потискане на апетита не са напълно изяснени. Лекарственият продукт има два компонента: налтрексон, мю-опиоиден антагонист, и бупропион, слаб инхибитор на невроналния реџптейк на допамин и норепинефрин. Тези компоненти влияят върху две основни зони от мозъка, по-специално нуклеус аркуатус на хипоталамуса и мезолимбичната допаминергична система.

В нуклеус аркуатус на хипоталамуса бупропион стимулира проопиомеланокортиновите (POMC) неврони, които освобождават алфа-меланоцит-стимулиращ хормон (α -MSH), който от своя страна се свързва и стимулира меланокортин-4 рецепторите (MC4-R). Когато се освобождава α -MSH, POMC невроните едновременно освобождават β -ендорфин, ендогенен агонист на мю-опиоидните рецептори. Свързването на β -ендорфин към мю-опиоидните рецептори върху POMC невроните медира отрицателна обратна връзка върху POMC невроните, което води до намалено освобождаване на α -MSH. Предполага се, че блокирането на тази инхибиторна обратна връзка с налтрексон спомага за по-мощно и по-продължително активиране на POMC невроните, с което се усилват ефектите на бупропион върху енергийния

баланс. Предклиничните данни предполагат, че при едновременно приложение налтрексон и бупропион може да имат по-голям от адитивен ефект в тази област за намаляване на приема на храна.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефектите на налтрексон/бупропион върху загубата на тегло, поддържането на теглото, обиколката на талията, структурата на тялото, маркерите, свързани със затлъстяване, по отношение на сърдечносъдови и метаболитни параметри, и съобщени от пациента оценки, са проучени в двойно-слепи, плацебо-контролирани изпитвания фаза 2 и фаза 3 при затлъстяване (BMI в диапазона 27-45 kg/m²) при продължителност на проучванията от 16 до 56 седмици, в които участниците са рандомизирани на налтрексонов хидрохлорид (16 до 50 mg/ден) и/или бупропионов хидрохлорид (300 до 400 mg/ден), или плацебо.

Ефект върху загубата на тегло и поддържането на теглото

Четири многоцентрови, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания от фаза 3 при затлъстяване (NB-301, NB-302, NB-303 и NB-304) са проведени за оценка на ефекта на налтрексон/бупропион заедно с промяна в начина на живот при 4 536 участници, рандомизирани на налтрексон/бупропион или плацебо. Лечението започва с период на повишаване на дозата. Три от тези проучвания (NB-301, NB-302 и NB-304) са с основна крайна точка на седмица 56, а 1 проучване (NB-303) е с основна крайна точка на седмица 28, но продължава 56 седмици. Проучвания NB-301, NB-303 и NB-304 включват периодични инструкции от изследователския център за намаляване на приема на калории и повишаване на физическата активност, докато NB-302 включва програма с интензивни промени в поведението, включваща 28 групови сесии за консултация за 56 седмици, както и предписание със стриктна схема за диета и физически упражнения. NB-304 оценява участници с диабет тип 2, които не са достигнали гликемичната цел HbA1c <7% (53 mmol/mol) с прием на перорални антидиабетни продукти или само с диета и физически упражнения. NB-303 включва повторна заслепена рандомизация и добавянето на по-висока доза налтрексон (налтрексонов хидрохлорид 48 mg/бупропионов хидрохлорид 360 mg) на седмица 28 при половината от кохортата участници в рамото на активно лечение, които не отговарят адекватно на лечението, и така основната крайна точка в която се сравнява промяната на теглото при 32 mg налтрексонов хидрохлорид/360 mg бупропионов хидрохлорид спрямо плацебо, е оценена на седмица 28.

От общата популация от 4 536 участници в проучванията от фаза 3 на налтрексон/бупропион, 25% са с хипертония, 33% са с нива на кръвната захар на гладно ≥ 100 mg/dl (5,6 mmol/l) на изходно ниво, 54% са с дислипидемия при включване в проучването, а 11% са с диабет тип 2.

В комбинираните проучвания от фаза 3 средната възраст е била 46 години, 83% са били жени, а 77% бели, 18% чернокожи и 5% други раси. Средна стойност на BMI на изходно ниво е 36 kg/m², а средната обиколка на талията е 110 cm. Двете съставни крайни точки са процент на промяна спрямо изходната стойност на телесното тегло и дял на участниците, които постигат $\geq 5\%$ общо понижаване на телесното тегло. Обобщените данни за средната промяна в телесното тегло отразяват Intent-to-Treat (ITT) популацията, определена като участници, които са били рандомизирани, изходно е било измерено телесното им тегло и са имали най-малко едно измерване на теглото след изходното по време на дефинираната фаза на лечение, като е извършен анализ, при който се използва последното проведено екстраполирано наблюдение (LOCF), както и анализ на завършилите. По отношение на обобщените данни за дяла на участниците, постигнали $\geq 5\%$ или $\geq 10\%$ намаление на телесното тегло е извършен анализ, при който се използва проведеното на изходно ниво екстраполирано наблюдение (BOCF) на всички рандомизирани участници. Общото придържане към лечението е сходно между изпитванията, и сходно между лекуваните групи. Степента на придържане към лечението в интегрираните проучвания фаза 3 е: 67% NB спрямо 74% плацебо в 16 седмица, 63% NB спрямо 65% плацебо в седмица 26, 55% NB срещу 55% плацебо в седмица 52.

Както се вижда в Таблица 2, в проучване NB-301 участниците са имали среден процент на намаление на телесното тегло с -5,4%, докато са получавали налтрексон/бупропион, в сравнение с -1,3% при лекуваните с плацебо участници. Намаление на теглото с най-малко 5%

спрямо изходното тегло се наблюдава по-често при участниците, лекувани с налтрексон/бупропион (31%), в сравнение с плацебо (12%) (Таблица 3). По-изразено намаляване на теглото се наблюдава в кохортата участници, които завършват 56 седмици лечение с налтрексон/бупропион (-8,1%) в сравнение с плацебо (-1,8%). Сравними резултати са наблюдавани в проучване NB-303, което е с подобен дизайн, като значимо намаление на теглото се наблюдава при участниците, лекувани с налтрексон/бупропион в сравнение с плацебо на седмица 28 (основна крайна точка), и се задържа до седмица 56 спрямо изходното ниво (Таблица 3).

Налтрексон/бупропион се оценява и в комбинация с консултация за интензивна промяна в поведението в проучване NB-302. Съответно има по-голямо средно намаление на теглото спрямо изходната стойност при лечение с налтрексон/бупропион (-8,1%) в сравнение с проучване NB-301 (-5,4%) в седмица 56, и за плацебо (-4,9%) в сравнение с проучване NB-301 (-1,3%).

