

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Mysimba 8 mg/90 mg ilgstošās darbības tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur 8 mg naltreksona hidrohlorīda (*naltrexoni hydrochloridum*), kas atbilst 7,2 mg naltreksona un 90 mg bupropiona hidrohlorīda (*bupropioni hydrochloridum*), kas atbilst 78 mg bupropiona.

Palīgviela ar zināmu iedarbību:

Katra ilgstošās darbības tablete satur 73,2 mg laktozes (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Ilgstošās darbības tablete.

Zila, abpusēji izliekta, apaļa tablete, kuras diametrs ir 12,0-12,2 mm, ar iespiestu „NB-890” vienā tabletes pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Mysimba ir paredzēta kā papildlīdzeklis samazināta kaloriju daudzuma diētai un palielinātai fiziskai aktivitātei, lai kontrolētu ķermeņa masu pieaugušajiem pacientiem (≥ 18 gadi) ar sākotnējo ķermeņa masas indeksu (KMI)

- ≥ 30 kg/m² (aptaukošanās) vai
- $\text{no } \geq 27$ kg/m² līdz < 30 kg/m² (liekais svars), ja ir viena vai vairākas ar ķermeņa masu saistītas blakusslimības (piemēram, 2. tipa cukura diabēts, dislipidēmija vai kontrolēta hipertensija).

Ārstēšana ar Mysimba ir jāpārtrauc pēc 16 nedēļām, ja pacienti nav zaudējuši vismaz 5% no viņu sākotnējās ķermeņa masas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Pieaugušie

Pēc ārstēšanas uzsākšanas deva jāpaaugstina 4 nedēļu laikā šādi:

- 1. nedēļa: viena tablete no rīta;
- 2. nedēļa: viena tablete no rīta un viena tablete vakarā;
- 3. nedēļa: divas tabletes no rīta un viena tablete vakarā;
- 4. nedēļa un turpmāk: divas tabletes no rīta un divas tabletes vakarā.

Maksimālā ieteicamā Mysimba dienas deva ir divas tabletes, ko lieto divas reizes dienā, un kopējā deva ir 32 mg naltreksona hidrohlorīda un 360 mg bupropiona hidrohlorīda. Nepieciešamība turpināt ārstēšanu jāvērtē pēc 16 nedēļām (skatīt 4.1. apakšpunktu) un jāpārvērtē katru gadu.

Ja deva ir izlaista, pacienti nedrīkst lietot papildu devu, bet parakstītā nākamā deva ir jālieto parastajā laikā.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti (vecāki par 65 gadiem)

Naltreksons/bupropions jālieto piesardzīgi pacientiem, kas vecāki par 65 gadiem, un tas nav ieteicams pacientiem, kas vecāki par 75 gadiem (skatīt 4.4., 4.8. un 5.2. apakšpunktu).

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Naltreksons/bupropions ir kontrindicēts pacientiem ar nieru mazspēju terminālā stadijā (skatīt 4.3. apakšpunktu). Pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem maksimālā ieteicamā naltreksona/bupropiona dienas deva ir divas tabletes (viena tablete no rīta un viena tablete vakarā) (skatīt 4.4., 4.8. un 5.2. apakšpunktu). Pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem devas samazināšana nav nepieciešama. Cilvēkiem ar paaugstinātu nieru darbības traucējumu risku, īpaši pacientiem ar cukura diabētu vai gados vecākiem cilvēkiem, pirms naltreksona/bupropiona terapijas uzsākšanas jānovērtē aprēķinātais glomerulu filtrācijas ātrums (GFĀ).

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Naltreksons/bupropions ir kontrindicēts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3., 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Naltreksons/bupropions nav ieteicams pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem.

