

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Mysimba 8 mg/90 mg pailginto atpalaidavimo tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje tabletėje yra 8 mg naltreksono hidrochlorido, atitinkančio 7,2 mg naltreksono, ir 90 mg bupropiono hidrochlorido, atitinkančio 78 mg bupropiono.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas:

Kiekvienoje pailginto atpalaidavimo tabletėje yra 73,2 mg laktozės (žr. 4.4 skyrių).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Pailginto atpalaidavimo tabletė.

Mėlyna, abipus išgaubta, apvali 12,0-12,2 mm skersmens tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „NB-890“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Mysimba, kaip papildoma priemonė taikant sumažinto kaloringumo dietą ir padidintą fizinį aktyvumą, skiriamas svoriui sureguliuoti suaugusiems pacientams (≥ 18 metų), kurių pradinis kūno masės indeksas (KMI) yra

- $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (nutukusiems) arba
- nuo $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ iki $< 30 \text{ kg/m}^2$ (turintiems antsvorio), esant vienai ar daugiau su svoriu susijusių gretutinių ligų (pvz., 2 tipo cukriniam diabetui, dislipidemijai arba kontroliuojamai arterinei hipertenzijai).

Gydymas Mysimba po 16 savaičių turi būti nutrauktas, jei pacientai neprarado bent 5 % savo pradinio kūno svorio (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Suaugusieji

Pradedant gydymą, 4 savaičių laikotarpiu reikia didinti dozę, kaip nurodyta toliau:

- 1 savaitė: viena tabletė ryte.
- 2 savaitė: viena tabletė ryte ir viena tabletė vakare.
- 3 savaitė: dvi tabletės ryte ir viena tabletė vakare.
- 4 savaitė ir vėliau: dvi tabletės ryte ir dvi tabletės vakare.

Didžiausia rekomenduojama Mysimba paros dozė yra po dvi tabletes du kartus per parą, iš viso suvartojant 32 mg naltreksono hidrochlorido ir 360 mg bupropiono hidrochlorido.

Poreikį tęsti gydymą reikia įvertinti praėjus 16 savaičių nuo gydymo pradžios (žr. 4.1 skyrių) ir vėliau kartotinai vertinti kiekvienais metais.

Praleidus dozę, pacientams negalima vartoti papildomos dozės, bet reikia toliau vartoti paskirtą dozę įprastu metu.

Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams (vyresniems kaip 65 metų)

Vyresniems kaip 65 metų pacientams naltreksono ir bupropiono derinį reikia vartoti atsargiai, o vyresniems kaip 75 metų pacientams jis nerekomenduojamas (žr. 4.4, 4.8 ir 5.2 skyrius).

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Pacientams, kuriems yra galutinės stadijos inkstų nepakankamumas, naltreksono ir bupropiono derinio vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių). Pacientams, kuriems yra vidutinis arba sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, didžiausia rekomenduojama naltreksono ir bupropiono paros dozė yra dvi tabletės (viena tabletė ryte ir viena tabletė vakare) (žr. 4.4, 4.8 ir 5.2 skyrius). Pacientams, kuriems yra lengvas inkstų funkcijos sutrikimas, dozės mažinti nereikia. Asmenims, kuriems yra padidėjusi inkstų funkcijos sutrikimo rizika, ypač cukriniu diabetu sergantiems pacientams arba senyviems asmenims, prieš pradėdant gydymą naltreksono ir bupropiono deriniu, reikia įvertinti apskaičiuotą glomerulų filtracijos greitį (aGFG).

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, naltreksono ir bupropiono derinio vartoti draudžiama (žr. 4.3, 4.4 ir 5.2 skyrius). Pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, naltreksono ir bupropiono derinys yra nerekomenduojamas.

Vaikų populiacija

Naltreksono ir bupropiono derinio saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 18 metų vaikams ir paaugliams dar neištirtas. Taigi jaunesniems kaip 18 metų vaikams ir paaugliams naltreksono ir bupropiono derinio vartoti negalima.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną. Tabletes reikia nuryti nepažeistas su nedideliu kiekiu vandens. Geriausia tabletes vartoti valgio metu (žr. 5.2 skyrių). Tablečių negalima smulkinti, kramtyti ar traiškyti.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai (-osioms) arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Pacientai, sergantys nekontroliuojama arterine hipertenzija (žr. 4.4 skyrių).
- Pacientai, kuriems yra traukulius sukiantis sutrikimas arba yra buvę traukulių (žr. 4.4 skyrių).
- Pacientai, kuriems yra nustatytas centrinės nervų sistemos navikas.
- Pacientai, patiriantys ūminę alkoholio arba benzodiazepinų abstinencijos būklę.
- Pacientai, kuriems yra buvęs bipolinis sutrikimas.
- Pacientai, tuo pačiu metu gydomi bet kuriais bupropiono arba naltreksono turinčiais vaistiniais preparatais.
- Pacientai, kuriems yra arba anksčiau buvo diagnozuota bulimija arba nervinė anoreksija.
- Pacientai, dabartiniu metu priklausomi nuo nuolatinio opioidų (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius) arba opioidinių receptorių agonistų (pvz., metadono) vartojimo, arba pacientai, patiriantys ūminę opiatų abstinencijos būklę.
- Pacientai, kuriems tuo pačiu metu skiriama monoaminooksidazės inhibitorių (MAOI). Nuo MAOI vartojimo nutraukimo iki gydymo naltreksono ir bupropiono deriniu pradžios turi praėti mažiausiai 14 parų (žr. 4.5 skyrių).

- Pacientai, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).
- Pacientai, kuriems yra galutinės stadijos inkstų nepakankamumas (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Reikia periodiškai vertinti naltreksono ir bupropiono derinio saugumą ir toleravimą.

Gydymą naltreksono ir bupropiono deriniu reikia nutraukti, jei nerimaujama dėl taikomo gydymo saugumo bei toleravimo, įskaitant susirūpinimą dėl padidėjusio kraujospūdžio (žr. 4.1 skyrių).

Savižudybė ir savižudiškas elgesys

Naltreksono ir bupropiono derinio sudėtyje yra bupropiono. Kai kuriose šalyse bupropionas skiriamas depresijai gydyti. Placebu kontroliuojamų antidepresantų klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo psichikos sutrikimų turintys suaugę tiriamieji, metaanalizė parodė padidėjusią antidepresantus vartojusių tiriamųjų savižudiško elgesio riziką jaunesniems negu 25 metų tiriamiesiems, palyginti su placebo vartojusiais tiriamaisiais.

Nors iki 56 savaičių trukmės placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų, kuriais buvo vertinamas suaugusių tiriamųjų nutukimo gydymas naltreksono ir bupropiono deriniu, metu nebuvo pranešta apie savižudybes ar bandymus nusizudyti, po patekimo į rinką buvo gauta pranešimų apie naltreksono ir bupropiono deriniu gydytų įvairaus amžiaus tiriamųjų polinkio į savižudybę reiškinius (įskaitant mintis apie savižudybę).

Gydant naltreksono ir bupropiono deriniu, ypač ankstyvuojų gydymo laikotarpiu ir po dozės pakeitimų, reikia atidžiai stebėti pacientus, ypač tuos, kuriems yra didelė rizika. Pacientai (ir pacientų globėjai) turi būti įspėti apie būtinybę stebėti būklę dėl bet kokio klinikinio pablogėjimo, savižudiško elgesio ar minčių bei neįprastų elgesio pokyčių ir nedelsiant kreiptis į medicinos pagalbos, jei atsirastų šių simptomų.

Traukuliai

Bupropionas yra susijęs su nuo dozės priklausoma traukulių rizika: 300 mg pailginto atpalaidavimo (SR) bupropiono lemia maždaug 0,1% traukulių dažnį. Pavartojus vienkartinę 180 mg bupropiono dozę naltreksono ir bupropiono derinio tablečių pavidalu, bupropiono ir jo metabolitų koncentracijos kraujo plazmoje yra panašios į koncentracijas, nustatomas pavartojus vienkartinę 150 mg bupropiono SR dozę; tačiau nėra atlikta tyrimų, kuriais būtų nustatytos bupropiono ir jo metabolitų koncentracijos po kartotinio naltreksono ir bupropiono derinio tablečių vartojimo, palyginti su bupropiono SR tabletėmis. Kadangi nėra žinoma, ar traukulių rizika vartojant bupropioną susijusi su bupropionu, ar su jo metabolitu, ir nėra duomenų, įrodančių koncentracijų kraujo plazmoje palyginamumą vartojant kartotines dozes, lieka neaišku, ar kartotinės naltreksono ir bupropiono derinio dozės gali būti susijusios su panašiu traukulių dažniu kaip ir 300 mg bupropiono SR. Klinikinių tyrimų metu naltreksono ir bupropiono derinį vartojusiems tiriamiesiems nustatytas maždaug 0,06% (2 iš 3239 tiriamųjų) traukulių dažnis, palyginti su 0,0% (0 iš 1515 tiriamųjų) vartojusių placebo. Šis traukulių dažnis, kaip ir didelio širdies ir kraujagyslių būklių baigčių tyrimo (ŠKBBT) metu naltreksono ir bupropiono derinį vartojusių tiriamųjų grupėje nustatytas traukulių dažnis, nebuvo didesnis negu traukulių dažnis, patvirtintomis dozėmis vartojant bupropioną kaip atskirą vaistinį preparatą.

Traukulių rizika yra susijusi ir su paciento veiksniais, klinikinėmis situacijomis ir kartu vartojamais vaistiniais preparatais, į kuriuos reikia atsižvelgti, atliekant naltreksono ir bupropiono deriniu gydomų pacientų atranką. Pacientams, kurie taikant gydymą naltreksono ir bupropiono deriniu patiria traukulius, šio vaistinio preparato vartojimą reikia nutraukti ir negalima atnaujinti. Reikia imtis atsargumo priemonių, kai naltreksono ir bupropiono derinio skiriama pacientams, turintiems predisponuojančių veiksnių, kurie gali didinti traukulių riziką, įskaitant:

- buvusią galvos traumą;
- pernelyg gausų alkoholio vartojimą, priklausomybę nuo kokaino arba stimuliuojančių medžiagų;

- kadangi naltreksono ir bupropiono derinio vartojimas cukriniu diabetu sergantiems pacientams gali sumažinti gliukozės koncentraciją, reikia įvertinti insulino ir (arba) geriamųjų vaistinių preparatų nuo cukrinio diabeto dozę, taip iki minimumo sumažinant riziką patirti hipoglikemiją, kuri pacientams gali predisponuoti traukulius;
- tuo pačiu metu skiriamus vaistinius preparatus, kurie gali sumažinti traukulių slenkstį, įskaitant antipsichozinius vaistinius preparatus, antidepresantus, antimaliarinius vaistinius preparatus, tramadolį, teofiliną, sisteminio poveikio steroidus, kvinolonus ir raminamuosius antihistamininius vaistinius preparatus.

Naltreksono ir bupropiono derinio negalima vartoti pacientams, kuriems yra centrinės nervų sistemos navikas, sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, dabar arba anksčiau diagnozuota bulimija ar nervinė anoreksija arba yra raminamųjų vaistinių preparatų abstinencijos būklė (žr. 4.3 skyrių).

Gydantis naltreksono ir bupropiono deriniu, reikia iki minimumo sumažinti alkoholio vartojimą arba vengti jo vartoti.

Pacientai, vartojantys opioidinių analgetikų

Pacientams, kuriems taikoma nuolatinė opiatų terapija, naltreksono ir bupropiono derinio skirti negalima (žr. 4.3 skyrių). Jei reikalinga nuolatinė opiatų terapija, gydymą naltreksono ir bupropiono deriniu reikia nutraukti. Pacientams, kuriems reikalingas epizodinis gydymas opiatais, terapiją naltreksono ir bupropiono deriniu reikia laikinai pertraukti, o opiatų dozė neturi būti didesnė už standartinę. Naltreksono ir bupropiono derinio klinikinių tyrimų metu nebuvo leidžiama kartu vartoti opioidų arba į opioidus panašių vaistinių preparatų, įskaitant analgetikus ir kosulį slopinančius vaistinius preparatus. Vis tik maždaug 12 % tiriamųjų, įtrauktų į naltreksono ir bupropiono derinio klinikinius tyrimus, tuo pačiu metu vartojo opioidus arba į opioidus panašių vaistinių preparatų; dauguma šių tiriamųjų nenutraukdami tęsė gydymo naltreksono ir bupropiono deriniu tyrimą be nepalankių pasekmių.

Mėginimas įveikti blokuojantį poveikį

Mėginimas įveikti bet kokių opioidus blokuojantį naltreksono poveikį, skiriant didelius egzogeninių opioidų kiekius, yra labai pavojingas ir gali lemti mirtiną perdozavimą arba gyvybei pavojingą intoksikaciją opioidais (pvz., kvėpavimo sustojimą, kraujotakos kolapsą). Pacientai turi būti įspėti, kad, nutraukus gydymą naltreksono ir bupropiono deriniu, jie gali būti jautresni mažesnėms opioidų dozėms.

Alerginės reakcijos

Klinikinių bupropiono tyrimų metu buvo gauta pranešimų apie anafilaktoidinėms ir (arba) anafilaksinėms reakcijoms būdingus simptomus, pvz., niežėjimą, dilgėlinę, angioneurozinę edemą ir dusulį, kuriuos buvo būtina gydyti. Be to, pateikus vaistinį preparatą į rinką, retais atvejais buvo gauta savanoriškų pranešimų apie reiškinius, susijusius su bupropiono vartojimu: daugiaformę eritemą, Stivenso-Džonsono (Stevens-Johnson) sindromą ir anafilaksinį šoką. Jei gydymo metu pasireiškia alerginė arba anafilaktoidinė ar anafilaksinė reakcija (pvz., odos išbėrimas, niežėjimas, dilgėlinė, krūtinės skausmas, edema ir dusulys), pacientas turi nutraukti naltreksono ir bupropiono derinio vartojimą ir pasitarti su gydytoju.

Buvo pranešta apie artralgijos, mialgijos ir karščiavimo su išbėrimu bei kitais simptomais atvejus, susijusius su bupropiono vartojimu ir leidžiančius įtarti vėlyvąsias padidėjusio jautrumo reakcijas. Šie simptomai gali būti panašūs į seruminę ligą. Pacientai turi būti informuoti, kad reikia patarti pranešti vaistinį preparatą paskyrusiam gydytojui, jeigu jiems pasireikštų šių simptomų. Jei įtariama seruminė liga, naltreksono ir bupropiono derinio vartojimą reikia nutraukti.

Kraujospūdžio padidėjimas

Naltreksono ir bupropiono derinio III fazės klinikinių tyrimų metu buvo pastebėtas ankstyvas, trumpalaikis iki 1 mm Hg stulpelio sistolinio ir diastolinio kraujospūdžio vidutinis padidėjimas nuo pradinės reikšmės. Širdies ir kraujagyslių būklių baigčių tyrime (ŠKBBT) su pacientais, kuriems yra padidėjusi širdies ir kraujagyslių sutrikimų pasireiškimo rizika, taip pat buvo stebėtas sistolinio ir diastolinio kraujospūdžio vidutinis padidėjimas maždaug 1 mm Hg, palyginus su placebo poveikiu. Skiriant kitų bupropiono turinčių vaistinių preparatų klinikinėje praktikoje, buvo gauta pranešimų apie arterinę hipertenziją, kai kuriais atvejais sunkią ir reikalingą skubaus gydymo.