Терапевтичните ефекти, наблюдавани при участници със затлъстяване и със свръхтегло, със захарен диабет тип 2 (Проучване NB-304) са малко по-слабо изразени от тези, наблюдавани в другите проучвания от фаза 3. Лечението с налтрексон/бупропион (-3,7%) е значимо ($p < 0,001$) по-ефикасно от плацебо (-1,7%) при тази популация.

Таблица 2

Средна загуба на тегло (% промяна) от изходно ниво до седмица 56 при налтрексон/бупропион (NB) в проучвания от фаза 3 NB-301, NB-302 и NB-304, и от изходно ниво до седмица 28 в проучване от фаза 3 NB-303

	Данни на 56 седмица						Данни на 28 седмица	
	NB-301		NB-302		NB-304		NB-303	
	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO
Анализ на Intent-to-Treat популацията⁺								
N	538	536	565	196	321	166	943	474
Изходна стойност (kg)	99,8	99,5	100,3	101,8	104,2	105,3	100,4	99,4
Средна стойност на LS (95% CI) % промяна спрямо изходната стойност	-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)
Анализ на завършилите⁺⁺								
N	296	290	301	106	175	100	619	319
Изходна стойност (kg)	99,8	99,2	101,2	100,4	107,0	105,1	101,2	99,0
Средна стойност на LS (95% CI) % промяна спрямо изходната стойност	-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, доверителен интервал; LS, най-малките квадрати

95% доверителен интервал, изчислен като средна стойност на $LS \pm 1,96 \times$ стандартната грешка

+ Участници, които са рандомизирани, имат измерване на телесното тегло на изходно ниво и най-малко едно измерване на телесното тегло след изходно ниво по време на дефинираната фаза на лечение. Резултатите са на базата на придвижено напред последно наблюдение (LOCF).

++ Участници, които имат измерване на телесното тегло на изходно ниво и след изходно ниво и са завършили 56 седмици (Проучвания NB-301, NB-302 и NB-304) или 28 седмици (NB-303) лечение.

* Разлика спрямо плацебо, $p < 0,001$

Проучвания NB-301, NB-302 и NB-303 са проведени при участници със затлъстяване, или свръхтегло, или затлъстяване с коморбидност. Проучване NB-302 е с по-интензивна програма за промяна на поведението, докато основната крайна точка на проучване NB-303 е на седмица 28 да се разреши повторна рандомизация на различни дози в последната част на проучването. Проучване NB-304 е проведено с участници със свръхтегло или затлъстяване и с диабет тип 2.

Дялът на участниците с $\geq 5\%$ или $\geq 10\%$ загуба на телесно тегло спрямо изходното е по-висок при налтрексон/бупропион в сравнение с плацебо във всички изпитвания фаза 3 при затлъстяване (Таблица 3).

Таблица 3

Дял (%) на участниците с намаление на телесното тегло $\geq 5\%$ и $\geq 10\%$ от изходно ниво до седмица 56 в проучвания от фаза 3 NB-301, NB-302 и NB-304 и от изходно ниво до седмица 28 в проучване от фаза 3 NB-303

	Данни на 56 седмица						Данни на 28 седмица	
	NB-301		NB-302		NB-304		NB-303	
	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO
Рандомизирана популация⁺								
N	583	581	591	202	335	170	1001	495
$\geq 5\%$ загуба на тегло	31*	12	46**	34	28*	14	42*	14
$\geq 10\%$ загуба на тегло	17*	5	30*	17	13**	5	22*	6
Завършили⁺⁺								
N	296	290	301	106	175	100	619	319
$\geq 5\%$ загуба на тегло	62	23	80	60	53	24	69	22
$\geq 10\%$ загуба на тегло	34	11	55	30	26	8	36	9

⁺ На базата на проведеното на изходно ниво екстраполирано наблюдение (BOCF).

⁺⁺ Участници, които имат изходно и след-изходно телесно тегло и завършат 56 седмици (Проучвания NB-301, NB-302 и NB-304) или 28 седмици (NB-303) лечение.

* Разлика спрямо плацебо, $p < 0,001$

** Разлика спрямо плацебо, $p < 0,01$

Проучвания NB-301, NB-302 и NB-303 са проведени при участници със затлъстяване или свръхтегло, или затлъстяване с усложнения. Проучване NB-302 е по-интензивна програма за промяна на поведението, докато предварителната крайна точка при NB-303 е на седмица 28 да се допусне повторна рандомизация за различни дози в последната част на проучването. Проучване NB-304 е проведено с участници със свръхтегло или затлъстяване и с диабет тип 2.

От участниците с наблюдавани данни на седмица 16 в четирите клинични изпитвания фаза 3, 50,8% от рандомизираните да получават налтрексон/бупропион са с намаление на изходното телесно тегло $\geq 5\%$ в сравнение с 19,3% от лекуваните с плацебо участници (отговорили към седмица 16). За една година средната загуба на тегло (при използване на LOCF методология) сред отговорилите на седмица 16, които са получавали налтрексон/бупропион е 11,3%, като 55% загубват $\geq 10\%$ телесно тегло. Освен това отговорилите на седмица 16, получавали налтрексон/бупропион, имат висока степен на задържане, като 87% завършват 1 година лечение. Границата от $\geq 5\%$ загуба на тегло на седмица 16 има 86,4% положителна прогностична стойност и 84,8% отрицателна прогностична стойност за определяне дали участник, лекуван с налтрексон/бупропион, би постигнал най-малко 5% загуба на тегло на седмица 56. При пациентите, които не постигат критерия за ранен отговор, не са установени

повече проблеми във връзка с поносимостта или безопасността в сравнение с пациентите, които имат благоприятен ранен отговор.

Ефект върху сърдечносъдовите и метаболитните параметри

Подобрения по отношение на обиколката на талията (включително участници с диабет тип 2), триглицеридите, HDL-C и съотношението LDL-C/HDL-C се наблюдават при участниците, лекувани с налтрексон/бупропион в сравнение с плацебо във всички проучвания от фаза 3 (Таблица 4). Подобрения по отношение на триглицеридите, HDL-C и съотношението LDL-C/HDL-C са наблюдавани при участниците, лекувани с налтрексон/бупропион, с диагностицирана дислипидемия на изходно ниво, независимо от лечението на дислипидемията. Промените в средните стойности на кръвното налягане са описани в точка 4.4. В допълнение, при участници, лекувани с налтрексон/бупропион, които нямат диабет тип 2, има понижение на инсулина на гладно и HOMA-IR, показател за инсулинова резистентност.