Pediatriskā populācija

Naltreksona/bupropiona drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Tādēļ naltreksonu/bupropionu nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai. Tabletes jānorij veselas, uzdzerot ūdeni. Tabletes vēlams lietot ēšanas laikā (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tabletes nedrīkst sagriezt, košļāt vai sasmalcināt.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Pacienti ar nekontrolētu hipertensiju (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- Pacienti, kuriem pašreiz vai anamnēzē ir krampji (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- Pacienti ar zināmiem centrālās nervu sistēmas audzējiem.
- Pacienti, kuriem pašlaik ir akūti alkohola vai benzodiazepīnu atcelšanas simptomi.
- Pacienti ar bipolāriem traucējumiem anamnēzē.
- Pacienti, kuri vienlaicīgi saņem ārstēšanu ar bupropionu vai naltreksonu.
- Pacienti, kuriem pašlaik vai iepriekš ir noteikta bulīmijas vai psihogēnas anoreksijas diagnoze.
- Pacienti, kas pašlaik ir atkarīgi no ilgstošas opioīdu (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu) vai opiātu agonistu (piemēram, metadona) lietošanas, vai pacienti ar akūtiem opiātu atcelšanas simptomiem.
- Pacienti, kas vienlaicīgi lieto monoaminooksidāzes inhibitorus (MAOI). No MAOI lietošanas pārtraukšanas līdz naltreksona/bupropiona ārstēšanas uzsākšanai jābūt vismaz 14 dienu pārtraukumam (skatīt 4.5. apakšpunktu).
- Pacienti ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).
- Pacienti ar nieru mazspēju terminālā stadijā (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Naltreksona/bupropiona lietošanas drošums un panesamība regulāri jānovērtē.

Ārstēšana ir jāpārtrauc, ja pastāv bažas par notiekošās ārstēšanas drošumu vai panesamību, tai skaitā bažas par asinsspiediena paaugstināšanos (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pašnāvība un pašnāvnieciska uzvedība

Naltreksons/bupropions satur bupropionu. Dažās valstīs bupropions ir paredzēts depresijas ārstēšanai. Antidepresantu placebo kontrolētu klīnisko pētījumu pieaugušajiem pacientiem ar psihiskiem traucējumiem metaanalīze liecināja par paaugstinātu pašnāvnieciskas uzvedības risku, lietojot antidepresantus pacientiem, kuri jaunāki par 25 gadiem salīdzinājumā ar placebo.

Lai gan placebo kontrolētos naltreksona/bupropiona klīniskajos pētījumos aptaukošanās ārstēšanai pieaugušiem pacientiem netika ziņots par pašnāvībām vai pašnāvības mēģinājumiem, lietojot naltreksonu/bupropionu līdz pat 56 nedēļām, pēcreģistrācijas periodā ir ziņots par pašnāvnieciskiem notikumiem (tostarp pašnāvnieciskām domām) pacientiem visās vecumu grupās, kuri ārstēti ar naltreksonu/bupropionu.

Naltreksona/bupropiona terapijas laikā, īpaši ārstēšanas sākumā un pēc devas izmaiņām, rūpīgi jāuzrauga pacienti, īpaši pacienti ar paaugstinātu risku. Pacienti (un pacientu aprūpētāji) ir jābrīdina par nepieciešamību kontrolēt jebkādu klīniskā stāvokļa pasliktināšanos, pašnāvniecisku uzvedību vai pašnāvības domas un neparastas uzvedības izmaiņas un nekavējoties konsultēties ar ārstu, ja parādās šie simptomi.