Prieš pradedant gydyti naltreksono ir bupropiono deriniu, reikia išmatuoti kraujospūdį bei pulsą ir toliau juos periodiškai vertinti, laikantis įprastos klinikinės praktikos. Jei dėl gydymo naltreksono ir bupropiono deriniu pacientams pasireiškia klinikinio požūriu reikšmingas ir ilgalaikis kraujospūdzio padidėjimas ar pulso padažnėjimas, gydymą reikia nutraukti.

Pacientams, sergantiems kontroliuojama arterine hipertenzija, naltreksono ir bupropiono derinį reikia skirti atsargiai, o pacientams, sergantiems nekontroliuojama arterine hipertenzija, jo skirti negalima (žr. 4.3 skyrių).

Širdies ir kraujagyslių liga

Klinikinės patirties, kuri įrodytų naltreksono ir bupropiono derinio vartojimo saugumą pacientams, neseniai patyrusiems miokardo infarktą, nestabiliąją krūtinės anginą arba III ar IV funkcinės klasės pagal NYHA stazinę širdies nepakankamumą, nėra. Pacientams, kuriems yra aktyvi vainikinių arterijų liga (pvz., tebesikartojanti krūtinės angina arba neseniai įvykęs miokardo infarktas) arba kuriems yra buvusi smegenų kraujagyslių liga, naltreksono ir bupropiono derinio reikia vartoti atsargiai.

Hepatotoksinis poveikis

Užbaigtų naltreksono ir bupropiono derinio klininių tyrimų metu, kai naltreksono hidrochlorido paros dozės svyravo nuo 16 mg iki 48 mg, buvo pranešta apie vaistų sukeltą kepenų pažeidimą (VSKP). Pranešimuose po vaisto patekimo į rinką taip pat buvo padidėjusio kepenų fermentų aktyvumo atvejų. Pacientai, kuriems įtariama VSKP, turi nutraukti naltreksono ir bupropiono derinio vartojimą.

Senyvi pacientai

Klinikiniuose naltreksono ir bupropiono derinio tyrimuose nedalyvavo pakankamas skaičius 65 metų ir vyresnių tiriamųjų, kad būtų galima nustatyti, ar poveikis jiems buvo kitoks negu jaunesniems tiriamiesiems. Senyvi pacientai gali būti jautresni naltreksono ir bupropiono derinio sukeliams nepageidaujamoms centrinės nervų sistemos reakcijoms. Yra žinoma, kad naltreksonas ir bupropionas daugiausia šalinami per inkstus, todėl pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi (ši būklė dažnesnė senyviems žmonėms), nepageidaujamų reakcijų į naltreksono ir bupropiono derinį rizika gali būti didesnė. Dėl šių priežasčių vyresniems kaip 65 metų pacientams naltreksono ir bupropiono derinio reikia vartoti atsargiai, o vyresniems kaip 75 metų pacientams jis nerekomenduojamas.

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kuriems yra inkstų nepakankamumas, naltreksono ir bupropiono derinio poveikis nėra išsamiai įvertintas. Pacientams, kuriems yra galutinės stadijos inkstų nepakankamumas, naltreksono ir bupropiono derinio vartoti negalima. Pacientams, kuriems yra vidutinis arba sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, didžiausia rekomenduojama naltreksono ir bupropiono paros dozė turi būti sumažinta, nes jų organizme gali būti didesnė vaisto koncentracija, dėl kurios gali padaugėti nepageidaujamų reakcijų į vaistą (žr. 4.2, 4.8 ir 5.2 skyrius). Asmenims, kuriems yra padidėjusi inkstų funkcijos sutrikimo rizika, ypač sergantiesiems cukriniu diabetu arba senyviems pacientams, prieš pradedant gydymą naltreksono ir bupropiono deriniu, reikia įvertinti apskaičiuotą glomerulų filtracijos greitį (aGFG).

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas, naltreksono ir bupropiono derinio poveikis nėra įvertintas. Pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, naltreksono ir bupropiono derinio vartoti negalima, o pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, šis vaistinis preparatas nerekomenduojamas (žr. 4.2, 4.8 ir 5.2 skyrius).

Neuropsichiniai simptomai ir manijos suaktyvėjimas

Buvo pranešta apie manijos ir hipomanijos suaktyvėjimo atvejus, nustatytus nuotaikos sutrikimų turintiems pacientams, kurie buvo gydomi kitais panašiais vaistiniais preparatais nuo didžiosios depresijos sutrikimo. Naltreksono ir bupropiono derinio poveikio nutukusiems tiriamiesiems klininių tyrimų, kuriuose nebuvo leidžiama dalyvauti antidepresantus vartojantiems tiriamiesiems, metu apie manijos ar hipomanijos pasireiškimą nepranešta. Pacientams, kuriems yra buvusi manija, naltreksono ir bupropiono derinį reikia vartoti atsargiai.

Tiriant gyvūnus gauti duomenys rodo galimą piktnaudžiavimą bupropionu. Vis tik tyrimai, kuriuose vertintas žmonių polinkis piktnaudžiauti, ir plati klinikinė patirtis rodo, kad piktnaudžiavimo bupropionu potencialas yra mažas.

Laktozė

Pacientai, kuriems nustatyti reti paveldimi sutrikimai – galaktozės netoleravimas, Lapp laktazės trūkumas arba gliukozės-galaktozės malabsorbcija – šio vaistinio preparato turi nevartoti.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Monoaminooksidazės inhibitoriai (MAOI)

Kadangi monoaminooksidazės A ir B inhibitoriai irgi skatina – kitokiu būdu negu bupropionas – katecholaminerginius kelius, naltreksono ir bupropiono derinio negalima vartoti kartu su MAOI (žr. 4.3 skyrių).

Opioidiniai analgetikai

Pacientams, dabartiniu metu priklausomiems nuo nuolatinio opioidų arba opioidinių receptorių agonistų (pvz., metadono) vartojimo, arba pacientams, patiriantiems ūminę opiatų abstinencijos būklę, naltreksono ir bupropiono derinio vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių). Dėl antagonistinio naltreksono poveikio opioidiniams receptoriams naltreksono ir bupropiono derinio vartojantiems pacientams gali nepasireikšti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra opioidų, pvz., vaistų nuo kosulio ir peršalimo, vaistinių preparatų nuo viduriavimo ir opioidinių analgetikų, pilnas poveikis. Pacientams, kuriems reikalingas epizodinis gydymas opiatais, gydymą naltreksono ir bupropiono deriniu reikia laikinai pertraukti, o opiatų dozė neturi būti didesnė už standartinę (žr. 4.4 skyrių). Jei reikalingas nuolatinis gydymas opiatais, naltreksono ir bupropiono derinio vartojimą reikia nutraukti. Naltreksono ir bupropiono derinį galima atsargiai vartoti, praėjus nuo 7 iki 10 parų po nuolatinio opioidų vartojimo nutraukimo, kad būtų išvengta abstinencijos būklės paskatinimo.

Citochromo P450 (CYP) fermentų metabolizuojami vaistiniai preparatai

Bupropionas, daugiausia metabolizuojamas citochromo P450 CYP2B6, virsta svarbiausiu veikliuoju savo metabolitu hidroksibupropionu; taigi, jį skiriant kartu su vaistiniais preparatais, kurie indukuoja arba slopina CYP2B6, egzistuoja sąveikos tikimybė. Nors bupropiono ir nemetabolizuoja CYP2D6 izofermentas, bupropionas ir jo svarbiausias metabolitas, hidroksibupropionas, slopina CYP2D6 metabolizmo kelią, ir egzistuoja poveikio kitiems vaistiniams preparatams, kuriuos metabolizuoja CYP2D6, tikimybė.

CYP2D6 substratai

Klinikinio tyrimo metu buvo skiriama naltreksono ir bupropiono derinio (32 mg naltreksono hidrochlorido / 360 mg bupropiono hidrochlorido kasdien) kartu su 50 mg metoprololio (CYP2D6 substrato). Naltreksono ir bupropiono derinys padidino metoprololio AUC ir C_{max} atitinkamai maždaug 4 ir 2 kartus, palyginti su minėtų rodmenų reikšmėmis vartojant vien metoprololio. Panaši klinikinė vaistinių preparatų sąveika, sukianti CYP2D6 substratų farmakokinetinės ekspozicijos padidėjimą, buvo pastebėta ir vartojant vien bupropiono turintį vaistinį preparatą kartu su dezipraminu ir venlafaksinu.

Bupropioną reikia skirti atsargiai kartu su vaistiniais preparatais, kuriuos metabolizuoja CYP2D6 izofermentas, įskaitant tam tikrus antidepresantus (SSRI ir daugelį triciklių antidepresantų, pvz., dezipraminą, imipraminą, paroksetiną), antipsichozinius vaistinius preparatus (pvz., haloperidolį, risperidoną ir tioridaziną), beta adrenoreceptorių blokatorius (pvz., metoprololį) ir 1C klasės antiaritminius vaistinius preparatus (pvz., propafenoną ir flekainidą), ir kartu vartojamą vaistinį preparatą reikia pradėti skirti nuo mažiausios rekomenduojamos dozės. Nors citalopramas nėra daugiausia metabolizuojamas CYP2D6, vieno tyrimo metu bupropionas padidino citalopramo C_{max} ir AUC atitinkamai 30% ir 40%. Vaistinių preparatų, kuriems būtinas metabolinis suaktyvinimas veikiant CYP2D6, kad jie būtų veiksmingi (pvz., tamoksifeno), veiksmingumas gali būti silpnesnis, kai jie skiriami kartu su CYP2D6 inhibitoriais. Jei paciento, jau vartojančio CYP2D6 metabolizuojamą vaistinį preparatą, gydymo režimas papildomas naltreksono ir bupropiono deriniu, reikia apsvaistyti poreikį sumažinti pirmiau pradėto vartoti vaistinio preparato dozę, ypač jei šio kartu vartojamo

vaistinio preparato terapinis indeksas yra siauras. Vartojant vaistinių preparatų, kurių terapinis indeksas yra siauras, pavyzdžiui, triciklių antidepresantų, kai įmanoma, reikia apsvarstyti terapinio vaistų monitoringo galimybę.

CYP2B6 induktoriai, inhibitoriai ir substratai

Bupropionas, daugiausia metabolizuojamas CYP2B6 izofermento, virsta svarbiausiu veikliuoju savo metabolitu hidroksibupropionu. Egzistuoja vaistų tarpusavio sąveikos tarp naltreksono ir bupropiono derinio ir vaistinių preparatų, kurie indukuoja CYP2B6 izofermentą arba yra jo substratai, tikimybė.

Kadangi bupropionas yra ekstensyviai metabolizuojamas, patariama imtis atsargumo priemonių, kai naltreksono ir bupropiono derinys skiriamas kartu su vaistiniais preparatais, kurie žinomi kaip CYP2B6 induktoriai (pvz., karbamazepinu, fenitoinu, ritonaviru, efavirenzu), nes jie gali paveikti klinikinį naltreksono ir bupropiono derinio veiksmingumą. Daugelyje tyrimų su sveikais savanoriais ritonaviras (po 100 mg du kartus per parą arba po 600 mg du kartus per parą) arba po 100 mg ritonaviro ir 400 mg lopinaviro du kartus per parą, priklausomai nuo dozės, nuo 20 iki 80% sumažino bupropiono ir svarbiausių jo metabolitų ekspoziciją. Panašiai, dvi savaites kartą per parą po 600 mg vartojamas efavirenas sveikiems savanoriams maždaug 55% sumažino bupropiono ekspoziciją.

Kartu vartojami vaistiniai preparatai, galintys slopinti bupropiono metabolizmą per CYP2B6 izofermentą (pvz., CYP2B6 substratai: ciklofosfamidai, ifosfamidai, ir CYP2B6 inhibitoriai: orfenadrienas, tiklopidinas, klopidoirelis), gali padidinti bupropiono koncentraciją kraujo plazmoje ir sumažinti veikliojo metabolito hidroksibupropiono koncentraciją. Bupropiono metabolizmo per CYP2B6 fermentą slopinimo klinikinės pasekmės ir dėl slopinimo vykstantys bupropiono ir hidroksibupropiono santykio pokyčiai šiuo metu nežinomi, bet potencialiai tai galėtų sumažinti naltreksono ir bupropiono derinio veiksmingumą.

OCT2 substratai

Bupropionas ir jo metabolitai panašiu būdu, kaip OCT2 substratas cimetidinas, inkstų kanalėlių pamatinėse šoninėse membranose, atsakingose už kreatinino sekreciją, konkurenciniu būdu slopina OCT2. Taigi nežymus kreatinino koncentracijos padidėjimas po ilgalaikio gydymo naltreksono ir bupropiono deriniu, galimas dalykas, kad pasireiškia dėl OCT2 slopinimo ir nerodo kreatinino klirensa pokyčių. Klinikinių tyrimų metu naltreksono ir bupropiono derinį vartojant su kitais OCT2 substratais (pvz., metforminu), nebuvo nustatyta poreikio koreguoti dozę ar taikyti kitas atsargumo priemones.

Kitos sąveikos

Nors klinikiniai duomenys nerodo farmakokinetinės bupropiono ir alkoholio sąveikos, retais atvejais buvo gauta pranešimų apie nepageidaujamas neuropsichinius reiškinius arba sumažėjusį alkoholio toleravimą, pasireiškusius pacientams, kurie gydymo bupropionu metu vartojo alkoholį. Farmakokinetinės naltreksono ir alkoholio sąveikos nėra žinomos. Gydymo naltreksono ir bupropiono deriniu metu reikia sumažinti alkoholio suvartojimą iki minimumo arba jo vengti.

Reikia imtis atsargumo priemonių, kai naltreksono ir bupropiono derinio skiriama pacientams, turintiems predisponuojančių veiksnių, kurie gali padidinti traukulių riziką, įskaitant:

- kadangi gydymas naltreksono ir bupropiono deriniu cukriniu diabetu sergantiems pacientams gali sumažinti gliukozės koncentraciją, reikia įvertinti insulino ir (arba) geriamųjų vaistinių preparatų nuo cukrinio diabeto dozę, taip iki minimumo sumažinant riziką patirti hipoglikemiją, kuri pacientams gali predisponuoti traukulius;
- tuo pačiu metu skiriamus vaistinius preparatus, kurie gali sumažinti traukulių slenkstį, įskaitant antipsichozinius vaistinius preparatus, antidepresantus, antimaliarinius vaistinius preparatus, tramadolį, teofiliną, sisteminio poveikio steroidus, kvinolonus ir raminamuosius antihistamininius vaistinius preparatus.

Naltreksono ir bupropiono derinio negalima vartoti pacientams, tuo pačiu metu gydomiems monoamino oksidazės inhibitoriais, bupropionu arba naltreksonu, pacientams, kuriems yra ūminė alkoholio arba benzodiazepinų abstinencijos būklė, ir pacientams, dabartiniu metu priklausomiems nuo nuolatinio opioidų arba opioidinių receptorių agonistų vartojimo (žr. 4.3 skyrių).