Ефекти върху гликемичния контрол при участници със затлъстяване, с диабет тип 2

След 56 седмици лечение при участници с диабет тип 2 (NB-304), налтрексон/бупропион показва подобрения по отношение на параметрите на гликемичния контрол в сравнение с плацебо (Таблица 4). По-голямо подобрение на HbA1c в сравнение с плацебо се наблюдава при първото измерване след изходно ниво (седмица 16, $p < 0,001$). Средната промяна на HbA1c спрямо изходната стойност към седмица 56 е $-0,63\%$ за участниците, лекувани с налтрексон/бупропион, в сравнение с участниците на плацебо $-0,14\%$ ($p < 0,001$). При участници с изходна стойност за HbA1c $> 8\%$ (64 mmol/mol), промените в HbA1c в крайната точка са $-1,1\%$ и $-0,5\%$ съответно за налтрексон/бупропион и плацебо. Подобрения по отношение на глюкозата на гладно, инсулина на гладно, HOMA-IR и дяла на участниците, при които се налага приложение на животоспасяващи антидиабетни лекарствени продукти, се наблюдават при участниците, лекувани с налтрексон/бупропион в сравнение с тези на плацебо.

Таблица 4

Промяна в сърдечносъдовите и метаболитните параметри от изходно ниво до седмица 56 в проучвания от фаза 3 NB-301, NB-302 и NB-304 и от изходно ниво до седмица 28 в проучване от фаза 3 NB-303

	Данни на 56 седмица						Данни на 28 седмица	
	NB-301		NB-302		NB-304		NB-303	
	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO
Цялата анализирана популация⁺								
N	471	511	482	193	265	159	825	456
Обиколка на талията, cm	-6,2*	-2,5	-10,0*	-6,8	-5,0*	-2,9	-6,2*	-2,7
Триглицериди, % на промяна	-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
съотношение LDL-C/HDL-C	-0,21*	-0,05	-0,05*	0,12	-0,15*	0,04	-0,15*	0,07
HbA1c, %	Не е приложимо.				-0,6*	-0,1	Не е приложимо.	
Глюкоза на гладно, mg/dl	-3,2*	-1,3	-2,4	-1,1	-11,9	-4,0	-2,1	-1,7
Инсулин на гладно, % на промяна	-17,1*	-4,6	-28,0*	-15,5	-13,5	-10,4	-14,1*	-0,5
НОМА-IR, % на промяна	-20,2*	-5,9	-29,9*	-16,6	-20,6	-14,7	-16,4*	-4,2

+ На базата на LOCF с придвижено напред последно наблюдение в хода на лечението.

* P-стойност <0,05 (номинални стойности) в сравнение с групата на плацебо.

Проучванията NB-301, NB-302 и NB-303 са проведени при участници със затлъстяване, или свръхтегло, или затлъстяване с усложнения. Проучването NB-302 е с по-интензивна програма за промяна на поведението, докато основната крайна точка на проучването NB-303 на седмица 28 е допускала повторна рандомизация за различни дози в последната част на проучването. Проучване NB-304 е проведено с участници със свръхтегло или затлъстяване и с диабет тип 2.

Ефект върху структурата на тялото

При подгрупа участници, структурата на тялото е определена с двойноенергийна рентгенова абсорбциометрия (DEXA) (налтрексон/бупропион = 79 участници и плацебо = 45 участници) и компютърна томография (СТ) (налтрексон/бупропион = 34 участници и плацебо = 24 участници). Оценките чрез DEXA показват, че лечението с налтрексон/бупропион се свързва с по-изразено понижение спрямо изходната стойност на общите телесни мазнини и висцералната мастна тъкан в сравнение с плацебо. Както може да се очаква, при лекуваните с налтрексон/бупропион участници има по-голямо средно повишение на процента на общата мускулна маса спрямо изходната стойност в сравнение с лекуваните с плацебо участници. Тези резултати предполагат, че по-голямата част от загубата на тегло се дължи на намаление на мастната тъкан, включително висцералната мастна тъкан.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Mysimba в една или повече подгрупи на педиатричната популация при затлъстяване (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията). Поради това налтрексон/бупропион не трябва да се използва при деца и юноши.

5.2 Фармакокинетични свойства

Резултатите от проучване с единична доза на относителната бионаличност при здрави доброволци показва, че таблетките налтрексон/бупропион са биоеквивалентни, на базата на

средното съотношение на $AUC_{0-\infty}$ и 90% доверителен интервал, на налтрексон с незабавно освобождаване (IR) или бупропион с удължено освобождаване (PR), прилагани самостоятелно.

Абсорбция:

При еднократно перорално приложение на налтрексон/бупропион таблетки при здрави доброволци, пикови концентрации на налтрексон и бупропион се достигат съответно след приблизително 2 и 3 часа. Няма разлики в бионаличността на налтрексон или бупропион, измерена чрез AUC, когато се прилагат в комбинация, в сравнение с прилагането на всеки от тях поотделно. Като се има предвид обаче удълженото освобождаване на налтрексон/бупропион, C_{max} на налтрексон е подчертано намалена в сравнение с 50 mg налтрексонов хидрохлорид IR прилаган самостоятелно (около 2-кратна разлика след корекция на дозата). C_{max} на бупропион от налтрексон/бупропион (180 mg бупропионов хидрохлорид) е еквивалентна на C_{max} на бупропион PR (150 mg бупропионов хидрохлорид), което показва, че C_{max} на бупропион постигана с налтрексон/бупропион (360 mg бупропионов хидрохлорид/ден) е сравнима с постиганата с продажания на пазара бупропион PR (300 mg бупропионов хидрохлорид/ден) прилаган самостоятелно.

Налтрексон и бупропион се абсорбират добре в стомашно-чревния тракт (>90% абсорбция), но налтрексон има значим ефект на първо преминаване, с което се намалява системната бионаличност, като само 5-6% достигат системната циркулация непроменени.

Ефект на храната:

Когато налтрексон/бупропион се дава с богата на мазнини храна, AUC и C_{max} за налтрексон нарастват съответно 2,1 пъти и 3,7 пъти, а AUC и C_{max} за бупропион нарастват съответно с 1,4 и 1,8 пъти. В стационарно състояние ефектът на храната води до повишаване на AUC и C_{max} съответно с 1,7 и 1,9 пъти за налтрексон, и 1,1 и 1,3 пъти за бупропион. Клиничният опит включва различни условия в зависимост от приема на храна и е в подкрепа на използването на таблетките налтрексон/бупропион с храна.

Разпределение:

Средният обем на разпределение в равновесно състояние на перорален налтрексон и бупропион, приложени като налтрексон/бупропион, V_{ss}/F , е съответно 5 697 литра и 880 литра. Свързването с плазмените протеини на налтрексон (21%) или бупропион (84%) не е във висока степен, което е показателно за нисък потенциал за лекарствени взаимодействия чрез изместване.

Биотрансформация и елиминиране:

След еднократно перорално приложение на налтрексон/бупропион таблетки на здрави доброволци, средният елиминационен полуживот $T_{1/2}$ е приблизително 5 часа за налтрексон и 21 часа за бупропион.