Krampji

Bupropions ir saistīts ar krampju risku, kas atkarīgs no devas, un 300 mg ilgstošās darbības (SR – *sustained release*) bupropions izraisa aprēķināto krampju sastopamību 0,1%. Bupropiona un tā metabolītu koncentrācija plazmā pēc vienas 180 mg bupropiona devas lietošanas naltreksona/bupropiona tablešu veidā ir salīdzināma ar koncentrāciju, ko novēro pēc vienas bupropiona 150 mg SR lietošanas. Taču nav veikts pētījums, kas noteiktu bupropiona un tā metabolītu koncentrāciju pēc atkārtotām naltreksona/bupropiona tablešu devām salīdzinājumā ar bupropiona SR tablešiem. Tā kā nav zināms, vai krampju risks, lietojot bupropionu, ir saistīts ar bupropionu vai tā metabolītiem, un nav datu, kas pierāda koncentrācijas plazmā salīdzināmību, lietojot atkārtotas devas, nav skaidrs, vai atkārtota naltreksona/bupropiona lietošana var būt saistīta ar līdzīgu krampju rādītāju kā 300 mg bupropiona SR gadījumā. Krampju sastopamība pacientiem, kuri saņēma naltreksonu/bupropionu klīniskajos pētījumos, bija aptuveni 0,06% (2/3239 pacientiem), salīdzinot ar 0,0% (0/1515 pacientiem), lietojot placebo. Šī krampju sastopamība kopā ar krampju sastopamību pacientiem, kuri saņēma naltreksonu/bupropionu, plašā, notiekoša kardiovaskulāro iznākumu klīniskā pētījumā (*cardiovascular outcomes trial, CVOT*), nav lielāka par krampju rādītāju, lietojot bupropionu vienu pašu apstiprinātajās devās.

Krampju risks ir saistīts arī ar pacienta faktoriem, klīnisko situāciju un vienlaicīgi lietotām zālēm, kas jāņem vērā, izvēloties pacientus naltreksona/bupropiona terapijai. Naltreksona/bupropiona lietošana jāpārtrauc un to nedrīkst atsākt pacientiem, kuriem rodas krampji, ārstējoties ar šīm zālēm. Piesardzība jāievēro, ordinējot naltreksonu/bupropionu pacientiem ar predisponējošiem faktoriem, kas var paaugstināt krampju risku, tai skaitā:

- galvas trauma anamnēzē;
- pārmērīga alkohola lietošana vai atkarība no kokaīna vai stimulējošiem līdzekļiem;
- tā kā ārstēšana ar naltreksonu/bupropionu var izraisīt glikozes līmeņa pazemināšanos pacientiem ar cukura diabētu, jāizvērtē insulīna un/vai iekšķīgi lietojamo pret diabēta līdzekļu deva, lai samazinātu hipoglikēmijas risku, kas var veicināt krampju rašanos pacientiem;
- zāļu, kas var samazināt krampju sliekšni, tai skaitā antipsihotisko līdzekļu, antidepresantu, pretmalārijas līdzekļu, tramadola, teofilīna, sistēmiski lietojamo steroīdu, hinolonu un antihistamīna līdzekļu ar sedatīvu iedarbību, vienlaicīga lietošana.

Naltreksons/bupropions ir kontrindicēts pacientiem ar centrālās nervu sistēmas audzēju, smagiem aknu darbības traucējumiem, pašlaik vai iepriekš diagnosticētu bulīmiju vai psihogēnu anoreksiju, vai sedatīvo līdzekļu atcelšanas simptomiem (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Alkohola lietošana naltreksona/bupropiona terapijas laikā jāsamazina vai no tās ir jāizvairās.

Pacienti, kas saņem opiātu pretsāpju līdzekļus

Naltreksonu/bupropionu nedrīkst lietot pacientiem, kuri saņem pastāvīgu opiātu terapiju (skatīt 4.3. apakšpunktu). Ja nepieciešama pastāvīga opiātu terapija, naltreksona/bupropiona terapija ir jāpārtrauc. Pacientiem, kuriem nepieciešama periodiska opiātu terapija, naltreksona/bupropiona terapija uz laiku jāpārtrauc, un opiātu deva jāpaaugstina virs standarta devas. Naltreksona/bupropiona klīnisko pētījumu laikā vienlaicīga opiātu vai opiātiem līdzīgu zāļu, tai skaitā pretsāpju vai pretklepus līdzekļu, lietošana bija izslēgta. Taču aptuveni 12% pacientu vienlaicīgi lietoja opiātus vai opiātiem līdzīgas zāles tajā laikā, kad tika iesaistīti naltreksona/bupropiona klīniskajos pētījumos, un vairums no viņiem turpināja pētījuma terapiju bez naltreksona/bupropiona devas lietošanas pārtraukšanas un bez nevēlamām sekām.