Pacientams, vartojantiems levodopą arba amantadiną, naltreksono ir bupropiono derinio kartu reikia skirti atsargiai. Riboti klinikiniai duomenys rodo, kad pacientams, kartu su levodopa arba amantadinu vartojusiems bupropiono, nustatytas didesnis nepageidaujamų reakcijų (pvz., pykinimo, vėmimo ir neuropsichinių nepageidaujamų reakcijų – žr. 4.8 skyrių) dažnis.

Naltreksono ir bupropiono derinio kartu su UGT 1A2 ir 2B7 inhibitoriais arba induktoriais reikia skirti atsargiai, nes tai gali pakeisti naltreksono ekspoziciją.

Naltreksono ir bupropiono derinio vartojimas kartu su alfa adrenoblokatoriais arba klonidinu neištirtas.

Kadangi bupropionas yra ekstensyviai metabolizuojamas, patariama imtis atsargumo priemonių, kai naltreksono ir bupropiono derinys skiriamas kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra žinomi metabolizmo inhibitoriai (pvz., valproatu), nes jie gali paveikti klinikinį naltreksono ir bupropiono derinio veiksmingumą ir saugumą.

Naltreksono ir bupropiono derinį geriausia vartoti valgio metu, nes žinoma, kad valgio metu vartojamų ir naltreksono, ir bupropiono koncentracijos kraujo plazmoje padidėja, o klinikiniais tyrimais gauti saugumo ir veiksmingumo duomenys yra pagrįsti vartojimu valgio metu.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie naltreksono ir bupropiono derinio vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka. Toksinio poveikio reprodukcijai tyrimais šis derinys neištirtas. Su gyvūnais atlikti naltreksono tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių); atlikus bupropiono tyrimus su gyvūnais, aiškių žalingo poveikio reprodukcijai įrodymų negauta. Galima rizika žmogui nežinoma.

Naltreksono ir bupropiono derinio negalima vartoti nėštumo metu arba dabartiniu metu mėginančioms pastoti moterims.

Žindymas

Naltreksonas ir bupropionas bei jų metabolitai išsiskiria į moters pieną.

Kadangi informacijos apie sisteminę naltreksono ir bupropiono ekspoziciją žindomiems kūdikiams ir naujagimiams yra nedaug, rizikos naujagimiams ir kūdikiams atmesti negalima. Naltreksono ir bupropiono derinio negalima vartoti žindymo metu.

Vaisingumas

Duomenų apie vaisingumą, vartojant naltreksono ir bupropiono derinį, nėra. Toksinio poveikio reprodukcijai tyrimų metu bupropiono poveikio vaisingumui nenustatyta. Žiurkėms sugirdžius maždaug 30 kartų didesnę naltreksono dozę, negu gaunama vartojant naltreksono ir bupropiono derinį, naltreksonas reikšmingai padidino pseudovaikingumo dažnį ir sumažino vaikingumo dažnį. Šių pastebėjimų reikšmė žmogaus vaisingumui nežinoma (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Naltreksono ir bupropiono derinys gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Vairuojant transporto priemones arba valdant mechanizmus, reikia nepamiršti, kad gydymo metu gali pasireikšti galvos svaigimas (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Naltreksono ir bupropiono derinio saugumas buvo įvertintas penkių dvigubai koduotų placebo kontroliuojamų tyrimų metu, kuriuose dalyvavo 4 754 turintys atsvario arba nutukę tiriamieji (3 239 tiriamieji vartojo naltreksono ir bupropiono derinį ir 1 515 tiriamųjų – placebo); gydymas truko iki 56 savaičių.

Klinikinių tyrimų metu 23,8% naltreksono ir bupropiono derinį gavusių tiriamųjų ir 11,9% placebo gavusių tiriamųjų nutraukė gydymą dėl nepageidaujamo poveikio. Dažniausios naltreksono ir bupropiono derinio sukeltos nepageidaujamos reakcijos yra pykinimas, vidurių užkietėjimas, vėmimas, galvos svaigimas ir burnos džiūvimas. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių prireikė nutraukti naltreksono ir bupropiono derinio vartojimą, buvo pykinimas, galvos skausmas, galvos svaigimas ir vėmimas.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta vartojant fiksuotą dozių derinį

Toliau pateikti naltreksono ir bupropiono derinio (NB) saugumo duomenys yra pagrįsti klinikiniais tyrimais, kurių metu buvo vartojamas fiksuotas dozių derinys (nepageidaujamų reakcijų dažnis buvo ne mažesnis kaip 0,1% ir du kartus didesnis negu vartojant placebo). Toliau pateiktame sąraše taip pat nurodoma informacija apie atskirų komponentų – naltreksono (N) ir bupropiono (B) – sukeltas nepageidaujamas reakcijas, nustatytas atitinkamose patvirtintose PCS.

Nepageidaujamų reakcijų atvejų dažnis apibūdinamas taip: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažni (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$); reti (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$); labai reti ($< 1/10\ 000$), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

1 lentelė.

Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos tiriamiesiems, kurie vartojo naltreksono ir bupropiono derinį, naltreksoną ir bupropioną

Organų sistemos klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija (vaistinis preparatas*)
Infekcijos ir infestacijos	Nedažni	Burnos pūslelinė (N), <i>tinea pedis</i> (N)
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Dažni	Limfocitų skaičiaus sumažėjimas (NB)
	Nedažni	Limfadenopatija (N)
	Reti	Idiopatinė trombocitopeninė purpura (N)
Imuninės sistemos sutrikimai**	Dažni	Padidėjusio jautrumo reakcijos, pvz., dilgėlinė (B)
	Nedažni	Dilgėlinė (NB)
	Labai reti	Angioneurozinė edema (NB), Sunkesnės padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant angioneurozinę edemą, dusulį / bronchų spazmą ir anafilaksinį šoką. Buvo pranešta ir apie artralgią, mialgią ir karščiavimą, susijusius su bėrimu bei kitais simptomais, leidžiančiais įtarti vėlyvąsias padidėjusio jautrumo reakcijas. Šie simptomai gali būti panašūs seruminę ligą. (B)
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Dažni	Sumažėjęs apetitas (N)
	Nedažni	Dehidracija (NB), anoreksija (B)
	Reti	Gliukozės koncentracijos kraujyje pokyčiai (B)
Psichikos sutrikimai	Labai dažni	Nerimas (N), nemiga (N, B)
	Dažni	Dirglumas (N), afektiniai sutrikimai (N), depresija (B), nerimas (B)
	Nedažni	Nenormalūs sapnai (NB, N) ^a , nervingumas (NB, N) ^a , disociacija (atotrūkio nuo realybės pojūtis) (NB), įtampa (NB), sujaudinimas (NB, N, B) ^a , nuotaikų svyravimai (NB), sumišimo būklė (N), depresija (N), haliucinacijos (N), paranoja (N), dezorientacija (N), košmarai (N), lytinio potraukio sutrikimas (N), sumišimas (B)
	Reti	Dirglumas (B), mintys apie savižudybę (N), bandymai nusižudyti (N), priešiškus (B), haliucinacijos (B), depersonalizacija (B), nenormalūs sapnai, įskaitant košmarus (B)
Labai reti	Kliedesiai (B), paranojinės mintys (B), negalėjimas nustygti vietoje (B), agresija (B)	

Organų sistemos klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija (vaistinis preparatas*)
	Dažnis nežinomas	Mintys apie savižudybę ir savižudiškas elgesys (B)****, psichozė (B), nerimas (NB), haliucinacijos (NB), nemiga (NB), dirglumas (NB)
Nervų sistemos sutrikimai	Labai dažni	Galvos skausmas (N), negalėjimas nustyti vietoje (N)
	Dažni	Galvos svaigimas (NB, N, B) ^a , tremoras (NB, N, B) ^a , disgeuzija (NB), dėmesio sutrikimas (NB), letargija (NB), negalėjimas susikaupti (B), galvos skausmas (B), skonio sutrikimai (B)
	Nedažni	Intencinis drebinimas (NB), pusiausvyros sutrikimas (NB), amnezija (NB), psichikos sutrikimas (NB), presinkopė (NB), mieguistumas (N)
	Reti	Distonija (B), ataksija (B), parkinsonizmas (B), koordinacijos sutrikimas (B), atminties sutrikimas (B), parestezija (B), sinkopė (B), traukuliai (B)***
	Dažnis nežinomas	Galvos skausmas (NB)
Akių sutrikimai	Dažni	Sustiprėjęs ašarojimas (N)
	Nedažni	Neryškus regėjimas (N), akių sudirginimas (N), akių pabrinkimas (N), akių skausmas arba astenopija (N), fotofobija (N), regėjimo sutrikimas (B)
Ausų ir labirintų sutrikimai	Dažni	Tinitas (NB, N, B) ^a , svaigulys (<i>vertigo</i>) (NB, N) ^a
	Nedažni	Jūros liga (NB), ausies skausmas (N), ausies diskomfortas (N)
Širdies sutrikimai	Dažni	Palpitacija (NB, N, B) ^a , elektrokardiogramos pokyčiai (N)
	Nedažni	Tachikardija (NB, N, B) ^a
Kraujagyslių sutrikimai	Dažni	Karščio pylimas (NB)
	Nedažni	Kraujospūdžio svyravimas (N), kraujospūdžio padidėjimas (kartais stiprus) (B), paraudimas (N,B)
	Reti	Vazodilatacija (B), ortostatinė hipotenzija (B)
	Dažnis nežinomas	Hipertenzija (NB)
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Dažni	Krūtinės skausmas (N)
	Nedažni	Nosies užgulimas (N), nosies diskomfortas (N), rinorėja (N), čiaudulys (N), burnos ir gerklės skausmas (N), padidėjęs skreplių kiekis (N), sinusų sutrikimas (N), dusulys (N), disfonija (N), kosulys (N), žiovulys (N)
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažni	Pilvo skausmas (N), pykinimas (NB, N) ^a , vidurių užkietėjimas (NB, N, B) ^a , vėmimas (NB, N) ^a
	Dažni	Burnos džiūvimas (NB, N, B) ^a , danties skausmas (NB) ^b , viršutinės pilvo dalies skausmas (NB), viduriavimas (N), virškinimo trakto sutrikimas, įskaitant pykinimą ir vėmimą (B), pilvo skausmas (B)
	Nedažni	Apatinės pilvo dalies skausmas (NB), raugėjimas (NB), lūpų patinimas (NB), dantų ėduonis (NB) ^b , hematochezija (NB), išvarža (NB), dujų kaupimasis (N), hemorojus (N), opa (N)
	Dažnis nežinomas	Diskomforto pojūtis pilve (NB), dispepsija (NB)
Kepenų, tulžies pūslės ir lataukų sutrikimai	Nedažni	Cholecistitas (NB), kepenų pažeidimas (N), padidėjęs bilirubino kiekis kraujyje (N), hepatitas (N), padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas (NB)
	Reti	Gelta (B), hepatitas (B)
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Dažni	Hiperhidrozė (NB), niežėjimas (NB, N, B) ^a , alopecija (NB, N) ^a , bėrimas (N, B), prakaitavimas (B)
	Nedažni	Aknė (N), seborėja (N)

Organų sistemos klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija (vaistinis preparatas*)
	Reti	Daugiaformė eritema ir Stivenso-Džonsono (Stevens-Johnson) sindromas (B), psoriazės paūmėjimas (B)
	Dažnis nežinomas	Bėrimas (NB)
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Labai dažni	Artralgija (N), mialgija (N)
	Nedažni	Tarpšlankstelinio disko išvarža (NB), žandikaulio skausmas (NB), kirkšnies skausmas (N)
	Reti	Trūkčiojimas (B)
	Labai reti	Rabdomiolizė (N)
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Nedažni	Šlapimo nesulaikymas (NB), polakiurija (N), dizurija (N)
	Reti	Dažnas šlapinimasis ir (arba) šlapimo susilaikymas (B)
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	Dažni	Uždelsta ejakuliacija (N)
	Nedažni	Nereguliarios menstruacijos (NB), kraujavimas iš makšties (NB), erekcijos sutrikimas (NB, N) ^a , vulvovaginalinis sausumas (NB)
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Dažni	Dirglumo pojūtis (NB), padidėjęs energingumas (N), drebulys (N), karščiavimas (B), hiperhidrozė (N)
	Nedažni	Nenormalios būsenos pojūtis (NB), astenija (NB, N, B) ^a , troškulys (NB, N) ^a , karščio pojūtis (NB, N) ^a , padidėjęs apetitas (N), padidėjęs svoris (N), karščiavimas (N), galūnių šalimas (N), skausmas (N), krūtinės skausmas (B)
	Dažnis nežinomas	Nuovargis (NB)
Tyrimai	Nedažni	Padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje (NB), sumažėjęs hematokritas (NB)

* N = naltreksonas; B = bupropionas; NB = naltreksono ir bupropiono derinys

** Padidėjęs jautrumas gali pasireikšti kaip odos reakcijos. Žr. „Imuninės sistemos sutrikimus“ ir „Odos ir poodinio audinio sutrikimus“

*** Traukulių dažnis yra maždaug 0,1 % (1 iš 1000). Dažniausias traukulių tipas yra generalizuoti toniniai-kloniniai traukuliai – tokio tipo traukuliai, kurie kai kada po priepuolio gali sukelti sumišimą arba atminties sutrikimą (žr. 4.4 skyrių).

**** Gydant bupropionu, buvo gauta pranešimų apie minčių apie savižudybę bei savižudiško elgesio atvejus (žr. 4.4 skyrių).

^a NB dažnio kategorijoje yra išvardytos nepageidaujamos reakcijos, kurios pastebėtos vartojant NB ir vieną arba abu atskirus komponentus.

^b Dantų skausmas ir ėduonis, nors ir neatitinka įtraukimo į šią lentelę kriterijų, yra joje nurodyti remiantis pacientų, kuriems pasireiškė burnos džiūvimas, pogrūpiu, kuriame NB gydytiems pacientams nustatytas didesnis dantų skausmo ir ėduonies dažnis, palyginti su vartojusiais placebo.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Traukuliai. Klinikinės programos laikotarpiu traukulių dažnis vartojant naltreksono ir bupropiono derinį buvo 0,06% (2 iš 3239 tiriamųjų). Naltreksono ir bupropiono deriniu gydytų tiriamųjų grupėje abu traukulių atvejai buvo įvertinti kaip sunkūs ir dėl jų teko nutraukti gydymą (žr. 4.4 skyrių). Placebo grupėje traukulių atvejų nebuvo.