Налтрексон

Основният метаболит на налтрексон е 6-бета-налтрексол. Макар и не така мощен като налтрексон, 6-бета-налтрексол се елиминира по-бавно и така циркулира при много по-високи концентрации от налтрексон. Налтрексон и 6-бета-налтрексол не се метаболизират чрез цитохром P450 ензими и проучвания *in vitro* показват, че няма потенциал за инхибиране или индукция на важни изоензими. Налтрексон основно се метаболизира до 6-бета-налтрексол чрез дихидродиол дехидрогеназите (DD1, DD2 и DD4). Други важни метаболитни пътища са образуването на метаболитите 2-хидрокси-3-О-метил налтрексон и 2-хидрокси-3-О-метил-6-бета-налтрексол, което се счита, че е медирано от катехол-О-метил трансферази (COMT), и глюкуронирането, което се счита, че е медирано от UGT1A1 и UGT2B7.

Налтрексон и неговите метаболити се екскретират основно чрез бъбреците (37 до 60% от дозата). Получената стойност за бъбречната екскреция на налтрексон след перорално приложение, коригирана за свързване с плазмените протеини, е 89 ml/min. Ензимът, отговорен за главния път на елиминиране не е известен. Фекалната екскреция е второстепенен път на елиминиране.

Бупропион

Бупропион се метаболизира екстензивно до три активни метаболита: хидроксипропион, треохидробупропион и еритрохидробупропион. Метаболитите имат по-дълъг елиминационен полуживот от бупропион и кумулират в по висока степен. Находките *in vitro* предполагат, че CYP2B6 е основният изоензим, участващ в образуването на хидроксипропион, докато CYP1A2, 2A6, 2C9, 3A4 и 2E1 имат по-малко участие. В литературата се съобщава, че образуването на треохидробупропион се медира от 11-бета-хидроксистероид дехидрогеназа 1. Метаболитният път, отговорен за образуването на еритрохидробупропион, не е известен.

Бупропион и неговите метаболити потискат CYP2D6. Свързването на хидроксипропион с плазмените протеини е подобно на това на бупропион (84%), докато останалите два метаболита се свързват приблизително наполовина.

След перорално приложение на 200 mg ¹⁴C-бупропионов хидрохлорид при хора, 87% и 10% от радиоактивната доза се възстановява съответно в урината и фекалиите. Частта от пероралната доза бупропион, която се екскретира непроменена, е 0,5%, резултат, който съответства на екстензивния метаболизъм на бупропион.

Кумулиране:

След приложение два пъти дневно на налтрексон/бупропион, налтрексон не кумулира, докато 6-бета-налтрексол кумулира с времето. На базата на неговия полуживот, се счита, че 6-бета-налтрексол достига концентрация в стационарно състояние за приблизително 3 дни. Метаболитите на бупропион (и в по-малка степен неметаболизираният бупропион) кумулират и достигат концентрация в стационарно състояние за приблизително една седмица. Не е правено проучване за сравнение на AUC или C_{max} на налтрексон/бупропион таблетки с удължено освобождаване с бупропион PR или налтрексон IR като самостоятелни средства при многократно приложение (т.е. в условията на стационарно състояние).

Специални популации

Пол и раса: Сборният анализ на данните за налтрексон/бупропион не показва значими разлики по отношение на пол и раса във фармакокинетичните параметри на бупропион и налтрексон. В същото време обаче само чернокожи и бели са били проучвани в по-значителна степен. Не се налага корекция на дозата на базата на пол и раса.

Хора в старческа възраст: Фармакокинетиката на налтрексон/бупропион не е оценявана при популация в старческа възраст. Тъй като метаболитните продукти на налтрексон и бупропион се екскретират с урината, а при хората в старческа възраст има по-голяма вероятност за понижена бъбречната функция, трябва да се внимава при избора на доза и може да е полезно да се наблюдава бъбречната функция. Налтрексон/бупропион не се препоръчва при пациенти на възраст над 75 години.

Пушачи: Сборният анализ на данните за налтрексон/бупропион не разкрива значими разлики в плазмените концентрации на бупропион или налтрексон при пушачи в сравнение с непушачи. Ефектите на тютюнопушенето върху фармакокинетиката на бупропион са проучени при 34 здрави мъже и жени доброволци; 17 са хронични пушачи, а 17 са непушачи. След перорално приложение на единична доза от 150 mg бупропионов хидрохлорид не се наблюдава статистически значима разлика в C_{max}, полуживота, T_{max}, AUC или клирънса на бупропион или неговите активни метаболити между пушачи и непушачи.

Чернодробно увреждане: Липсват фармакокинетични данни за налтрексон/бупропион при пациенти с чернодробно увреждане. На базата на информацията от публикуваната литература и съществуващата обявена информация за отделните съставки, системната експозиция е значително по-висока за бупропион и метаболитите му (два до три пъти), и налтрексон и метаболитите му (до 10 пъти) при участници с цироза с умерено до тежко чернодробно

увреждане. Налтрексон/бупропион е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане и не се препоръчва при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане.

Бъбречно увреждане: Проведено е фармакокинетично проучване на налтрексон/бупропион с единична доза при участници с леко, умерено и тежко бъбречно увреждане в сравнение с участници с нормална бъбречна функция. Резултатите от това проучване показват, че площта под кривата концентрация-време за налтрексон и метаболити в плазмата и бупропион и метаболити в плазмата се увеличава по-малко от два пъти при пациенти с умерено и тежко бъбречно увреждане, а при пациенти с леко бъбречно увреждане се наблюдават по-малки увеличения. Въз основа на тези резултати не се препоръчва корекция на дозата при пациенти с леко бъбречно увреждане. При пациенти с умерено или тежко бъбречно увреждане максималната препоръчителна дневна доза налтрексон/бупропион трябва да бъде намалена (вж. точка 4.2). Налтрексон/бупропион е противопоказан при терминална бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.3).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Ефектите от комбинираното приложение на бупропион и налтрексон не са проучвани при животни.

Неклиничните данни за отделните съставки не показват особен риск за хората на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност и карциногенен потенциал. Всички ефекти при неклиничните проучвания са наблюдавани само при експозиции, значително надвишаващи максималната експозиция при хора, което показва малко значение за клиничната употреба. Има обаче данни за хепатотоксичност при повишаване на дозата, тъй като е установено обратимо повишение на чернодробните ензими при хора с терапевтични и по-високи дози (вж. точки 4.4 и 4.8). Чернодробни промени се наблюдават при проучвания с животни с бупропион, но те отразяват действието на индуктор на чернодробни ензими. В препоръчителните дози при хора бупропион не индуцира собствения си метаболизъм. Това предполага, че чернодробните находки при лабораторни животни имат само ограничено значение за оценяването на бупропион и оценката на риска.