Centieni pārvarēt blokādi: centieni pārvarēt jebkādu naltreksona izraisītu opiātu blokādi, ordinējot lielu daudzumu eksogēnu opiātu, ir ļoti bīstami un var izraisīt letālu pārdozēšanu vai dzīvībai bīstamu opiātu intoksikāciju (piemēram, elpošanas apstāšanos, asinsrites kolapsu). Pacientiem jāzina, ka pēc naltreksona/bupropiona terapijas pārtraukšanas viņi var būt daudz jutīgāki pret mazām opiātu devām.

Alerģiskas reakcijas

Bupropiona klīniskajos pētījumos ir ziņots par anafilaktoīdām/anafilaktiskām reakcijām, kurām raksturīgi tādi simptomi kā nieze, nātrene, angioedēma un aizdusa, kuras gadījumā nepieciešama medicīniska terapija. Turklāt pēcreģistrācijas periodā ir bijuši reti, spontāni ziņojumi par *erythema multiforme*, Stīvensa-Džonsona sindromu un anafilaktisku šoku, kas saistīts ar bupropiona lietošanu. Ja ārstēšanas laikā rodas alerģiskas vai anafilaktoīdas/anafilaktiskas reakcijas (piemēram, izsitumi uz ādas, nieze, nātrene, sāpes krūškurvī, tūska un elpas trūkums), pacientam jāpārtrauc naltreksona/bupropiona lietošana.

Saistībā ar bupropiona lietošanu ir ziņots par artralģiju, mialģiju un drudzi kopā ar izsitumiem un citiem simptomiem, kas liecina par vēlīnu paaugstinātu jutību. Šie simptomi var atgādināt seruma slimību. Pacientiem jāiesaka paziņot savam ārstējošam ārstam, ja viņiem rodas šie simptomi. Ja ir aizdomas par seruma slimību, naltreksona/bupropiona lietošana ir jāpārtrauc.

Asinsspiediena paaugstināšanās

Agrīni naltreksona/bupropiona 3. fāzes klīniskajos pētījumos novēroja pārejošu sistoliskā un diastoliskā asinsspiediena paaugstināšanos vidēji par 1 mm Hg, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli. Kardiovaskulāro iznākumu pētījumā (*cardiovascular outcomes trial*, CVOT) pacientiem ar paaugstinātu kardiovaskulāro notikumu risku tika novērots arī sistoliskā un diastoliskā asinsspiediena vidējā rādītāja palielinājums par aptuveni 1 mmHg attiecībā pret placebo, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli. Klīniskajā praksē, lietojot citus bupropionu saturošus līdzekļus, ziņots par hipertensiju, kas dažos gadījumos bija smaga, un bija nepieciešama akūta terapija.

Pirms naltreksona/bupropiona terapijas uzsākšanas jānosaka asinsspiediens un pulss, un tas regulāri jānovērtē saskaņā ar parasto klīnisko praksi. Ja naltreksona/bupropiona ārstēšanas rezultātā pacientiem rodas klīniski nozīmīga un ilgstoša asinsspiediena paaugstināšanās vai pulsa paātrināšanās, ārstēšana ir jāpārtrauc.

Naltreksons/bupropions jālieto piesardzīgi pacientiem ar kontrolētu hipertensiju, un to nedrīkst ordinēt pacientiem ar nekontrolētu hipertensiju (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Sirds-asinsvadu slimība

Klīniskās pieredzes par naltreksona/bupropiona drošuma noteikšanu pacientiem ar nesenu miokarda infarktu, nestabilu sirds slimību vai III vai IV klases sastrēguma sirds mazspēju pēc NYHA klasifikācijas nav. Naltreksons/bupropions jālieto piesardzīgi pacientiem ar aktīvu koronāro asinsvadu

slimību (piemēram, esošu stenokardiju vai nesenu notikušu miokarda infarktu) vai cerebrovaskulāru slimību anamnēzē.