Nepageidaujamos virškinimo trakto reakcijos. Daugumai naltreksono ir bupropiono deriniu gydytų tiriamųjų, kuriems pasireiškė pykinimas, šis reiškinys nustatytas per 4 savaites nuo gydymo pradžios. Reiškiniai paprastai išnykdavo savaime; dauguma reiškininių išnyko per 4 savaites ir beveik visi – iki 24 savaitės. Panašiai, dauguma vidurių užkietėjimo atvejų, pasireiškusių naltreksono ir bupropiono deriniu gydytiems tiriamiesiems, nustatyti dozės didinimo laikotarpiu. Laikas, per kurį naltreksono ir bupropiono deriniu gydytiems tiriamiesiems ir placebo gavusiems tiriamiesiems išnyko vidurių užkietėjimas, buvo panašus. Maždaug pusė naltreksono ir bupropiono deriniu gydytų tiriamųjų, kuriems pasireiškė vėmimas, šį reiškinį pirmą kartą patyrė dozės didinimo laikotarpiu. Dažniausiai vėmimas greitai (per vieną savaitę) išnykdavo, ir per 4 savaites išnyko beveik visi reiškininiai. Šių dažnų virškinimo trakto nepageidaujamų reakcijų dažnis naltreksono ir bupropiono deriniu gydytiems tiriamiesiems, palyginti su vartojusiais placebo, buvo toks: pykinimas (31,8% palyginti su 6,7%),

vidurių užkietėjimas (18,1% palyginti su 7,2%) ir vėmimas (9,9% palyginti su 2,9%). Sunkaus pykinimo, sunkaus vidurių užkietėjimo ir sunkaus vėmimo dažnis buvo mažas, tačiau naltreksono ir bupropiono deriniu gydytiems tiriamiesiems jis buvo didesnis, palyginti su placebo gavusiais tiriamaisiais (sunkus pykinimas: naltreksono ir bupropiono derinio grupėje 1,9 %, placebo grupėje <0,1 %; sunkus vidurių užkietėjimas: naltreksono ir bupropiono derinio grupėje 0,6 %, placebo grupėje 0,1 %; sunkus vėmimas: naltreksono ir bupropiono derinio grupėje 0,7 %, placebo grupėje 0,3 %). Nė vienas pykinimo, vidurių užkietėjimo ar vėmimo atvejis nebuvo laikomas pavojingu.

Kitos dažnai pasitaikiusios nepageidaujamos reakcijos. Daugumai naltreksono ir bupropiono deriniu gydytų tiriamųjų, kuriems buvo nustatytas galvos svaigimas, galvos skausmas, nemiga arba burnos džiūvimas, pirmą kartą šie reiškiniai pasireiškė dozės didinimo laikotarpiu. Burnos džiūvimas gali būti susijęs su danties skausmu ir dantų ėduonimi; pacientų, kuriems pasireiškė burnos džiūvimas, pogrupyje naltreksono ir bupropiono deriniu gydytiems tiriamiesiems nustatytas didesnis dantų skausmo ir dantų ėduonies dažnis, palyginti su placebo gavusiais tiriamaisiais. Sunkaus galvos skausmo, sunkaus galvos svaigimo ir sunkios nemigos dažnis buvo mažas, tačiau naltreksono ir bupropiono deriniu gydytiems tiriamiesiems jis buvo didesnis, palyginti su placebo vartojusiais tiriamaisiais (sunkus galvos skausmas: naltreksono ir bupropiono derinio grupėje 1,1%, placebo grupėje 0,3%; sunkus galvos svaigimas: naltreksono/bupropiono grupėje 0,6%, placebo grupėje 0,2%; sunki nemiga: naltreksono ir bupropiono derinio grupėje 0,4%, placebo grupėje <0,1%). Nė vienas galvos svaigimo, burnos džiūvimo, galvos skausmo ar nemigos atvejis naltreksono ir bupropiono deriniu gydytiems tiriamiesiems nebuvo laikomas sunkiu.

Senyvi pacientai

Senyvi pacientai gali būti jautresni kai kurioms naltreksono ir bupropiono derinio sukeliams nepageidaujamos centrinės nervų sistemos reakcijoms (daugiausia galvos svaigimui ir tremorui). Vyresnio amžiaus grupėse yra didesnis virškinimo trakto sutrikimų dažnis. Dažniausi reiškiniai, dėl kurių senyviems pacientams teko nutraukti gydymą, buvo pykinimas, vėmimas, galvos svaigimas, vidurių užkietėjimas.

2 tipo cukrinis diabetas

2 tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams, gydytiems naltreksono ir bupropiono deriniu, nustatytas didesnis virškinimo trakto nepageidaujamų reiškinių, daugiausia pykinimo, vėmimo ir viduriavimo, dažnis negu nesergantiems cukriniu diabetu. 2 tipo cukriniu diabetu sergantys pacientai gali turėti didesnę polinkį šiems reiškiniams dėl kartu vartojamų vaistinių preparatų (pvz., metformino) arba gali būti labiau linkę į lydinčius virškinimo trakto sutrikimus (pvz., gastroparezę), sukeliančius virškinimo trakto simptomus.

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kuriems buvo vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, nustatytas didesnis su virškinimo traktu ir centrine nervų sistema susijusių nepageidaujamų reiškinių dažnis, taigi apskritai šie pacientai naltreksono ir bupropiono derinį, kai bendrą paros dozę sudarė 32 mg naltreksono ir 360 mg bupropiono, toleravo blogiau – manoma, kad dėl didesnės aktyvių metabolitų koncentracijos plazmoje. Toleravimo reiškinių tipai buvo panašūs į reiškinius, nustatytus pacientams, kurių inkstų funkcija yra normali (žr. 4.2, 4.4 ir 5.2 skyrius).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudą ir riziką santykiu. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakciją **naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.**

4.9 Perdozavimas

Perdozavimo žmonėms patirtis

Klinikinės bupropiono ir naltreksono derinio perdozavimo patirties nėra. Didžiausia bupropiono ir naltreksono derinio paros dozė, vartota klinikinių tyrimų metu, buvo 50 mg naltreksono hidrochlorido

ir 400 mg bupropiono hidrochlorido. Sunkiausios klinikinės pasekmės, perdozavus bupropiono ir naltreksono derinio, tikėtina, yra susijusios su bupropionu.

Bupropionas

Buvo gauta pranešimų apie ūminius atvejus, kai buvo išgertos bupropiono dozės, 10 kartų viršijančios didžiausią terapinę dozę (tai atitinka naltreksono ir bupropiono derinio dozę, maždaug 8 kartus viršijančią rekomenduojamą paros dozę). Maždaug trečdaliu šių perdozavimo atvejų nustatyti traukuliai. Kitos sunkios reakcijos, apie kurias pranešta perdozavus vieno bupropiono, buvo haliucinacijos, sąmonės netekimas, sinusinė tachikardija ir EKG pokyčiai, pvz., laidumo sutrikimai (įskaitant QRS pailgėjimą) arba aritmijos. Perdozavus įvairių tuo pačiu laiku vartojamų vaistinių preparatų, kuriems priklausė ir bupropionas, daugiausia buvo pranešta apie karščiavimą, raumenų rigidiškumą, rbdomiolizę, hipotenziją, stuporą, komą ir kvėpavimo nepakankamumą.

Nors dauguma pacientų pasveiko be pasekmių, buvo pranešta apie mirties atvejus, susijusius su vieno bupropiono perdozavimu, išgėrus dideles jo dozes.

Naltreksonas

Klinikinės vieno naltreksono perdozavimo žmonėms patirtis yra nedidelė. Vieno klinikinio tyrimo metu, kasdien iki vienos savaitės vartojant 800 mg naltreksono hidrochlorido (tai atitinka naltreksono ir bupropiono derinio dozę, 25 kartus viršijančią rekomenduojamą paros dozę), toksinio poveikio tiriamiesiems nenustatyta.

Perdozavimo gydymas

Turi būti užtikrintas pakankamas kvėpavimo takų praeinamumas, deguonies tiekimas ir ventiliacija. Reikia stebėti širdies ritmą ir gyvybinius požymius. Pirmąsias 48 valandas po vaistinio preparato pavartojimo taip pat rekomenduojama stebėti EEG. Be to, rekomenduojama taikyti bendras palaikomąsias ir simptomines priemones. Nerekomenduojama sukelti vėmimo.

Reikia skirti aktyvintos anglies. Forsuotos diurezės, dializės, hemoperfuzijos ir pakaitinės transfuzijos taikymo patirties, gydant bupropiono ir naltreksono derinio perdozavimą, nėra. Specifiniai bupropiono ir naltreksono derinio priešnuodžiai nežinomi.

Dėl su doze siejamos bupropiono sukeltos traukulių rizikos, įtarus naltreksono ir bupropiono derinio perdozavimą, reikia apsvarstyti hospitalizavimo būtinybę. Remiantis su gyvūnais atliktais tyrimais, traukulius rekomenduojama gydyti intraveniniais benzodiazepiniais ir prireikus kitomis palaikomosiomis priemonėmis.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – A08AA, centrinio poveikio vaistiniai preparatai nuo nutukimo, ATC kodas – A08AA62 bupropionas ir naltreksonas.

Veikimo mechanizmas ir farmakodinaminis poveikis

Tikslus apetitą slopinantis neurocheminis naltreksono ir bupropiono derinio poveikis nėra visiškai aiškus. Vaistinis preparatas turi du komponentus: naltreksoną, miu-opioidų receptorių antagonistą, ir bupropioną, silpną dopamino ir norepinefrino reabsorbcijos neuronuose inhibitorių. Šie komponentai paveikia dvi svarbiausias smegenų sritis, ypač pagumburio lankinį branduolį (*nucleus arcuatus*) ir mezolimbinių dopaminerginę atpildo sistemą.

Pagumburio lankiniame branduolyje bupropionas stimuliuoja proopiomelanokortino (POMK) neuronus, atpalaiduojančius alfa melanocitus stimuliuojantį hormoną (α -MSH), kuris savo ruožtu prisijungia prie melanokortino 4 receptorių (MK4-R) ir juos stimuliuoja. Kai atpalaiduojamas α -MSH, POMK neuronai tuo pačiu metu atpalaiduoja β -endorfiną, endogeninį miu-opioidų receptorių agonistą. β -endorfino prisijungimas prie POMK neuronuose randamų miu-opioidų receptorių sukelia neigiamą

grįžtamąją POMK neuronų reakciją, lemiančią α -MSH atpalaidavimo sumažėjimą. Šios slopinamosios grįžtamosios reakcijos užblokavimas naltreksonu skatina stipresnę ir ilgiau trunkančią POMK neuronų aktyvaciją, taip sustiprinant bupropiono poveikį energijos pusiausvyrai. Iki klinikiniai duomenys leidžia manyti, kad naltreksonas ir bupropionas, kai yra skiriami kartu, šioje srityje gali sukelti stipresnį nei suminį poveikį, mažinant maisto suvartojimą.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Naltreksono ir bupropiono derinio poveikis svorio mažėjimui, svorio palaikymui, liemens apimčiai, kūno sandarai, su nutukimu siejamiems širdies ir kraujagyslių bei metaboliniams parametrams ir pacientų pateikiamiems vertinimams buvo tiriami dvigubai koduotų, placebo kontroliuojamų nutukimo II ir III fazės 16-56 savaičių trukusių tyrimų metu (KMI ribos: 27-45 kg/m²), kur atsitiktinės atrankos būdu buvo skiriama naltreksono hidrochlorido (16-50 mg per parą) ir (arba) bupropiono hidrochlorido (300-400 mg per parą) arba placebo.

Poveikis svorio mažėjimui ir svorio palaikymui

Siekiant įvertinti naltreksono ir bupropiono derinio, derinamo su gyvenimo būdo pokyčiais, poveikį, buvo atlikti keturi daugiacentriai, dvigubai koduoti, placebo kontroliuojami nutukimą vertinantys 3 fazės tyrimai (NB-301, NB-302, NB-303 ir NB-304), kuriuose dalyvavo 4 536 tiriamieji, atsitiktinės atrankos būdu vartoję naltreksono ir bupropiono derinį arba placebo. Gydytas buvo pradėtas nuo dozės didinimo laikotarpio. Trijuose iš šių tyrimų (NB-301, NB-302 ir NB-304) pagrindinė vertinamoji baigtis buvo numatyta po 56 savaičių, 1 tyrime (NB-303) pagrindinė vertinamoji baigtis buvo numatyta 28 savaitę, bet tyrimas buvo tęsiamas 56 savaites. Tyrimų NB-301, NB-303 ir NB-304 metu tyrimų vietose buvo periodiškai pateikiamos instrukcijos, kaip sumažinti suvartojamų kalorijų kiekį ir padidinti fizinį aktyvumą, o tyrimo NB-302 metu buvo vykdoma intensyvi elgsenos keitimo programa, kurią sudarė 56 savaites vykusios 28 grupinio konsultavimo sesijos ir griežta dieta bei fizinio aktyvumo režimas. Tyrimo NB-304 metu buvo vertinami 2 tipo cukriniu diabetu sergantys ir tikslinės glikemijos – HbA_{1c} <7 % (53 mmol/mol) – negalintys pasiekti tiriamieji, gydomi geriamaisiais antidiabetiniais vaistais arba tik dieta ir fiziniu aktyvumu. Atliekant tyrimą NB-303, 28 savaitę koduotu būdu buvo dar kartą atlikta atsitiktinė atranka ir pusei aktyvaus gydymo grupės tiriamųjų, kuriems gydymo poveikis nebuvo pakankamas, buvo paskirta didesnė naltreksono dozė (48 mg naltreksono hidrochlorido ir 360 mg bupropiono hidrochlorido derinio); pagrindinė vertinamoji baigtis, kaip tokia, buvo nustatyta 28 savaitę, palyginus svorio pokyčius vartojusiems 32 mg naltreksono hidrochlorido ir 360 mg bupropiono hidrochlorido derinio bei vartojusiems placebo.

Iš visų 4 536 tiriamųjų, sudariusių naltreksono derinio su bupropionu III fazės tyrimo populiaciją, 25 % sirgo arterine hipertenzija, 33 % tyrimo pradžioje gliukozės koncentracija nevalgius siekė ≥ 100 mg/dl (5,6 mmol/l), 54 % tyrimo pradžioje buvo dislipidemija ir 11 % buvo 2 tipo cukrinis diabetas.

Jungtiniais 3 fazės tyrimų duomenimis, vidutinis tiriamųjų amžius buvo 46 metai, 83% buvo moterys, 77% – baltieji, 18% – juodaodžiai ir 5% – kitų rasių atstovai. Tyrimo pradžioje vidutinis KMI buvo 36 kg/m², o vidutinė liemens apimtis – 110 cm. Dvi gretutinės pagrindinės vertinamosios baigtys buvo procentinis kūno svorio pokytis nuo tyrimo pradžios ir tiriamųjų dalis, pasiekusi $\geq 5\%$ bendrą kūno svorio sumažėjimą. Kūno svorio vidutinio pokyčio duomenų santrauka rodo ketintos gydyti (angl. *Intent-to-Treat*, ITT) populiacijos duomenis (ši populiacija apibrėžiama kaip tiriamieji, kurie buvo suskirstyti atsitiktinės atrankos būdu ir kuriems buvo nustatytas kūno svoris tyrimo pradžioje ir bent vieną kartą jau pradėjus tyrimą, apibrėžtos gydymo fazės laikotarpiu), taikant paskutinio stebėjimo duomenų perkėlimo (angl. *last observation carried forward*, LOCF) analizę ir tyrimą užbaigusių tiriamųjų analizę. $\geq 5\%$ arba $\geq 10\%$ kūno svorio sumažėjimą pasiekusių tiriamųjų dalies duomenų santraukoje naudojama visų atsitiktinės atrankos būdu pasirinktų tiriamųjų pirminio stebėjimo duomenų perkėlimo (angl. *baseline observation carried forward*, BOCF) analizė. Bendras gydymo režimo laikymasis skirtinguose tyrimuose ir gydymo grupėse buvo panašus. Gydymo režimo laikymosi rodikliai integruotų III fazės klinikinių tyrimų metu buvo tokie: po 16 savaičių: 67 % NB palyginti su 74% placebo, po 26 savaičių: 63 % NB palyginti su 65 % placebo, po 52 savaičių: 55 % NB palyginti su 55 % placebo.