Репродуктивна токсичност:

Налтрексон (100 mg/kg/ден, приблизително 30 пъти дозата на налтрексон в налтрексон/бупропион на база mg/m²) причинява значително повишение на честотата на псевдобременност при плъхове. Наблюдава се и понижаване на честотата на бременност при чифтосани женски плъхове. При това дозово ниво няма ефект върху фертилитета при мъжките плъхове. Значението на тези наблюдения за фертилитета при хора не е известно.

Доказано е, че налтрексон има ембриоциден ефект при плъхове при доза 100 mg/kg/ден налтрексон (30 пъти дозата в налтрексон/бупропион) преди и по време на гестационния период, а при зайци, третирани с 60 mg/kg/ден налтрексон (36 пъти дозата в налтрексон/бупропион) през периода на органогенезата.

Проучване по отношение на фертилитета с бупропион при плъхове с дози до 300 mg/kg/ден, или 8 пъти дозата на бупропион в налтрексон/бупропион, не разкрива доказателства за нарушен фертилитет.

Генотоксичност:

Налтрексон показва отрицателен резултат при следните *in vitro* тестове за генотоксичност: бактериален тест за обратни мутации (Ames тест), тест за наследствена транслокация, тест за обмен на сестрински хроматиди в СНО клетки и тест за генни мутации при миши лимфом. Налтрексон показва отрицателен резултат и при *in vivo* микронуклеарен тест при мишки. За разлика от това налтрексон показва положителен резултат при следните тестове: тест за честота на рецесивни летални мутации при дрозофили, неспецифично ДНК увреждане при тестове за

възстановяване с *E. coli* и WI-38 клетки, и анализ на урина за метилирани хистидинови остатъци. Клиничното значение на тези двусмислени находки не е известно.

Данните за генотоксичност показват, че бупропион е слаб мутаген при бактерии, но не и мутаген при бозайници, поради което не може да се счита за генотоксично средство при хора. Проучванията при мишки и плъхове потвърждават липсата на карциногенност при тези видове.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Цистеинов хидрохлорид
Целулоза, микрокристална
Хидроксипропилцелулоза
Магнезиев стеарат
Лактоза, безводна
Лактоза монохидрат
Кросповидон тип А
Индиго кармин алуминиев лак (E132)
Хипромелоза
Динатриев едетат
Силициев диоксид, колоиден

Филмово покритие:

Поливинилов алкохол
Титанов диоксид (E171)
Макрогол 3350
Талк
Индиго кармин алуминиев лак (E132)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

30 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистери от PVC/PCTFE/PVC/алуминий
Видове опаковки: 28, 112 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/988/001-002

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 26 март 2015 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подаде първия периодичен актуализиран доклад за безопасност за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба. Впоследствие притежателят на разрешението за употреба трябва да подава периодични актуализирани доклади за безопасност за този продукт съгласно изискванията, посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПУР трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

ПУР трябва да гарантира, че във всяка държава членка, където се продава Mysimba, всички медицински специалисти, които се очаква да предписват Mysimba, ще получат наръчник за предписващия лекар. Преди пускането на пазара на Mysimba във всяка държава-членка, притежателят на разрешението за употреба (ПУР) трябва да съгласува съдържанието и формата на наръчника за предписващия лекар с местните компетентни власти.

Наръчникът за предписващия лекар трябва да съдържа следните ключови елементи:

- напомняне за показанията и необходимостта от прекратяване на лечението, ако има съображения за безопасността и поносимостта на продължаващото лечение, или ако след 16 седмици пациентите са загубили по-малко от 5% от началното си телесно тегло;
 - напомняне за противопоказанията, предупрежденията и предпазните мерки, както и характеристиките на пациентите, които ги излагат на по-висок риск от нежелани лекарствени реакции на Mysimba, за да се гарантира подходящия избор на пациенти.
- **Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба**

В определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
<i>Постмаркетингово проучване на безопасността:</i> ПРУ трябва да проведе и подаде резултатите от многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване фаза 4 за оценка на ефекта на налтрексон с удължено освобождаване (ER) /бупропион ER върху появата на големи сърдечносъдови нежелани събития (MACE) при пациенти със свръхтегло и затлъстяване. Проучването ще бъде периодично мониторирано от Комитет за наблюдение на данните (DMC). Протоколът на проучването, включително ключовите аспекти от правилника за работа на DMC, трябва да бъдат съгласувани преди началото на проучването.	Подаване на краен доклад от проучването до 31 март 2022 г. Подаване на протокола до 31 март 2015 г.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Mysimba 8 mg/90 mg таблетки с удължено освобождаване
налтрексонов хидрохлорид/бупропионов хидрохлорид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 8 mg налтрексонов хидрохлорид, еквивалентни на 7,2 mg налтрексон, и 90 mg бупропионов хидрохлорид, еквивалентни на 78 mg бупропион.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

112 таблетки с удължено освобождаване
28 таблетки с удължено освобождаване

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение.
Не чупете, не дъвчете и не разтрошавайте.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

mysimba
8 mg/90 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Мусимба 8 mg/90 mg таблетки с удължено освобождаване
налтрексонов хидрохлорид/бупропионов хидрохлорид

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Orexigen

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Mysimba 8 mg/90 mg таблетки с удължено освобождаване налтрексонов хидрохлорид/бупропионов хидрохлорид (naltrexone hydrochloride/bupropion hydrochloride)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Mysimba и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Mysimba
3. Как да приемате Mysimba
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Mysimba
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Mysimba и за какво се използва

Mysimba съдържа 2 активни вещества: налтрексонов хидрохлорид и бупропионов хидрохлорид, и се използва при възрастни със затлъстяване или свръхтегло за контрол на теглото, заедно с нискокалорийна диета и физически упражнения. Това лекарство действа върху зони от мозъка, участващи в контрола на приема на храна и разхода на енергия.

Затлъстяването при възрастни над 18 години се определя като индекс на телесната маса по-голям или равен на 30, а свръхтеглото при възрастни над 18 години се определя като индекс на телесната маса по-голям или равен на 27 и по-малък от 30. Индексът на телесната маса се изчислява като измереното телесно тегло (kg) се раздели на измерения ръст на квадрат (m²).

Mysimba е разрешен за употреба при пациенти с начален индекс на телесната маса не по-малък от 30; може също да се дава на хора с индекс на телесна маса между 27 и 30, ако те имат други свързани с теглото състояния, като контролирано високо кръвно налягане (хипертония), диабет тип 2 или високи нива на липидите (мазнините) в кръвта.