Hepatotoksicitāte

Pabeigtajos naltreksona/bupropiona klīniskajos pētījumos, kuros naltreksona hidrohlorīda dienas deva bija no 16 mg līdz 48 mg, tika ziņots par zāļu izraisītiem aknu bojājumiem (*drug-induced liver injury*, DILI). Pēcreģistrācijas periodā ir ziņots arī par paaugstināta aknu enzīmu līmeņa gadījumiem. Pacientiem ar aizdomām par DILI ir jāpārtrauc naltreksona/bupropiona lietošana.

Gados vecāki pacienti

Naltreksona/bupropiona klīniskajos pētījumos nebija iekļauts pietiekams 65 gadus vecu un vecāku pētāmo personu skaits, lai varētu noteikt, vai viņu atbildes reakcija atšķiras no gados jaunāku pētāmo personu atbildes reakcijas. Gados vecāki pacienti var būt jutīgāki pret naltreksona/bupropiona blakusparādībām, kas saistītas ar centrālo nervu sistēmu. Zināms, ka naltreksons un bupropions galvenokārt izdalās caur nierēm, un naltreksona/bupropiona nevēlamo blakusparādību risks var būt augstāks pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, kas ir daudz biežāks stāvoklis gados veciem cilvēkiem. Šā iemesla dēļ naltreksons/bupropions jālieto piesardzīgi pacientiem, vecākiem par 65 gadiem, un tas nav ieteicams pacientiem, kas vecāki par 75 gadiem.

Nieru darbības traucējumi

Naltreksons/bupropions nav plaši izvērtēts pacientiem ar nieru mazspēju. Naltreksons/bupropions ir kontrindicēts pacientiem ar nieru mazspēju terminālā stadijā. Pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem maksimālā ieteicamā naltreksona/bupropiona dienas deva ir jāsamazina, jo šiem pacientiem var būt augstākas zāļu koncentrācijas, kas varētu izraisīt zāļu nevēlamo blakusparādību pastiprināšanos (skatīt 4.2., 4.8. un 5.2. apakšpunktu). Pacientiem ar paaugstinātu nieru darbības traucējumu risku, īpaši pacientiem ar cukura diabētu vai gados vecākiem cilvēkiem, pirms naltreksona/bupropiona terapijas uzsākšanas ir jānovērtē aprēķinātais glomerulu filtrācijas ātrums (GFĀ).

Aknu darbības traucējumi

Naltreksons/bupropions nav pētīts cilvēkiem ar aknu darbības traucējumiem. Naltreksons/bupropions ir kontrindicēts pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem, un tas nav ieteicams pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.2., 4.8. un 5.2. apakšpunktu).

Neiropsihiskie simptomi un mānijas aktivēšanās

Pacientiem ar garastāvokļa traucējumiem, kas ārstēti ar citām līdzīgām zālēm, ko lieto klīniskas depresijas ārstēšanai, ziņots par mānijas un hipomānijas aktivēšanos. Klīniskajos pētījumos, kuros izvērtēja naltreksona/bupropiona iedarbību cilvēkiem ar aptaukošanos un kuros neiekļāva cilvēkus, kas saņēma antidepresantus, ziņojumu par mānijas vai hipomānijas aktivēšanos nebija. Naltreksons/bupropions jālieto piesardzīgi pacientiem ar māniju anamnēzē.

Dati par dzīvniekiem liecina, ka bupropionu var lietot ļaunprātīgi. Taču pētījumi par ļaunprātīgas lietošanas iespēju cilvēkiem un plašā klīniskā pieredze liecina, ka bupropiona ļaunprātīgas lietošanas iespējamība ir maza.