Kaip matyti 2 lentelėje, tyrime NB-301 dalyvavusių tiriamųjų vidutinis procentinis kūno svorio sumažėjimas buvo -5,4% vartojant naltreksono ir bupropiono derinį, palyginti su -1,3% vartojant placebo. Kūno svorio sumažėjimas bent 5 %, skaičiuojant nuo kūno svorio tyrimo pradžioje, dažniau buvo nustatytas tiriamiesiems, gydytiems naltreksono ir bupropiono deriniu (31 %), palyginti su gavusiais placebo (12 %) (3 lentelė). Tiriamiesiems, kurie užbaigė 56 savaites trukusį gydymą naltreksono ir bupropiono deriniu, nustatytas ryškesnis kūno svorio sumažėjimas (-8,1 %), palyginti su gavusiais placebo (-1,8 %). Panašūs rezultatai gauti tyrime NB-303, kurio modelis buvo panašus; šio tyrimo 28 savaitę, apskaičiavus pagrindinę vertinamąją baigtį, nustatytas ryškus svorio sumažėjimas naltreksono ir bupropiono deriniu gydytiems tiriamiesiems, palyginti su gavusiais placebo; šis sumažėjimas išliko iki 56 savaitės nuo tyrimo pradžios (3 lentelė).

Tyrimo NB-302 metu naltreksono ir bupropiono derinys taip pat buvo įvertintas derinant jį su konsultavimu dėl intensyvaus elgsenos keitimo. Atitinkamai šiame tyrime vidutinis svorio sumažėjimas 56 savaitę nuo tyrimo pradžios buvo didesnis, tiek gydant naltreksono ir bupropiono deriniu (-8,1 %), palyginti su tyrimu NB-301 (-5,4 %), tiek vartojant placebo (-4,9 %), palyginti su tyrimu NB-301 (-1,3 %).

Nutukusiems ir antsvorio turintiems tiriamiesiems, sergantiems 2 tipo cukriniu diabetu (tyrimas NB-304), nustatytas gydymo poveikis buvo ne toks ryškus kaip kituose 3 fazės tyrimuose. Šioje populiacijoje gydymas naltreksono ir bupropiono deriniu (-3,7%) buvo reikšmingai ($p < 0,001$) veiksmingesnis negu placebo vartojimas (-1,7%).

2 lentelė.

Vidutinis svorio sumažėjimas (pokytis %) nuo tyrimo pradžios iki 56 savaitės naltreksono ir bupropiono derinio (NB) 3 fazės tyrimuose NB-301, NB-302 ir NB-304 ir nuo tyrimo pradžios iki 28 savaitės 3 fazės tyrime NB-303

	56 savaitės duomenys						28 savaitės duomenys	
	NB-301		NB-302		NB-304		NB-303	
	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO
Ketinta gydyti analizės grupė⁺								
N	538	536	565	196	321	166	943	474
Svoris tyrimo pradžioje (kg)	99,8	99,5	100,3	101,8	104,2	105,3	100,4	99,4
MK vidurkio (95% PI) % pokytis nuo tyrimo pradžios	-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)
Tyrimą užbaigusiujų analizės grupė⁺⁺								
N	296	290	301	106	175	100	619	319
Svoris tyrimo pradžioje (kg)	99,8	99,2	101,2	100,4	107,0	105,1	101,2	99,0
MK vidurkio (95% PI) % pokytis nuo tyrimo pradžios	-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)

PI – pasiklojimo intervalas; MK – mažiausi kvadratai.

95% pasiklojimo intervalas apskaičiuojamas kaip MK vidurkis $\pm 1,96 \times$ standartinė paklaida

⁺ Tiriamieji, kurie buvo suskirstyti atsitiktinės atrankos būdu ir kuriems buvo nustatytas kūno svoris tyrimo pradžioje ir bent vieną kartą jau pradėjus tyrimą, apibrėžtos gydymo fazės laikotarpiu. Rezultatai paremti paskutinio stebėjimo duomenų perkėlimu (LOCF).

⁺⁺ Tiriamieji, kuriems tyrimo pradžioje ir vėliau buvo išmatuotas kūno svoris ir užbaigtas gydymas, trukęs 56 savaites (tyrimai NB-301, NB-302 ir NB-304) arba 28 savaites (NB-303).

* Skirtumas palyginti su placebo, $p < 0,001$

Tyrimuose NB-301, NB-302 ir NB-303 dalyvavo tiriamieji, kurie buvo nutukę arba turėjo antsvorio, arba buvo nutukę ir sirgo gretutinėmis ligomis. Tyrime NB-302 buvo taikyta intensyvesnė elgsenos keitimo programa, o tyrimo NB-303 pagrindinė vertinamoji baigtis buvo numatyta 28 savaitę, kad vėlesniame tyrimo etape, dar kartą atlikus atsitiktinę atranką, būtų galima paskirti skirtingas dozes. Tyrime NB-304 dalyvavo tiriamieji, kurie turėjo antsvorį arba buvo nutukę ir sirgo 2 tipo cukriniu diabetu.

Tiriamųjų, kurių kūno svoris nuo tyrimo pradžios sumažėjo $\geq 5\%$ arba $\geq 10\%$, procentas visuose keturiuose III fazės nutukusių asmenų tyrimuose buvo didesnis vartojant naltreksono ir bupropiono derinį, palyginti su placebo (3 lentelė).

3 lentelė.

Tiriamųjų dalis (%), kurių kūno svoris III fazės tyrimuose NB-301, NB-302 bei NB-304 nuo tyrimo pradžios iki 56 savaitės ir III fazės tyrime NB-303 nuo tyrimo pradžios iki 28 savaitės sumažėjo $\geq 5\%$ ir $\geq 10\%$.

	56 savaitės duomenys						28 savaitės duomenys	
	NB-301		NB-302		NB-304		NB-303	
	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO
Atsitiktiniu atrankos būdu suskirstyta populiacija⁺								
N	583	581	591	202	335	170	1001	495
Svorio sumažėjimas $\geq 5\%$	31*	12	46**	34	28*	14	42*	14
Svorio sumažėjimas $\geq 10\%$	17*	5	30*	17	13**	5	22*	6
Užbaigusieji tyrimai⁺⁺								
N	296	290	301	106	175	100	619	319
Svorio sumažėjimas $\geq 5\%$	62	23	80	60	53	24	69	22
Svorio sumažėjimas $\geq 10\%$	34	11	55	30	26	8	36	9

⁺ Taikant pirminio stebėjimo duomenų perkėlimą (BOCF)

⁺⁺ Tiriamieji, kuriems tyrimo pradžioje ir vėliau buvo išmatuotas kūno svoris ir užbaigtas gydymas, trukęs 56 savaites (tyrimai NB-301, NB-302 ir NB-304) arba 28 savaites (NB-303).

* Skirtumas palyginti su placebo, $p < 0,001$

** Skirtumas palyginti su placebo, $p < 0,01$

Tyrimuose NB-301, NB-302 ir NB-303 dalyvavo tiriamieji, kurie buvo nutukę arba turintys antsvorį, arba buvo nutukę ir sirgo gretutinėmis ligomis. Tyrime NB-302 buvo taikyta intensyvesnė elgsenos keitimo programa, o tyrimo NB-303 pagrindinė vertinamoji baigtis buvo numatyta 28 savaitę, kad vėlesniame tyrimo etape, dar kartą atlikus atsitiktinę atranką, būtų galima paskirti skirtingas dozes. Tyrime NB-304 dalyvavo tiriamieji, kurie turėjo antsvorį arba buvo nutukę ir sirgo 2 tipo cukriniu diabetu.

Toje tiriamųjų dalyje, kurių duomenys buvo vertinti keturių 3 fazės klinikinių tyrimų 16 savaitę, kūno svoris $\geq 5\%$ nuo tyrimo pradžios buvo sumažėjęs 50,8 % tiriamųjų, atsitiktinės atrankos būdu gavusių naltreksono ir bupropiono derinio, palyginti su 19,3 % gavusiųjų placebo (16 savaitę poveikį pasiekę tiriamieji). Šiems 16 savaitę poveikį pasiekusiems tiriamiesiems, kurie vartojo naltreksono ir bupropiono derinio, po vienerių metų svoris vidutiniškai buvo sumažėjęs (naudojant LOCF metodiką) 11,3 %, o 55 % tiriamųjų kūno svoris buvo sumažėjęs $\geq 10\%$. Be to, 16 savaitę poveikį pasiekusieji tiriamieji, kurie vartojo naltreksono ir naltreksono ir bupropiono derinio, dažniau pasilikdavo ir tęsdavo tyrimą: iš jų 1 metų trukmės gydymą užbaigė 87 %. $\geq 5\%$ kūno svorio sumažėjimo 16 savaitę reikšmei buvo būdinga 86,4 % teigiama prognostinė vertė ir 84,8 % neigiama prognostinė vertė, nustatant, ar naltreksono ir bupropiono deriniu gydomas tiriamasis 56 savaitę pasieks bent 5 % kūno svorio sumažėjimą. Nenustatyta, kad pacientai, kurie neatitiko ankstyvojo poveikio kriterijų, turėtų didesnių sunkumų dėl vaistinio preparato toleravimo ar saugumo, palyginti su pacientais, kurie pasiekė pageidaujama ankstyvą poveikį.

Poveikis širdies ir kraujagyslių sistemai ir metabolizmo parametrams

Visuose III fazės tyrimuose naltreksono ir bupropiono deriniu gydytiems tiriamiesiems buvo nustatytas liemens apimties (įskaitant 2 tipo cukriniu diabetu sergančius tiriamuosius), trigliceridų koncentracijos, DTL cholesterolio koncentracijos bei MTL ir DTL cholesterolio santykio pagerėjimas, palyginti su gavusiais placebo (4 lentelė). Naltreksono ir bupropiono deriniu gydytiems tiriamiesiems, kuriems tyrimo pradžioje buvo nustatyta dislipidemija, trigliceridų koncentracijos, DTL cholesterolio koncentracijos bei MTL ir DTL cholesterolio santykio pagerėjimas nustatytas nepriklausomai nuo dislipidemijos gydymo. Vidutinio kraujospūdžio pokyčiai yra apibūdinti 4.4 skyriuje. Be to, 2 tipo

cukriniu diabetu nesergantiems tiriamiesiems, gydytiems naltreksono ir bupropiono deriniu, sumažėjo insulino koncentracija nevalgius ir HOMA-IR – rezistentiškumo insulinui laipsnis.

Poveikis 2 tipo cukriniu diabetu sergančių nutukusių tiriamųjų glikemijos kontrolei

Po 56 gydymo savaitių 2 tipo cukriniu diabetu sergantiems tiriamiesiems (NB-304), vartojusiems naltreksono ir bupropiono derinį, nustatytas glikemijos kontrolės rodiklių pagerėjimas, palyginti su vartojusiais placebo (4 lentelė). Atliekant pirmąjį matavimą nuo tyrimo pradžios, pastebėtas didesnis HbA1c pagerėjimas, palyginti su placebo (16 savaitė, $p < 0,001$). Vidutinis HbA1c pokytis nuo tyrimo pradžios iki 56 savaitės naltreksono ir bupropiono deriniu gydytiems tiriamiesiems buvo $-0,63\%$, palyginti su $-0,14\%$ vartojusiems placebo ($p < 0,001$). Tiriamiesiems, kurių HbA1c tyrimo pradžioje siekė $> 8\%$ (64 mmol/mol), vartojusiems naltreksono ir bupropiono derinį ir placebo, HbA1c pokyčiai apskaičiuavus vertinamąją baigtį atitinkamai buvo $-1,1\%$ ir $-0,5\%$. Buvo pastebėta, kad pagerėjo naltreksono ir bupropiono deriniu gydytų tiriamųjų gliukozės nevalgius, insulino nevalgius, HOMA-IR rodikliai ir tiriamųjų, kuriems reikalingi vaistiniai preparatai nuo cukrinio diabeto, procentas, palyginti su vartojusiais placebo.

4 lentelė.

Širdies ir kraujagyslių bei metabolizmo parametrų pokyčiai nuo tyrimo pradžios iki 56 savaitės III fazės tyrimuose NB-301, NB-302 bei NB-304 ir nuo tyrimo pradžios iki 28 savaitės III fazės tyrime NB-303

	56 savaitės duomenys						28 savaitės duomenys	
	NB-301		NB-302		NB-304		NB-303	
	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO
Visa analizės grupė⁺								
N	471	511	482	193	265	159	825	456
Liemens apimtis, cm	-6,2*	-2,5	-10,0*	-6,8	-5,0*	-2,9	-6,2*	-2,7
Trigliceridai, pokytis %	-12,7*	-3,1	-16,6*	-8,5	-11,2*	-0,8	-7,3*	-1,4
DTL cholesterolis mg/dl	3,4*	-0,1	4,1*	0,9	3,0*	-0,3	1,2*	-1,4
DTL ir MTL cholesterolio santykis	-0,21*	-0,05	-0,05*	0,12	-0,15*	0,04	-0,15*	0,07
HbA1c, %	Duomenys nebūtinai				-0,6*	-0,1	Duomenys nebūtinai	
Alkio gliukozė, mg/dl	-3,2*	-1,3	-2,4	-1,1	-11,9	-4,0	-2,1	-1,7
Alkio insulinas, pokytis %	-17,1*	-4,6	-28,0*	-15,5	-13,5	-10,4	-14,1*	-0,5
HOMA-IR, pokytis %	-20,2*	-5,9	-29,9*	-16,6	-20,6	-14,7	-16,4*	-4,2

+ Remiantis LOCF, paskutinio su vaistu susijusio stebėjimo duomenų perkėlimu.

* P-reikšmė $< 0,05$ (nominalios reikšmės), palyginti su placebo grupe.

Tyrimuose NB-301, NB-302 ir NB-303 dalyvavo tiriamieji, kurie buvo nutukę arba turėjo antsvorio, arba buvo nutukę ir sirgo gretutinėmis ligomis. Tyrime NB-302 buvo taikyta intensyvesnė elgsenos keitimo programa, o tyrimo NB-303 pagrindinė vertinamoji baigtis buvo numatyta 28 savaitę, kad vėlesniame tyrimo etape, dar kartą atlikus atsitiktinę atranką, būtų galima paskirti skirtingas dozes. Tyrime NB-304 dalyvavo tiriamieji, kurie turėjo antsvorį arba buvo nutukę ir sirgo 2 tipo cukriniu diabetu.