Приложението на Mysimba може да бъде спряно от Вашия лекар след 16 седмици, ако не сте намалили с поне 5 процента начално си телесно тегло. Вашият лекар може да препоръча спиране на лечението, ако има съображения във връзка с повишаване на кръвното налягане и други съображения с безопасността и поносимостта на това лекарство.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Mysimba

Не приемайте Mysimba:

- ако сте алергични към налтрексон, към бупропион или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6);
- ако имате високо кръвно налягане (хипертония), което не се контролира с лекарствен продукт;
- ако имате заболяване, което причинява припадъци (гърчове), или имате анамнеза за припадъци;
- ако имате тумор на мозъка;
- ако обикновено пиете много и току-що сте спрели да употребявате алкохол, или Ви предстои да спрете, докато приемате Mysimba;
- ако наскоро сте спрели да приемате успокоителни или лекарства за лечение на тревожност (особено бензодиазепини), или ще спрете да ги приемате, докато приемате Mysimba;
- ако имате биполярно разстройство (резки промени в настроението);
- ако използвате други лекарства, които съдържат бупропион или налтрексон;
- ако имате хранително разстройство или сте имали такова в миналото (например булимия или анорексия нервоза);
- ако сте зависими от опиоиди или опиоидни агонисти (например метадон) или сте в остра абстиненция;
- ако приемате лекарства за лечение на депресия или болестта на Паркинсон, наречени моноаминоксидазни инхибитори (MAO инхибитори) или сте ги приемали през последните 14 дни;
- ако имате тежко чернодробно заболяване;
- ако имате бъбречно заболяване в краен стадий.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Mysimba.

Това е важно, тъй като при някои състояния е по-вероятно да получите нежелани лекарствени реакции (вижте също точка 4).

Ако се чувствате **потиснат, мислите за самоубийство, имате анамнеза за опит за самоубийство или други психични проблеми**, трябва да уведомите Вашия лекар преди да приемете това лекарство.

Припадъци (гърчове)

Доказано е, че Mysimba причинява припадъци (гърчове) при до 1 на 1 000 пациенти (вижте също точка 4). Трябва да уведомите Вашия лекар преди да приемете това лекарство:

- ако сте имали сериозно нараняване на главата или травма на главата;
- ако редовно пиете алкохол (вижте „Mysimba с алкохол“);
- ако редовно използвате лекарства, за да спите добре (седативи);
- ако сте зависими или сте пристрастени към кокаин или други стимулиращи продукти;
- ако имате диабет, за който използвате инсулин или перорални лекарства, които могат да намалят нивото на кръвната захар (хипогликемия); или
- ако приемате лекарства, които биха могли да повишат риска от припадъци (вижте „Други лекарства и Mysimba“).

Ако получите припадък (гърч), трябва да спрете приема на Mysimba и незабавно да се консултирате с Вашия лекар.

Трябва незабавно да спрете приема на Mysimba и да се консултирате с Вашия лекар, ако имате някакви симптоми на **алергична реакция**, като подуване на гърлото, езика, устните или лицето, затруднено преглъщане или дишане, замаяване, висока температура, обрив, болка в ставите или в мускулите, сърбеж или уртикария, след приема на това лекарство (вижте също точка 4).

Трябва да уведомите Вашия лекар, особено ако:

- имате **високо кръвно налягане** преди да приемате Mysimba, тъй като то може да се влоши. Кръвното налягане и пулсът Ви ще бъдат измерени преди да започнете да приемате Mysimba и докато го приемате. Ако Вашето кръвно налягане или пулс се повиши значително, може да се наложи да спрете приема на Mysimba.
- имате неконтролирано **заболяване на коронарните артерии** (сърдечно заболяване, причинено от нарушено кръвообращение в кръвоносните съдове на сърцето) със симптоми като стенокардия (характеризираща се с гръдна болка) или скорошен сърдечен инфаркт.
- имате или сте имали заболяване, засягащо кръвообращението в мозъка (**мозъчно-съдово заболяване**).
- имате някакви **чернодробни проблеми** преди да започнете приема на Mysimba.
- имате някакви **бъбречни проблеми** преди да започнете приема на Mysimba.
- имате анамнеза за **мания** (чувство на въодушевление или превъзбуда, което причинява необичайно поведение).

Пациенти в старческа възраст

Необходимо е повишено внимание при употреба на Mysimba, ако сте на възраст 65 и повече години. Mysimba не се препоръчва при пациенти над 75 години.

Деца и юноши

Не са провеждани проучвания при деца и юноши на възраст под 18 години. Поради това Mysimba не трябва да се използва при деца и юноши под 18 години.

Други лекарства и Mysimba

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Не приемайте Mysimba с:

- **моноаминооксидазни инхибитори** (лекарства за лечение на депресия или болест на Паркинсон) като фенелзин, селегилин или разагилин. Трябва да спрете да приемате тези лекарства най-малко 14 дни преди да започнете да приемате Mysimba (вижте „Не приемайте Mysimba“).
- **Опиоиди и лекарства, съдържащи опиоиди**, например за лечение на кашлица и простуда (като смеси, съдържащи декстрометорфан или кодеин), опиоидна зависимост (като метадон), болка (например морфин и кодеин), диария (например перегорик). Трябва да спрете приема на опиоидните лекарства най-малко 7-10 дни преди да започнете приема на Mysimba. Вашият лекар може да направи изследване на кръвта, за да се увери, че организъмът Ви се е очистил от тези лекарства, преди да започне лечението. Налтрексон блокира ефекта на опиоидите; ако приемете по-висока доза опиоиди, за да преодолеете тези ефекти на налтрексон, можете да развиете остро опиоидно отравяне, което може да бъде животозастрашаващо. След като спрете лечението с Mysimba може да сте по-чувствителни на ниски дози опиоиди (вижте „Не приемайте Mysimba“).

Уведомете Вашия лекар, ако приемате някои от следните лекарства, тъй като Вашия лекар ще Ви наблюдава стриктно за нежелани лекарствени реакции:

- Лекарства, които биха могли, приемани самостоятелно или в комбинация с налтрексон/бупропион, да повишат **риска от припадъци**, като:
 - лекарства за депресия и други психически проблеми;
 - стероиди (с изключение на капки, кремове или лосиони за очни и кожни заболявания, или инхалатори за дихателни нарушения като астма);
 - лекарства, използвани за превенция на малария;
 - хинолони (антибиотици като ципрофлоксацин за лечение на инфекции);
 - трамадол (болкоуспокояващо от класа на опиоидите);
 - теофилин (използван за лечение на астма);