Laktoze

Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, *Lapp* laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Monoaminoosidāzes inhibitori (MAOI)

Tā kā monoaminoosidāzes A un B inhibitori veicina arī kateholamīnērgisko metabolisma ceļu, un šis darbības mehānisms atšķiras no bupropiona, naltreksonu/bupropionu nedrīkst lietot kopā ar MAOI (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Opiātu pretsāpju līdzekļi

Naltreksons/bupropions ir kontrindicēts pacientiem, kuri pašlaik ir atkarīgi no pastāvīgas opiātu vai opiātu agonistu terapijas (piemēram, metadona), vai pacientiem ar akūtiem opiātu atcelšanas simptomiem (skatīt 4.3. apakšpunktu). Naltreksona antagonistiskās iedarbības uz opiātu receptoriem dēļ pacientiem, kuri lieto naltreksonu/bupropionu, ārstēšana ar opiātus saturošām zālēm, piemēram, pretklepus un pretsaaukstēšanās līdzekļiem, pretcaurejas līdzekļiem un opiātu pretsāpju līdzekļiem, var nebūt pilnībā efektīva. Pacientiem, kuriem nepieciešama periodiska opiātu terapija, naltreksona/bupropiona terapija uz laiku jāpārtrauc, un opiātu deva jāpaaugstina virs standarta devas (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ja nepieciešama pastāvīga opiātu terapija, naltreksona/bupropiona terapija ir jāpārtrauc. Lai novērstu negaidītu atcelšanas simptomu rašanos, naltreksons/bupropions jālieto piesardzīgi 7–10 dienas pēc ilgstošas opioīdu lietošanas pārtraukšanas.

Zāles, ko metabolizē citohroma P450 (CYP) enzīmi

Bupropions tiek metabolizēts līdz nozīmīgākajam aktīvajam metabolītam hidroksibupropionam galvenokārt ar citohroma P450 CYP2B6 palīdzību, tādējādi, lietojot kopā ar zālēm, kuras inducē vai inhibē CYP2B6, pastāv mijiedarbības iespējamība. Lai gan to nemetabolizē CYP2D6 izoenzīms, bupropions un tā galvenais metabolīts hidroksibupropions inhibē CYP2D6 metabolisma ceļu, un pastāv iespēja, ka tas ietekmē ar CYP2D6 metabolizētās zāles.

CYP2D6 substrāti

Klīniskajā pētījumā naltreksonu/bupropionu (32 mg naltreksona hidrohlorīda/360 mg bupropiona hidrohlorīda dienā) lietoja vienlaicīgi ar 50 mg metoprolola (CYP2D6 substrāts).

Naltreksons/bupropions paaugstināja metoprolola AUC un C_{max} attiecīgi aptuveni 4 un 2 reizes, salīdzinot ar metoprolola viena paša lietošanu. Līdzīgu klīnisku zāļu mijiedarbību, kas izraisīja pastiprinātu CYP2D6 substrātu farmakokinētisko iedarbību, novēroja, lietojot bupropionu vienu pašu ar dezipramīnu un venlafaksīnu.

Lietojojot bupropionu vienlaicīgi ar zālēm, ko metabolizē CYP2D6 izoenzīms, tai skaitā ar noteiktiem antidepresantiem (SSAI un daudzi tricikliskie antidepresanti, piemēram, dezipramīns, imipramīns, paroksetīns), antipsihotiskiem līdzekļiem (piemēram, haloperidols, risperidons un tiorizadīns), bēta blokatoriem (piemēram, metoprolols) un 1C klases antiaritmiskajiem līdzekļiem (piemēram, propafenons un flekainīds), ir jāievēro piesardzība, un lietošana jāuzsāk ar vienlaicīgi lietojamo zāļu devu diapazona mazāko devu. Lai gan citaloprāmu galvenokārt nemetabolizē CYP2D6, vienā pētījumā bupropions paaugstināja citaloprāma C_{max} un AUC attiecīgi par 30% un 40%. Zālēm, kurām efektivitātes panākšanai ir nepieciešama metaboliska aktivēšana ar CYP2D6 (piemēram, tamoksifēns), var būt samazināta efektivitāte, lietojot vienlaicīgi ar tādiem CYP2D6 inhibitoriem kā bupropions. Ja naltreksonu/bupropionu pievieno terapijas shēmai pacientam, kurš jau saņem zāles, ko metabolizē CYP2D6, ir jāapsver nepieciešamība samazināt oriģinālo zāļu, īpaši zāļu ar šauru terapeitisko indeksu, devu. Ja iespējams, zālēm ar šauru terapeitisko indeksu, piemēram, tricikliskajiem antidepresantiem, jāapsver zāļu terapeitiskās koncentrācijas kontrole.