Poveikis kūno sandarai

Tiriamųjų pogrupyje kūno sandara buvo vertinama naudojant dvigubos energijos rentgeno absorbcionometriją (DEXA) (79 tiriamieji vartojo naltreksono ir bupropiono derinį, 45 tiriamieji – placebo) ir skenavimą, taikant daugiapjūvę kompiuterinę tomografiją (KT) (34 tiriamieji vartojo naltreksono ir bupropiono derinį, 24 tiriamieji – placebo). DEXA vertinimas parodė, kad gydymas

naltreksono ir bupropiono deriniu yra susijęs su didesniu viso kūno riebalų ir vidurių riebalinio audinio sumažėjimu nuo tyrimo pradžios, negu placebo vartojimas. Kaip ir tikėtasi, naltreksono ir bupropiono deriniu gydytų tiriamųjų liesos kūno masės procentinė dalis nuo tyrimo pradžios vidutiniškai padidėjo labiau, negu placebo gavusių pacientų. Šie rezultatai leidžia manyti, kad didžiausią netekto svorio dalį reikėtų sieti su riebalinio audinio sumažėjimu, įskaitant vidurių riebalinį audinį.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Mysimba tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių nutukimo gydymo duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje). Vaikams ir paaugliams naltreksono ir bupropiono derinio vartoti negalima.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Vienkartinės dozės santykinio biologinio prieinamumo tyrimo su sveikais tiriamaisiais rezultatai rodo, kad, remiantis vidutiniu $AUC_{0-\infty}$ santykiu ir 90 % pasiklivimo intervalais, naltreksono ir bupropiono derinio tabletės, jeigu dozė yra pakoreguota, yra bioekvivalentiškos naltreksono greito atpalaidavimo (IR) tabletėms ar bupropiono pailginto atpalaidavimo (PR) tabletėms, skiriant jas kaip atskirus vaistinius preparatus.

Absorbcija

Sveikiems tiriamiesiems per burną pavartojus vienkartinę naltreksono ir bupropiono derinio tablečių dozę, didžiausios naltreksono ir bupropiono koncentracijos susidaro praėjus maždaug 2 ir 3 valandoms atitinkamai po naltreksono ir bupropiono derinio pavartojimo. Vertinant pagal AUC, naltreksono ar bupropiono biologinio prieinamumo skirtumų, kai skiriamas šių vaistinių preparatų derinys ir kai abu skiriami po vieną, nebuvo. Vis tik, dėl pailginto veikliosios medžiagos atpalaidavimo, pavartojus naltreksono ir bupropiono derinio, naltreksono C_{max} buvo ženkliai mažesnė, negu pavartojus vien 50 mg naltreksono hidrochlorido IR (pakoregavus dozę, maždaug 2 kartus). Bupropiono C_{max} , pavartojus naltreksono ir bupropiono derinio (180 mg bupropiono hidrochlorido) buvo ekvivalentiška C_{max} , pavartojus bupropiono PR (150 mg bupropiono hidrochlorido); tai rodo, kad bupropiono C_{max} , susidaranti vartojant naltreksono ir bupropiono derinį (360 mg bupropiono hidrochlorido per parą), yra panaši į C_{max} , kuri susidaro vartojant vien bupropioną PR (300 mg bupropiono hidrochlorido per parą), esantį rinkoje.

Naltreksonas ir bupropionas yra gerai absorbuojami iš virškinimo trakto (absorbuojama >90 %), tačiau naltreksonui būdingas reikšmingas metabolizmas pirmojo prasiskverbimo per kepenis metu, sumažinantis sisteminį biologinį prieinamumą, tad sisteminę kraujotaką pasiekia tik 5–6 % nepakitusio naltreksono.

Maisto poveikis

Naltreksono ir bupropiono derinį vartojant su daug riebalų turinčiu maistu, naltreksono AUC ir C_{max} padidėjo atitinkamai 2,1 ir 3,7 karto, o bupropiono AUC ir C_{max} padidėjo atitinkamai 1,4 ir 1,8 karto. Nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai maistas nulėmė naltreksono AUC ir C_{max} padidėjimą atitinkamai 1,7 ir 1,9 karto ir bupropiono AUC ir C_{max} padidėjimą atitinkamai 1,1 ir 1,3 karto. Klinikinė patirtis apima įvairias vaistinio preparato vartojimo su maistu situacijas, ir ja remiantis pritariama naltreksono ir bupropiono derinio vartojimui valgio metu.

Pasiskirstymas

Naltreksono ir bupropiono, pavartotų per burną naltreksono ir bupropiono derinio pavidalu, vidutinis pasiskirstymo tūris nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai, V_{ss}/F , atitinkamai buvo 5697 litrai ir 880 litrų.

Naltreksono ir bupropiono junginiais prie kraujo plazmos baltymų nėra ekstensyvus (atitinkamai 21 % ir 84 %), o tai rodo mažą vaistų sąveikos dėl išstūmimo iš prisijungimo vietų galimybę.

Biotransformacija ir eliminacija

Sveikiems tiriamiesiems vieną kartą per burną pavartojus naltreksono derinio su bupropionu tablečių, vidutinis naltreksono pusinės eliminacijos laikas ($T_{1/2}$) buvo maždaug 5 valandos, bupropiono – 21 valanda.

Naltreksonas

Pagrindinis naltreksono metabolitas yra 6-beta-naltreksonas. Nors ir ne toks veiklus kaip naltreksonas, 6-beta-naltreksonas yra lėčiau eliminuojamas, taigi cirkuliuoja didesnėmis koncentracijomis negu naltreksonas. Citochromo P450 fermentai nemetabolizuoja naltreksono ir 6-beta-naltreksono, ir *in vitro* tyrimai rodo, kad nėra jokios svarbių izofermentų slopinimo ar indukcijos tikimybės. Naltreksonas daugiausia metabolizuojamas iki 6-beta-naltreksono, ir tai vyksta veikiant dihidrodiolehidrogenazėms (DD1, DD2 ir DD4). Kiti svarbiausi metabolizmo būdai yra metabolitų 2-hidroksi-3-O-metilnaltreksono ir 2-hidroksi-3-O-metil-6-beta-naltreksolio susidarymas, tikėtina, veikiant katechol-O-metiltransferazėms (KOMT), ir gliukuroninimas, tikėtina, veikiant UGT1A1 ir UGT2B7.

Naltreksonas ir jo metabolitai daugiausia išskiriami per inkstus (nuo 37 iki 60 % dozės). Apskaičiuota per burną pavartoto naltreksono išsiskyrimo per inkstus reikšmė, koreguota atsižvelgiant į prisijungimą prie kraujo plazmos baltymų, yra 89 ml/min. Fermentai, atsakingi už pagrindinį eliminacijos būdą, nežinomi. Išsiskyrimas su išmatomis yra mažiau svarbus eliminacijos būdas.

Bupropionas

Bupropionas yra ekstensyviai metabolizuojamas ir virsta trim aktyviais metabolitais: hidroksibupropionu, teohidrobupropionu ir eritrohidrobupropionu. Metabolitų pusinės eliminacijos laikas yra ilgesnis negu bupropiono ir jie labiau kaupiasi. *In vitro* duomenys leidžia manyti, kad CYP2B6 yra pagrindinis izofermentas, dalyvaujantis hidroksibupropiono susidaryme, o CYP1A2, 2A6, 2C9, 3A4 ir 2E1 šiame procese dalyvauja mažiau. Literatūroje nurodoma, kad – priešingai – teohidrobupropiono susidaryme dalyvauja 11-beta-hidroksisteroid-dehidrogenazė 1. Eritrohidrobupropiono susidarymo metabolinis būdas nežinomas.

Bupropionas ir jo metabolitai slopina CYP2D6. Hidroksibupropionas jungiasi su kraujo plazmos baltymais panašiai kaip ir bupropionas (84%), o kitų dviejų metabolitų prisijungia maždaug pusė kiekio.

Žmogui per burną pavartojus 200 mg ^{14}C -bupropiono hidrochlorido, su šlapimu ir išmatomis atitinkamai pasišalino 87 % ir 10 % radioaktyvios dozės. 0,5 % per burną suvartotos bupropiono dozės pasišalino nepakitusios – šie duomenys derinasi su ekstensyviu bupropiono metabolizmu

Kaupimasis

Du kartus per parą pavartojus naltreksono ir bupropiono derinio, naltreksonas nesikaupia, o 6-beta-naltreksolis laikui bėgant kaupiasi. Remiantis pusinės eliminacijos laiku, tikėtina, kad 6-beta-naltreksolio pusiausvyrinės apykaitos koncentracijos nusistovi maždaug per 3 paras. Bupropiono metabolitai (ir mažesniu mastu pats bupropionas) kaupiasi ir maždaug per vieną savaitę nusistovi pusiausvyrinės apykaitos koncentracijos. Tyrimų, kuriais būtų palyginti naltreksono derinio su bupropiono pailginto atpalaidavimo tablečių ir atskirai skiriamų vaistinių preparatų bupropiono PR arba naltreksono IR AUC arba C_{\max} , skiriant daugkartines dozes (t. y. nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai), neatlikta.

Ypatingos populiacijos

Lytis ir rasė. Atlikus jungtinę naltreksono ir bupropiono derinio duomenų analizę, nebuvo nustatyta reikšmingų su lytimi ar rase susijusių bupropiono ar naltreksono farmakokinetikos parametru skirtumų. Vis tik, reikšmingos apimties pasiekta tik tiriant baltuosius ir juodaodžius. Pagal lytį ar rasę dozės koreguoti nereikia.

Senyvo amžiaus žmonės. Senyvo amžiaus žmonėms naltreksono ir bupropiono derinio farmakokinetika nėra įvertinta. Kadangi naltreksono ir bupropiono metaboliniai produktai išskiriami su šlapimu ir

labiau tikėtina, kad senyvų žmonių inkstų funkcija gali būti susilpnėjusi, jiems reikia rūpestingai parinkti dozę ir gali būti naudinga stebėti inkstų funkciją. Naltreksono ir bupropiono derinys nerekomenduojamas vyresniems kaip 75 metų pacientams.

Rūkaliai. Atlikus jungtinę naltreksono ir bupropiono derinio duomenų analizę, reikšmingų bupropiono ar naltreksono koncentracijų kraujo plazmoje skirtumų tarp rūkalių ir nerūkančiųjų nenustatyta. Cigarečių rūkymo poveikis bupropiono farmakokinetikai buvo tiriamas 34 sveikiems savanoriams vyrams ir moterims; 17 iš jų rūkė cigaretes ilgą laiką, 17 buvo nerūkantieji. Per burną pavartojus vienkartinę 150 mg bupropiono hidrochlorido dozę, statistiškai reikšmingų bupropiono ar veikliųjų jo metabolitų C_{max} , pusinės eliminacijos laiko, T_{max} , AUC ar klirenso skirtumų tarp rūkalių ir nerūkančiųjų nebuvo.

Sutrikusi kepenų funkcija. Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, naltreksono ir bupropiono derinio farmakokinetikos duomenų nėra. Remiantis literatūroje paskelbta informacija ir esamais atskirų komponentų aprašais, ciroze sergantiems tiriamiesiems, kuriems yra vidutinis arba sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, bupropiono bei jo metabolitų ir naltreksono bei jo metabolitų sisteminė ekspozicija yra žymiai didesnė (atitinkamai du-tris kartus ir iki 10 kartų). Pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, naltreksono ir bupropiono derinio vartoti negalima, o pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, šis vaistinis preparatas nerekomenduojamas.

Sutrikusi inkstų funkcija. Su tiriamaisiais, kuriems buvo nesunkus, vidutinis ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, atliktas vienos dozės naltreksono ir bupropiono derinio farmakokinetinis tyrimas, lyginant su tiriamaisiais, kurių inkstų funkcija buvo normali. Šio tyrimo rezultatai parodė, kad naltreksono bei metabolitų plazmoje ir bupropiono bei metabolitų plazmoje ploto po kreive rodikliai vidutinį ir sunkų inkstų funkcijos sutrikimą turintiems pacientams padidėjo mažiau kaip du kartus, o nesunkų inkstų funkcijos sutrikimą turintiems pacientams – dar mažiau. Remiantis šiais rezultatais, nesunkų inkstų funkcijos sutrikimą turintiems pacientams dozės koreguoti nerekomenduojama. Pacientams, kuriems yra vidutinis arba sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, didžiausia rekomenduojama naltreksono ir bupropiono paros dozė turi būti sumažinta (žr. 4.2 skyrių). Pacientams, kuriems yra galutinės stadijos inkstų nepakankamumas, naltreksono ir bupropiono derinio vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Bupropiono ir naltreksono derinio poveikis gyvūnams neištirtas.

Atskirų komponentų įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo ir galimo kancerogeniškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo. Ikiklinikinių tyrimų metu poveikis buvo pastebėtas tik tada, kai ekspozicija buvo tokia, kuri laikoma pakankamai viršijančia maksimalią žmogui, todėl jo klinikinė reikšmė maža. Vis dėlto yra tam tikrų įrodymų, kad didinant dozę pasireiškia hepatotoksinis poveikis, nes, vartojant terapines ir didesnes dozes, nustatytas grįžtamas kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas žmonėms (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius). Bupropiono tyrimuose su gyvūnais pastebėti kepenų pokyčiai, bet jie rodo kepenų fermentų aktyvinimo procesą. Vartojamas žmonėms rekomenduojamomis dozėmis, bupropionas neskatina savo paties metabolizmo. Tai leidžia manyti, kad laboratoriniams gyvūnams aptikti radiniai kepenyse turi tik ribotą reikšmę bupropiono vertinimui ir rizikos nustatymui.

Toksinis poveikis reprodukcijai

Naltreksonas (100 mg/kg per parą, t. y. maždaug 30 kartų didesnė naltreksono dozė, nei vartojant naltreksono ir bupropiono derinį, apskaičiuavus mg/m^2) žiurkėms sukėlė reikšmingą pseudovaikingumo dažnio padidėjimą. Be to, sumažėjo suporuotų žiurkių patelių vaikingumo dažnis. Skiriant šio dydžio dozę, patinų vaisingumui poveikio nebuvo. Šių pastebėjimų reikšmė žmogaus vaisingumui nežinoma.

Nustatyta, kad naltreksonas pasižymi embriocidiniu poveikiu žiurkėms, kai prieš gestaciją ir gestacijos laikotarpiu yra vartojamas po 100 mg/kg per parą (tai 30 kartų didesnė dozė, nei vartojant naltreksono ir bupropiono derinį), ir triušiams, kai organogenezės laikotarpiu vartojamas po 60 mg/kg per parą (tai 36 kartus didesnė dozė, nei vartojant naltreksono ir bupropiono derinį).

Su žiurkėmis atlikti bupropiono poveikio vaisingumui tyrimai, skiriant iki 300 mg/kg per parą dozes (arba 8 kartus didesnę bupropiono dozę nei gaunama vartojant naltreksono ir bupropiono derinį), akivaizdus žalingo poveikio vaisingumui neparodė.