- антихистамини (лекарства за лечение на сенна хрема, сърбеж и други алергични реакции), които причиняват сънливост (като хлорфенамин); лекарства за понижаване на нивата на кръвната захар (като инсулин, сулфонилурейни производни като глибурид или глибенкламид и меглитиниди като натеглинид или репаглинид);
- лекарства за по-добър сън (седативи като диазепам).
- Лекарства за лечение на **депресия** (като дезипирамин, венлафаксин, имипрамин, пароксетин, циталопрам) или други психични проблеми (като рисперидон, халоперидол, тиоридазин);
- Някои лекарства, използвани за лечение **на високо кръвно налягане** (бета блокери като метопролол и клонидин, централно действащо антихипертензивно средство);
- Някои лекарства, използвани за лечение на **неравномерен сърдечен ритъм** (като пропafenон, флекаинид);
- Някои лекарства, използвани за лечение на **рак** (като циклофосфамид, ифосфамид, тамоксифен);
- Някои лекарства за болестта на **Паркинсон** (като леводопа, амантадин или орфенадрин);
- Тиклопидин или клопидогрел, използвани основно за лечение на **сърдечно заболяване или инсулт**;
- Лекарства, използвани за лечение на **ХИВ инфекция и СПИН**, като ефавиренц и ритонавир;
- Лекарства, използвани за лечение на **епилепсия**, като валпроат, карбамазепин, фенитоин или фенобарбитал.

Вашият лекар ще Ви наблюдава стриктно за нежелани лекарствени реакции като може да се наложи да коригира дозата на другите лекарства или Mysimba.

Mysimba и алкохол

Прекомерната употреба на алкохол, докато се лекувате с Mysimba, може да повиши риска от припадъци (гърчове), случаи на психично разстройство или да намали поносимостта към алкохол. Вашият лекар може да Ви предложи да не пиете алкохол докато приемате Mysimba, или да се опитате да пиете колкото е възможно по-малко. Ако сега пиете много, не спирайте внезапно, тъй като може да се появи риск от припадък.

Бременност и кърмене

Mysimba не трябва да се използва по време на бременност или кърмене.

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Mysimba може да причини замаяване, което да отслаби способността Ви да се концентрирате или да реагирате.

Ако усетите замаяване, не шофирайте и не работете с машини.

Mysimba съдържа лактоза (вид захар)

Ако знаете, че имате непоносимост към някои захари, консултирайте се с Вашия лекар преди да приемете това лекарство.

3. Как да приемате Mysimba

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Началната доза обикновено е една таблетка (8 mg налтрексонов хидрохлорид/90 mg бупропионов хидрохлорид) един път дневно сутрин. Дозата постепенно се адаптира по следния начин:

- **Седмица 1:** Една таблетка един път дневно сутрин
- **Седмица 2:** Една таблетка два пъти дневно, една сутрин и една вечер
- **Седмица 3:** Три таблетки всеки ден, две сутрин и една вечер
- **Седмица 4 и след това:** Две таблетки два пъти дневно, две сутрин и две вечер

Максималната препоръчителна дневна доза Mysimba е две таблетки два пъти дневно. След 16 седмици и всяка година след започване на лечението, Вашият лекар ще преценява дали трябва да продължавате да приемате Mysimba.

Ако имате проблеми с **черния дроб** или **бъбреците**, или ако сте на възраст **над 65 години** и в зависимост от тежестта на Вашите проблеми, Вашият лекар може да реши дали това лекарство е подходящо за Вас или да Ви препоръча да приемате различна доза и да Ви наблюдава още по-стриктно за нежелани лекарствени реакции. Вашият лекар може да направи кръвни изследвания преди започване на лечението с Mysimba, ако имате висока кръвна захар (диабет) или сте на възраст над 65 години, за да може да реши дали е уместно да приемате това лекарство или дали се налага да приемате различна доза.

Това лекарство е за перорално приложение. Погълтайте таблетките цели. Не ги чупете, не ги дъвчете и не ги разтрошавайте. За предпочитане е таблетките да се приемат с храна.

Ако сте приели повече от необходимата доза Mysimba

Ако приемете прекалено много таблетки, може да има по-голяма вероятност да получите припадък или други нежелани лекарствени реакции, подобни на описаните в точка 4 по-долу. **Не отлагайте**, незабавно се обадете на Вашия лекар или на най-близкия център за спешна помощ.

Ако сте пропуснали да приемете Mysimba

Прескочете пропуснатата доза и вземете следващата доза в обичайното за това време. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на Mysimba

Може да се наложи да приемате Mysimba най-малко 16 седмици, за да получите пълен ефект. **Не спирайте приема на Mysimba без да се консултирате с Вашия лекар.**

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции

Незабавно уведомете Вашия лекар, ако забележите някоя от следните сериозни нежелани реакции:

- Припадъци (гърчове):

Редки - може да засегнат до 1 на 1 000 души, които приемат Mysimba, с риск да получат припадък.

Симптомите на припадък включват гърчове и обикновено загуба на съзнание. Някой, който е имал припадък, може след това да бъде объркан и да не помни какво се е случило. По-вероятно е да получите припадък, ако приемете прекалено много от лекарството, ако приемате някакво друго лекарство или ако при Вас има по-висок от обичайния риск от припадък (вижте точка 2).

Другите нежелани лекарствени реакции са:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- Гадене, повръщане
- Болка в корема
- Запек
- Главоболие
- Безсъние (не приемайте Mysinba непосредствено преди лягане)
- Тревожност, възбуда
- Ставни и мускулни болки

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 от 10 души):

- Нисък брой на определени бели кръвни клетки (намален брой лимфоцити)
- Замайване, усещане за замайване или световъртеж (вертиго)
- Треперене (тремор)
- Повишена енергия, раздразнителност
- Усещане за потиснатост, промяна в настроението
- Втрисане, висока температура
- Намален апетит, диария
- Промяна във вкуса (дисгеузия), сухота в устата, зъбобол
- Затруднена концентрация
- Умора (изтощение), сънливост или липса на енергия (летаргия)
- Звънящ шум в ушите (тинитус)
- Ускорен или неравномерен сърдечен ритъм
- Горещи вълни
- Сълзене на очите
- Болка в горната част на корема
- Забавена еякулация
- Болка в гърдите, промяна в електрокардиограмата (запис на електрическата активност на сърцето)
- Прекомерно изпотяване (хиперхидроза)
- Уртикария, обрив, сърбеж (пруритус)
- Косопад (алопеция)

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души):

- Херпес на устата
- Сърбеж, мехури, напукване и белене на кожата между пръстите на краката (крак на атлет или тинеа педис)
- Подути жлези по шията, подмишниците и слабините (лимфаденопатия)
- Прекомерна загуба на вода (дехидратация)
- Загуба на апетит (анорексия)
- Повишен апетит, повишаване на теглото
- Ярки сънища, кошмари
- Зачервяване на лицето
- Нервност, отделяне от реалността, напрежение, възбуда, промени на настроението, халюцинации, обърканост, тежка подозрителност (параноя), дезориентация
- Загуба на сексуално желание
- Треперене на главата или на крайник, което се засилва при опит за извършване на определено действие (интенционен тремор)
- Нарушено равновесие
- Загуба на паметта (амнезия), психично нарушение
- Състояние преди припадък (пресинкоп)
- Болест на пътуването
- Болка или дискомфорт в ушите
- Зрителни нарушения, замъглено зрение, очно дразнене, болка или подуване, повишена чувствителност към светлина (фотофобия)
- Дискомфорт в носа, запушване на носа, хрема, кихане, нарушение на синусите

- Възпалено гърло, повишено отделяне на храчки, затруднено дишане, нарушение на гласа, кашлица, прозяване
- Променливо или повишено кръвно налягане (понякога тежко)
- Болка в долната част на корема
- Оригване
- Подуване на устните
- Отделяне на прясна кръв през ануса, обикновено във или със изпражненията (хематохезия)
- Изсипване (херния)
- Отделяне на газове (флатуленция), хемороиди, язва, зъбен кариес
- Възпаление на жлъчния мехур (холецистит)
- Проблем с гръбначния стълб, при който част от поддържащия диск между два прешлена излиза навън (интервертебрална дискова протрузия)
- Болка в челюстта и слабините
- Нарушение, характеризиращо се с внезапни позиви за уриниране, променена честота на уриниране, болезнено уриниране
- Нередовен менструален цикъл, вагинално кървене, сухота на вулвата и вагината при жените
- Затруднено получаване и поддържане на ерекция
- Безсилие, слабост (астения)
- Жажда, усещане за горещина
- Студени крайници (длани, ходила)
- Повишени нива на креатинин в кръвта (показателно за загуба на бъбречна функция)
- Повишени нива на чернодробни ензими и билирубин, чернодробни нарушения, хепатит
- Намален хематокрит (показателно за намален обем на червените кръвни клетки)
- Акне, мазна кожа

Редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 1 000 души):

- Необичайно кървене или кръвонасядане под кожата
- Промени в нивата на кръвната захар
- Раздразнителност или враждебност
- Мисли за самоубийство, опити за самоубийство, усещане, че се наблюдавате отстрани или усещане за нереалност на околната среда (деперсонализация)
- скованост на мускулите, неконтролирани движения, проблеми с ходенето или координацията
- Увреждане на паметта
- Загуба на съзнание
- Мравучкане или изтръпване на дланите или ходилата
- Разширяване на кръвоносните съдове, ниско кръвно налягане при изправяне от седнало или легнало положение (постурална хипотония)
- Пожълтяване на кожата или бялото на очите (жълтеница)
- Еритема мултиформе (тежко кожно заболяване, което може да засегне устата и други части на тялото, с червени, често сърбящи петна, започващи от крайниците), синдром на Стивънс-Джонсън (рядко кожно заболяване с тежки мехури и кървене в устните, очите, устата, носа и гениталиите)
- Влошаване на псориазис (плътни петна зачервена кожа)
- Мускулни спазми
- Задръжка на урина

Много редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 000 души):

- Оток на клепачите, лицето, устните, езика или гърлото, което може да причини големи затруднения при дишане (ангиоедем), внезапна животозастрашаваща алергична реакция (анафилактичен шок)
- Изопачено възприемане на действителността (делузии), агресия
- Неестествен мускулен разпад, което може да доведе до бъбречни проблеми (рабдомиолиза)

Нежелани лекарствени реакции с **неизвестна честота** (от наличните данни не може да бъде направена оценка):

- Психоза
- Дискомфорт в корема
- Лошо храносмилане

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Mysimba

Съхранявайте това лекарство на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да не се съхранява над 30°C.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Mysimba

- **Активните вещества са:** налтрексонов хидрохлорид и бупропионов хидрохлорид. Всяка таблетка съдържа 8 mg налтрексонов хидрохлорид, еквивалентен на 7,2 mg налтрексон, и 90 mg бупропионов хидрохлорид, еквивалентен на 78 mg бупропион.
- **Другите съставки (помощни вещества) са:**
Ядро на таблетката: микрокристална целулоза, хидроксипропилцелулоза, безводна лактоза, лактоза монохидрат (вижте точка 2 „Mysimba съдържа лактоза“), цистеинов хидрохлорид, кросповидон, магнезиев стеарат, хипромелоза, динатриев едетат, колоиден силициев диоксид и индиго кармин алуминиев лак (E132). **Филмово покритие:** поливинилов алкохол, титанов диоксид (E171), макрогол 3350, талк и индиго кармин алуминиев лак (E132).

Как изглежда Mysimba и какво съдържа опаковката

Mysimba таблетки с удължено освобождаване са сини, двойноизпъкнали, кръгли таблетки с вдлъбнато релефно означение „NB-890“ от едната страна. Mysimba се предлага в опаковки, съдържащи 28, 112 таблетки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

Belgique/België/Belgien

Orexigen Therapeutics Ireland Limited
Tel. 0800-795-10

България

PharmaSwiss EOOD
Тел.: 00 800 21 00 173

Česká republika

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

Danmark

Navamedic AB
Tel. 8025-3432

Deutschland

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Tel. 0800-183-2002

Eesti

PharmaSwiss Eesti OÜ
Tel: 800 0100703

Ελλάδα

PharmaSwiss Hellas A.E.
Τηλ: 008001 612 2030 465

España

Laboratorios Farmacéuticos ROVI, S.A.
Tel.: 90 0808093

France

Orexigen Therapeutics Ireland Limited
Tel. 0800-917765

Hrvatska

PharmaSwiss d.o.o.
Tel: 0 800 666 437

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

Lietuva

UAB „PharmaSwiss“
Tel. 880 033 407

Luxembourg/Luxemburg

Orexigen Therapeutics Ireland Limited
Tel. 800-2-3603

Magyarország

Valeant Pharma Magyarország Kft.
Tel: 06 8 010 9471

Malta

Orexigen Therapeutics Ireland Limited
Tel. +44 1223771222

Nederland

Orexigen Therapeutics Ireland Limited
Tel. 0-800-022-8673

Norge

Navamedic AB
Tel. 800-69-888

Österreich

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Tel. 0800-298403

Polska

Valeant Pharma Poland sp. z o.o.
Tel.: 00 800 112 47 68

Portugal

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

România

Valeant Pharma SRL
Tel: 0 800 896 562

Slovenija

PharmaSwiss d.o.o.
Tel: 0800 81 944

Slovenská republika

Valeant 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

Orexigen Therapeutics Ireland Limited
Tel. 0800-051-6402

Liechtenstein

Orexigen Therapeutics Ireland Limited

Tel. +49 89121409178

Дата на последно преразглеждане на листовката {месец ГГГГ}.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.