Genotoksiškumas

Atlikus šiuos genotoksiškumo tyrimus *in vitro* – bakterijų atvirkštinės mutacijos tyrimą (Ames testą), paveldimos translokacijos tyrimą, CHO ląstelių seserinių chromatidžių apsikeitimo tyrimą ir pelių limfomos genų mutacijos tyrimą – naltreksono rezultatai buvo neigiami. Atlikus pelių mikrobranduolinių tyrimą *in vivo*, naltreksono rezultatai taip pat buvo neigiami. Vis dėlto, atlikus toliau išvardytus tyrimus (*Drosophila* recesyvinį letališkumo tyrimą, nespecifinių DNR pažeidimų reparacijos testus su *E. coli* bei WI-38 ląstelėmis ir metilinto histidino liekanų urinalizę) buvo gauti teigiami naltreksono rezultatai. Klinikinė šių dviprasmių duomenų reikšmė nežinoma.

Genotoksiškumo duomenys rodo, kad bupropionas yra silpnas bakterijų mutagenas, tačiau nėra žinduolių mutagenas, taigi, kaip žmogaus genotoksinis preparatas jis susirūpinimo nekelia. Tyrimai su pelėmis ir žiurkėmis patvirtina, kad šioms rūšims kancerogeninis poveikis nepasireiškia.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis:

Cisteino hidrochloridas
Mikrokristalinė celiuliozė
Hidroksipropilceliuliozė
Magnio stearatas
Bevandenė laktozė
Laktozė monohidratas
Krospovidonas (A tipo)
Indigokarminas (E132)
Hipromeliozė
Dinatrio edetatas
Koloidinis silicio dioksidas

Tabletės plėvelė:

Polivinilo alkoholis
Titano dioksidas (E171)
Makrogolis 3350
Talkas
Indigokarminas (E132)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

30 mėnesių.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30°C temperatūroje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

PVC/PCTFE/PVC/aliuminio lizdinės plokštelės.
Pakuotės dydis: 28, 112 tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų nėra.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/14/988/001-002

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2015 m. kovo 26 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-u), atsakingo (-u) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Central Pharma Contract Packaging Ltd.
Caxton Road, Bedford, Bedfordshire, MK41 0XZ
Jungtinė Karalystė

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamą saugumo protokolą pateikia per 6 mėnesius nuo registravimo dienos. Vėliau registruotojas periodiškai atnaujinamus saugumo protokolus teikia remdamasis Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje, nustatytais reikalavimais.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registravimo bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

Jei sutampa PASP ir atnaujinto RVP teikimo datos, jie gali būti pateikiami kartu.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Registruotojas užtikrina, kad kiekvienoje šalyje narėje, kurioje bus prekiaujama Mysimba, visiems sveikatos priežiūros specialistams, kurie, tikėtina, išrašys Mysimba, bus pateiktas vaistinį preparatą išrašančiojo gydytojo vadovas. Prieš pateikdamas Mysimba į rinką kiekvienoje šalyje narėje, vaistinį preparatą išrašančiojo gydytojo vadovo turinį ir formą Registruotojas turi suderinti su nacionaline tam teise turinčia institucija.

Vaistinį preparatą išrašančiojo gydytojo vadove turi būti šios svarbiausios dalys:

- priminimas apie indikaciją ir būtinybę nutraukti gydymą, jei nerimaujama dėl tęsiamą gydymo saugumo bei toleravimo arba jei per 16 savaičių pacientai numeta mažiau kaip 5% pradinio kūno svorio;
- priminimas apie kontraindikacijas, išpėjimus bei atsargumo priemones ir pacientų savybes, dėl kurių padidėja nepageidaujamų reakcijų į Mysimba rizika, taip padedant užtikrinti reikiamą pacientų atranką.

- **Įpareigojimas vykdyti poregistracines užduotis**

Registruotojas per nustatytus terminus turi įvykdyti šias užduotis.

Aprašymas	Terminas
<p><i>Poregistrinis saugumo tyrimas:</i></p> <p>Registruotojas turi atlikti ir pateikti daugiacentrio, atsitiktinės atrankos, dvigubai koduoto, placebo kontroliuojamo 4 fazės tyrimo, siekiant įvertinti pailginto atpalaidavimo (ER) naltreksono / ER bupropiono poveikį didžiųjų nepageidaujamų širdies ir kraujagyslių reiškinių (DNŠR) paplitimui tarp turinčių antsvorio ir nutukusių tiriamųjų, rezultatus. Tyrimą turės periodiškai tikrinti Duomenų stebėjimo komitetas (DSK). Tyrimo protokolas, įskaitant DSK dokumento svarbiausius aspektus, turi būti suderintas prieš pradėdam tyrimą.</p>	<p>Galutinės tyrimo ataskaitos pateikimas: iki 2022 m. kovo 31 d.</p> <p>Protokolo pateikimas: iki 2015 m. kovo 31 d.</p>

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Mysimba 8 mg/90 mg pailginto atpalaidavimo tabletės
Naltreksono hidrochloridas / Bupropiono hidrochloridas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 8 mg naltreksono hidrochlorido, atitinkančio 7,2 mg naltreksono, ir 90 mg bupropiono hidrochlorido, atitinkančio 78 mg bupropiono.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos skaitykite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

112 pailginto atpalaidavimo tablečių
28 pailginto atpalaidavimo tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.
Negalima smulkinti, kramtyti ar traiškyti.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30°C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKU TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

mysimba
8 mg / 90 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Mysimba 8 mg/90 mg pailginto atpalaidavimo tabletės
Naltreksono hidrochloridas / Bupropiono hidrochloridas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Orexigen

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĒS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Mysimba 8 mg/90 mg pailginto atpalaidavimo tabletės

Naltreksono hidrochloridas / Bupropiono hidrochloridas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Mysimba ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Mysimba
3. Kaip vartoti Mysimba
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Mysimba
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Mysimba ir kam jis vartojamas

Mysimba sudėtyje yra 2 veikliosios medžiagos: naltreksono hidrochloridas ir bupropiono hidrochloridas. Šis vaistas vartojamas nutukusių arba turinčių antsvorio suaugusių žmonių svoriui sureguliuoti, kartu taikant sumažinto kaloringumo dietą ir fizinį aktyvumą. Šis vaistas veikia smegenų sritis, dalyvaujančias maisto vartojimo ir energijos eikvojimo kontrolėje.

Vyresnių kaip 18 metų suaugusių žmonių nutukimas apibūdinamas kaip būklė, kai kūno masės indeksas yra didesnis arba lygus 30, o vyresnių kaip 18 metų suaugusių žmonių antsvoris – kaip būklė, kai kūno masės indeksas yra didesnis arba lygus 27, bet mažesnis negu 30. Kūno masės indeksas yra apskaičiuojamas taip: išmatuotas kūno svoris (kg) padalinamas iš išmatuoto ūgio, pakelto kvadratu (m²).

Mysimba patvirtintas vartoti pacientams, kurių pradinis kūno masės indeksas lygus 30 arba didesnis; jį gali vartoti ir tie, kurių kūno masės indeksas yra tarp 27 ir 30, jeigu yra gretutinių su svoriu susijusių būklių, pvz., kontroliuojamas padidėjęs kraujospūdis (arterinė hipertenzija), 2 tipo cukrinis diabetas arba didelis lipidų (riebalų) kiekis kraujyje.

Po 16 savaičių Jūsų gydytojas gali nutraukti gydymą Mysimba, jeigu Jūs neprarasite bent 5 % pradinio kūno svorio. Be to, Jūsų gydytojas gali rekomenduoti nutraukti gydymą, jeigu jam kelia nerimą padidėjęs kraujospūdis arba kiti dalykai, susiję su šio vaisto saugumu ir toleravimu.

2. Kas žinotina prieš vartojant Mysimba

Mysimba vartoti negalima:

- jeigu yra alergija naltreksonui, bupropionui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);

- jeigu yra nenormaliai padidėjęs kraujospūdis (arterinė hipertenzija), kuris nekontroliuojamas vartojant vaistinius preparatus;
- jeigu Jums yra priepuolius (traukulius) sukelti būklė arba yra buvę priepuolių;
- jeigu yra smegenų navikas;
- jeigu paprastai Jūs gausiai išgeriate ir ką tik nustojote vartoti alkoholį arba ketinate nustoti jį vartoti gydymo Mysimba metu;
- jeigu neseniai nustojote vartoti raminamuosius arba vaistus nerimui gydyti (ypač benzodiazepinus) arba jeigu ketinate nustoti juos vartoti gydymo Mysimba metu;
- jeigu sergate bipoliniu sutrikimu (kraštutiniu nuotaikų svyravimu);
- jei vartojate bet kokių kitų vaistų, kurių sudėtyje yra bupropiono arba naltreksono;
- jeigu sergate valgymo sutrikimu arba sirgote juo praeityje (pvz., bulimija arba nervine anoreksija);
- jeigu dabartiniu metu esate priklausomas nuo nuolat vartojamų opiatų arba opioidinių receptorių agonistų (pvz., metadono), arba patiriate ūminę abstinencijos būklę (liguistą būseną).
- jeigu vartojate vaistus nuo depresijos arba Parkinsono ligos, vadinamus monoaminooksidazės inhibitoriais (MAOI) arba jų vartojote per pastarąsias 14 parų;
- jeigu sergate sunkia kepenų liga;
- jeigu sergate paskutinės stadijos inkstų liga.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Mysimba.

Tai svarbu, nes kai kurios būklės padidina tikimybę, kad Jums gali pasireikšti šalutinis poveikis (žr. 4 skyrių).

Jeigu jaučiatės **prislėgti, mąstote apie savižudybę, anksčiau esate bandę nusižudyti arba Jums yra buvę bet kokių kitų psichikos sveikatos problemų**, pasakykite savo gydytojui, prieš vartodami šį vaistą.

Priepuoliai (traukuliai)

Nustatyta, kad iki 1 iš 1000 pacientų Mysimba sukelia priepuolius (traukulius) (taip pat žr. 4 skyrių). Pasakykite savo gydytojui, prieš vartodami šį vaistą:

- jeigu Jums yra buvęs sunkus galvos sužalojimas arba galvos trauma;
- jeigu reguliariai vartojate alkoholį (žr. „Mysimba vartojimas su alkoholiu“);
- jeigu reguliariai vartojate užmigti padedančius vaistus (raminamuosius);
- jeigu dabartiniu metu esate priklausomas nuo kokaino ar kitų stimuliuojančių produktų;
- jeigu sergate cukriniu diabetu, dėl kurio vartojate insuliną arba geriamuosius vaistus, kurie gali sumažinti cukraus koncentraciją Jūsų kraujyje; arba
- jeigu vartojate vaistus, kurie gali padidinti priepuolių riziką (žr. „Kiti vaistai ir Mysimba“).

Jeigu Jums pasireiškė priepuolis (traukuliai), reikia nedelsiant nutraukti Mysimba vartojimą ir pasitarti su gydytoju.

Reikia nedelsiant nutraukti Mysimba vartojimą ir pasitarti su gydytoju, jeigu, pavartoję šį vaistą, patiriate bet kurius **alerginės reakcijos** simptomus, pvz., gerklės, liežuvio, lūpų arba veido tinimą, sunkumą nuryti arba kvėpuoti, galvos svaigimą, karščiavimą, bėrimą, sąnarių arba raumenų skausmą, niežėjimą arba dilgėlinę (taip pat žr. 4 skyrių).

Pasitarkite su savo gydytoju, ypač jeigu:

- prieš vartojant Mysimba, yra **padidėjęs Jūsų kraujospūdis**, nes ši būklė gali pablogėti. Prieš pradėdami vartoti Mysimba ir jį vartojant, Jums bus išmatuotas kraujospūdis ir širdies susitraukimų dažnis. Jeigu Jūsų kraujospūdis arba širdies susitraukimų dažnis reikšmingai padidės, Jums gali tekti nutraukti Mysimba vartojimą;
- sergate nekontroliuojama **vainikinių arterijų liga** (širdies liga, pasireiškiančia dėl prastos kraujotakos širdies kraujagyslėse), kurios simptomai yra, pvz., krūtinės angina (apibūdinama kaip krūtinės skausmas) arba neseniai ištikęs širdies priepuolis;
- Jums jau yra arba yra buvusi būklė, pažeidžianti kraujotaką smegenyse (**smegenų kraujagyslių liga**);

- Jums yra bet koks **kepenų pažeidimas** prieš pradėdant vartoti Mysimba;
- Jums yra bet koks **inkstų pažeidimas** prieš pradėdant vartoti Mysimba;
- Jums yra buvusi **manija** (pakilumo arba pernelyg didelio susijaudinimo jausmas, lemiantis neįprastą elgesį).

Senyviems žmonėms

Jei esate 65 metų arba vyresnis, Mysimba reikia vartoti atsargiai. Jei esate vyresnis kaip 75 metų, Mysimba vartoti nerekomenduojama.

Vaikams ir paaugliams

Jaunesniems kaip 18 metų vaikams ir paaugliams tyrimų neatlikta. Todėl jaunesniems kaip 18 metų vaikams ir paaugliams Mysimba vartoti negalima.

Kiti vaistai ir Mysimba

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Mysimba negalima vartoti kartu su:

- **monoaminooksidazės inhibitoriais** (vaistais, kuriais gydoma depresija arba Parkinsono liga), pvz., fenelzinu, selegilinu ar rasagilinu). Nutraukite šių vaistų vartojimą likus mažiausiai 14 parų iki Mysimba vartojimo pradžios (žr. „Mysimba vartoti negalima“);
- **opiatais ir opiatų turinčiais vaistais**, pvz., skirtais gydyti kosulį ir peršalimą (pvz., mikstūromis, kurių sudėtyje yra dekstrometorfano arba kodeino), priklausomybę nuo opiatų (pvz., metadonu), skausmą (pvz., morfinu ir kodeinu), viduriavimą (pvz., opiumo tinktūra). Nutraukite bet kokių opiatų grupės vaistų vartojimą likus mažiausiai 7-10 parų iki Mysimba vartojimo pradžios. Jūsų gydytojas gali paskirti atlikti kraujo tyrimą, kad įsitikintų, jog Jūsų organizmas pašalina šiuos vaistus prieš pradėdant Jūsų gydymą. Naltreksonas blokuoja opiatų poveikį; jeigu Jūs vartojate didesnes opiatų dozes, kad įveiktumėte šį naltreksono poveikį, galite patirti ūminį apsinuodijimą opiatais, kuris gali būti pavojingas gyvybei. Nutraukus gydymą Mysimba, Jūs galite būti jautresni mažesnėms opiatų dozėms (žr. „Mysimba vartoti negalima“).

Jei vartojate bet kurio iš toliau išvardytų vaistų, pasakykite savo gydytojui, nes gydytojas atidžiai Jus stebės dėl šalutinio poveikio:

- vaistai, kurie gali, vartojami vieni arba kartu su naltreksono ir bupropiono deriniu, padidinti **priepuolių riziką**, pvz.:
 - vaistai nuo depresijos ir kitų psichikos sveikatos sutrikimų;
 - steroidai (išskyrus akių ir odos būklėms skirtus lašus, kremus arba losjonus arba inhaliatorius nuo kvėpavimo sutrikimų, pvz., astmos);
 - vaistai, vartojami maliarijos profilaktikai;
 - kvinolonai (antibiotikai, pvz., ciprofloksacinas, infekcijoms gydyti);
 - tramadolis (opiatų klasės skausmą malšinantis vaistas);
 - teofilinas (vartojamas astmai gydyti);
 - antihistamininiai vaistai (skirti gydyti šienligę, niežėjimą ir kitas alergines reakcijas), kurie sukelia mieguistumą (pvz., chlorfenaminas); vaistai, skirti cukraus koncentracijai kraujyje sumažinti (pvz., insulinas, sulfonilkarbamidai, pvz., gliburidas ar glibenklamidas, ir meglitinidai, pvz., nateglinidas ar repaglinidas);
 - užmigti padedantys vaistai (raminamieji, pvz., diazepamai);
- vaistai, skirti gydyti **depresiją** (pvz., dezipraminas ir venlafaksinas, imipraminas, paroksetinas, citalopramas) arba kitus psichikos sveikatos sutrikimus (pvz., risperidonas, haloperidolis, tioridazinas);
- kai kurie vaistai nuo **padidėjusio kraujospūdžio** (beta adrenoblokatoriai, pvz., metoprololis, ir klonidinas, kuris yra centriniu būdu veikiantis vaistas nuo padidėjusio kraujospūdžio);
- kai kurie vaistai, vartojami **nereguliariam širdies ritmui gydyti** (pvz., propafenonas, flekainidas);
- kai kurie vaistai, vartojami gydant **vėžį** (pvz., ciklofosfamidai, ifosfamidai, tamoksifenai);
- kai kurie vaistai nuo **Parkinsono ligos** (pvz., levodopa, amantadinas ar orfenadrinas);

- tiklopidinas ar klopidogrelis, daugiausia vartojami gydant **širdies ligą ar insultą**;
- vaistai, vartojami gydant **ŽIV infekciją ir AIDS**, pvz., efavirenzas ir ritonaviras;
- vaistai, vartojami gydant epilepsiją, pvz., valproatas, karbamazepinas, fenitoinas ar fenobarbitalis.

Jūsų gydytojas atidžiai Jus stebės dėl šalutinio poveikio ir (arba) galimo poreikio koreguoti kitų vaistų arba Mysimba dozę.

Mysimba vartojimas su alkoholiu

Piktnaudžiavimas alkoholiu gydymo Mysimba metu gali padidinti priepuolių (traukulių), psichikos sutrikimo reiškinį riziką arba gali sumažinti alkoholio toleravimą. Jūsų gydytojas gali patarti vartojant Mysimba negerti alkoholio arba stengtis jo vartoti kuo mažiau. Jei dabartiniu metu Jūs daug geriate, nenusistokite gerti tiesiog staiga, nes tai gali sukelti priepuolio riziką.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Nėštumo arba žindymo laikotarpiu Mysimba vartoti negalima.

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Mysimba gali sukelti galvos svaigimo pojūtį, kuris gali pabloginti Jūsų gebėjimą susikaupti ir reaguoti.

Jeigu jaučiate galvos svaigimą, nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų.

Mysimba sudėtyje yra laktozės

Jei gydytojas Jums yra sakę, kad Jūs netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

3. Kaip vartoti Mysimba

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Pradinė dozė paprastai yra viena tabletė (8 mg naltreksono hidrochlorido ir 90 mg bupropiono hidrochlorido derinio) kartą per parą ryte. Dozė palaipsniui bus pritaikoma taip:

- **1 savaitė:** viena tabletė kartą per parą ryte.
- **2 savaitė:** po vieną tabletę du kartus per parą: vieną ryte ir vieną vakare.
- **3 savaitė:** po tris tabletes kasdien: dvi ryte ir vieną vakare.
- **4 savaitė ir vėliau:** po dvi tabletes du kartus per parą: dvi ryte ir dvi vakare.

Didžiausia rekomenduojama Mysimba paros dozė yra po dvi tabletes du kartus per parą.

Praėjus 16 savaičių nuo gydymo pradžios ir vėliau kiekvienais metais Jūsų gydytojas įvertins, ar Jums reikia tęsti Mysimba vartojimą.

Jeigu Jums yra **kepenų** arba **inkstų** pažeidimų arba jeigu esate **vyresni kaip 65 metų**, atsižvelgdamas į pažeidimų sunkumą, gydytojas gali kruopščiai apsvarstyti, ar šis vaistas Jums tinkamas, arba rekomenduoti vartoti kitą dozę ir atidžiau Jus stebėti dėl galimo šalutinio poveikio. Jeigu Jūsų kraujyje yra didelė cukraus koncentracija (cukrinis diabetas) arba jeigu Jūs esate vyresnis kaip 65 metų, prieš pradėdamas gydyti Mysimba, Jūsų gydytojas gali ištirti Jūsų kraują, kad nuspręstų, ar Jums galima vartoti šį vaistą arba, ar Jums reikia vartoti kitą jo dozę.

Šis vaistas skirtas vartoti per burną. Tabletes išgerkite nepažeistas. Jų negalima smulkinti, kramtyti ar traiškyti. Geriausia tabletes vartoti valgio metu.

Ką daryti pavartojus per didelę Mysimba dozę?

Jei pavartojote per daug tablečių, labiau tikėtina, kad Jums pasireikš priepuolis arba kitoks šalutinis poveikis, panašus į aprašytą toliau pateiktame 4 skyriuje. **Neatidėliokite**, nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją arba artimiausios ligoninės skubios pagalbos skyrių.

Pamiršus pavartoti Mysimba

Pamirštą dozę praleiskite ir kitą dozę vartokite įprastu metu. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Mysimba

Jums gali reikėti vartoti Mysimba mažiausiai 16 savaičių, kad būtų pasiektas visas poveikis.

Nenutraukite Mysimba vartojimo, prieš tai nepasitarę su gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkus šalutinis poveikis

Jeigu pastebėjote bet kurį iš toliau išvardytų sunkaus šalutinio poveikio atvejų, iš karto pasakykite gydytojui.

- Priepuoliai (traukuliai):

Reti – gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1000 Mysimba vartojančių asmenų, kuriems yra priepuolių rizika.

Priepuolio simptomai yra traukuliai ir paprastai sąmonės netekimas. Žmogus, kuriam buvo pasireiškęs priepuolis, vėliau gali būti sumišęs ir neprisiminti, kas atsitiko. Priepuoliai labiau tikėtini, jei vartojate per daug vaisto, jei vartojate kai kurių kitų vaistų arba jeigu Jums yra didesnė negu įprasta priepuolių rizika (žr. 2 skyrių).

Kitas šalutinis poveikis gali būti:

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- šleikštulys (pykinimas), vėmimas;
- pilvo skausmas;
- vidurių užkietėjimas;
- galvos skausmas;
- negalėjimas užmigti (pasirūpinkite, kad Mysimba nevartotumėte prieš miegą);
- nerimas, sujaudinimas;
- sąnarių ir raumenų skausmai.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- mažas tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių kiekis (sumažėjęs limfocitų skaičius);
- galvos svaigimas, svaigimo pojūtis arba galvos sukimasis (*vertigo*);
- drebėjimo pojūtis (tremoras);
- padidėjęs energingumas, dirglumas;
- prislėgtumo pojūtis, nuotaikos sutrikimai;
- drebulys, karščiavimas;
- sumažėjęs apetitas, viduriavimas;
- maisto skonio pokyčiai (disgeuzija), burnos džiūvimas, danties skausmas;
- sunkumas susikaupti;
- nuovargio pojūtis (nuovargis), mieguistumas arba energijos stoka (letargija);
- spengimas ausyse (tinitas);
- dažnas arba neritmiškas širdies plakimas;
- karščio pylimas;
- ašarojančios akys;

- viršutinės pilvo dalies skausmas;
- pavėluota ejakuliacija;
- krūtinės skausmas, elektrokardiogramos (širdies elektrinio aktyvumo užrašymo) pokyčiai;
- pernelyg gausus prakaitavimas (hiperhidrozė);
- dilgėlinė, bėrimas, niežėjimas;
- plikimas (alopecija).

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- pūslelinė (burnos *herpes*);
- niežėjimas, pūslės, odos skilinėjimas ir pleiskanojimas tarp kojos pirštų (Atleto pėda arba *tinea pedis*);
- pabrinkusios kaklo, pažasties arba kirkšnies liaukos (limfadenopatija);
- pernelyg intensyvus organizmo vandens netekimas (dehidracija);
- apetito netekimas (anoreksija);
- padidėjęs apetitas, svorio padidėjimas;
- nenormalūs sapnai, košmarai;
- staigus paraudimas;
- nervingumo pojūtis, atotrūkio nuo realybės pojūtis, įtampa, sujaudinimas, nuotaikos svyravimai, haliucinacijos, sumišimas, stiprus įtarumas (paranoja), dezorientacija;
- lytinio potraukio netekimas;
- galvos arba galūnės drebėjimas, kuris sustiprėja stengiantis atlikti konkrečią funkciją (intencinis drebėjimas);
- pusiausvyros sutrikimas;
- atminties netekimas (amnezija), psichikos sutrikimas;
- jausmas, kad tuoj apalpsi (presinkopė);
- jūros liga;
- ausies skausmas, ausies diskomfortas;
- regėjimo sutrikimai, neryškus regėjimas, akių sudirginimas, skausmas arba pabrinkimas, padidėjęs jautrumas šviesai (fotofobija);
- nosies diskomfortas, užgulimas, nosies varvėjimas, čiaudulys, sinuso pažeidimas;
- gerklės skausmas, padidėjęs iškosėjimų gleivių kiekis, sunkumas kvėpuoti, balso sutrikimas, kosulys, žiovulys;
- svyruojantis arba padidėjęs (kartais stipriai) kraujospūdis;
- apatinės pilvo dalies skausmas;
- raugėjimas;
- lūpų tinimas;
- šviežio kraujo pratekėjimas per išangę – paprastai tai vyksta tuštinantis arba kraujas matomas išmatose (hematocherija);
- organo arba organų supančio audinio išsikišimas per ertmės, kurioje normaliai jis visas turėtų būti, sienelę (išvarža);
- dujų išsiskyrimas iš žarnyno (dujų kaupimasis), hemorojus, opa, dantų ėduonis;
- tulžies pūslės uždegimas (cholecistitas);
- stuburo pažeidimas, kai išsikiša palaikantysis, tarp dviejų kaulų (slankstelių) esantis diskas (tarpslankstelinio disko išvarža);
- žandikaulio ir kirkšnies skausmas;
- sutrikimas, kuriam būdingas nenumaldomas, skubus noras šlapintis (šlapimo nesulaikymas), nenormaliai dažnas šlapinimasis, skausmingas šlapinimasis;
- nereguliarus mėnesinių ciklas, kraujavimas iš makšties, moters išorinių lyties organų ir makšties sausumas;
- sunkumas pasiekti ir išlaikyti erekciją;
- nenormalios būsenos pojūtis, silpnumas (astenija);
- troškulys, karščio pojūtis;
- galūnių (rankų, kojų) šalimas;
- padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje (rodanti inkstų funkcijos susilpnėjimą);
- padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas ir bilirubino koncentracija, kepenų sutrikimai, hepatitas;
- sumažėjęs hematokritas (rodantis sumažėjusį raudonųjų kraujo ląstelių kiekį);
- aknė, riebi oda.

Retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1 000 asmenų):

- neįprastas kraujavimas arba mėlynių atsiradimas po oda;
- cukraus koncentracijos kraujyje pokyčiai;
- dirglumo arba priešiško pojūtis;
- mintys apie savižudybę, bandymai nusižudyti, pojūtis, kad nesate savo kūne ir stebite save iš šono arba kad aplinkinis pasaulis yra netikras (depersonalizacija);
- raumenų sustingimas, nekontroliuojami judesiai, eisenos arba koordinacijos sutrikimai;
- atminties sutrikimas;
- alpimas;
- plaštakų arba pėdų dilgčiojimas arba tirpulis;
- kraujagyslių išsiplėtimas, kraujospūdžio sumažėjimas atsistoiant iš sėdimos arba gulimos padėties (posturalinė hipotenzija);
- odos arba akių baltymų pageltimas (gelta);
- daugiaformė eritema (burną ir kitas kūno dalis galinti pažeisti sunki odos būklė, kuriai būdingos raudonos, neretai niežtinčios dėmės, pirmiausia atsirandančios ant lūpų), Stivenso-Džonsono sindromas (reta odos būklė, kuriai būdingos sunkią būklę lemiančios pūslės bei lūpų, akių, burnos, nosies ir lytinių organų kraujavimas);
- psoriazės pablogėjimas (sustorėję paraudusios odos lopai);
- raumenų trūkčiojimas;
- šlapimo susilaikymas.

Labai retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 000 asmenų):

- akių vokų, veido, liežuvio arba gerklės tinimas, dėl kurio gali būti labai sunku kvėpuoti (angioneurozinė edema), staigios gyvybei pavojingos alerginės reakcijos (anafilaksinis šokas);
- įkyrios, neracionalios idėjos (kliesdėsiai), agresija;
- nenormalus raumenų irimas, galintis sukelti inkstų pažeidimus (rabdomiolizė).

Nežinomo dažnio šalutinis poveikis (dažnis negali būti įvertintas pagal turimus duomenis):

- psichozė;
- nemalonūs pojūčiai pilve;
- sutrikęs virškinimas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Mysimba

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės po „Tinka iki“ ir lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30°C temperatūroje.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Mysimba sudėtis

- **Veikliosios medžiagos yra** naltreksono hidrochloridas ir bupropiono hidrochloridas. Kiekvienoje tabletėje yra 8 miligramai naltreksono hidrochlorido, atitinkančio 7,2 miligramus naltreksono, ir 90 miligramai bupropiono hidrochlorido, atitinkančio 78 miligramus bupropiono.
- **Kitos sudėtinės dalys (pagalbinės medžiagos) yra:**
Tabletės šerdis: mikrokristalinė celiuliozė, hidroksipropilceliuliozė, bevandenė laktozė, laktozė monohidratas (žr. 2 skyrių, „Mysimba sudėtyje yra laktozės“), cisteino hidrochloridas, krosprovidonas, magnio stearatas, hipromeliozė, dinatrio edetatas, koloidinis silicio dioksidas ir indigokarminas (E132). **Tabletės plėvelė:** polivinilo alkoholis, titano dioksidas (E171), makrogolis 3350, talkas ir indigokarminas (E132).

Mysimba išvaizda ir kiekis pakuotėje

Mysimba pailginto atpalaidavimo tabletės yra mėlynos, abipus išgaubtos, apvalios tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „NB-890“. Mysimba tiekiamas 28, 112 tablečių pakuotėmis. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

Central Pharma Contract Packaging Ltd.
Caxton Road, Bedford, Bedfordshire, MK41 0XZ
Jungtinė Karalystė

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

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

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

Liechtenstein

Orexigen Therapeutics Ireland Limited
Tel. +49 89121409178

Portugal

Laboratório Medinfar - 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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm}.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.