CYP2B6 induktori, inhibitori un substrāti

Bupropions tiek metabolizēts par tā galveno aktīvo metabolītu hidroksibupropionu galvenokārt ar CYP2B6 izoenzīma palīdzību. Pastāv naltreksona/bupropiona un zāļu, kas inducē CYP2B6 izoenzīmu vai ir tā substrāti, mijiedarbības iespējamība.

Tā kā bupropions tiek plaši metabolizēts, ieteicams ievērot piesardzību, lietojot naltreksonu/bupropionu vienlaicīgi ar zālēm, kas inducē CYP2B6 (piemēram, karbamazepīns, fenitoīns, ritonavīrs, efavirens), jo tās var ietekmēt naltreksona/bupropiona klīnisko efektivitāti. Virknē pētījumu veselīem brīvprātīgajiem ritonavīrs (100 mg divas reizes dienā vai 600 mg divas reizes dienā) vai ritonavīrs 100 mg kopā ar lopinavīru 400 mg divas reizes dienā samazināja bupropiona un tā galveno metabolītu iedarbību no devas atkarīgā veidā par 20–80%. Līdzīgi efavirens 600 mg vienu reizi dienā, lietojot divas nedēļas, samazināja bupropiona iedarbību veselīem brīvprātīgajiem aptuveni par 55%.

Zāļu, kas var inhibēt bupropiona metabolismu ar CYP2B6 izoenzīma palīdzību (piemēram, CYP2B6 substrāti – ciklofosfamīds, ifosfamīds, un CYP2B6 inhibitori – orfenadrīns, tiklopidīns, klopidogrels), vienlaicīga lietošana var paaugstināt bupropiona līmeni un pazemināt aktīvā metabolīta

hidroksibupropiona līmeni plazmā. Bupropiona metabolisma ar CYP2B6 palīdzību inhibēšanas un izrietošo bupropiona–hidroksibupropiona attiecības izmaiņu klīniskās sekas pašlaik nav zināmas, bet, iespējams, var izraisīt naltreksona/bupropiona efektivitātes samazināšanos.

OCT2 substrāti

Bupropions un tā metabolīti konkurējoši inhibē OCT2 nieru kanāliņu bazolaterālā membrānā, kas atbild par kreatinīna sekrēciju, līdzīgi kā OCT2 substrāts cimetidīns. Tādēļ vieglu kreatinīna paaugstināšanos pēc ilgstošas naltreksona/bupropiona terapijas visdrīzāk izraisa OCT2 inhibēšana, un tas neliecina par kreatinīna klīrensa izmaiņām. Naltreksona/bupropiona lietošana ar citiem OCT2 substrātiem (piemēram, metformīnu) klīniskajos pētījumos neliecināja par devas pielāgošanas vai citu piesardzības pasākumu nepieciešamību.

Cita mijiedarbība

Laī gan klīniskie dati neliecināja par bupropiona un alkohola farmakokinētisku mijiedarbību, ir saņemti reti ziņojumi par nevēlamām neiropsihiskām blakusparādībām vai samazinātu alkohola toleranci pacientiem, kuri bupropiona terapijas laikā lietoja alkoholu. Naltreksona un alkohola farmakokinētiskā mijiedarbība nav zināma. Alkohola lietošana naltreksona/bupropiona terapijas laikā jāsamazina vai no tās ir jāizvairās.

Piesardzība jāievēro, ordinējot naltreksonu/bupropionu pacientiem ar predisponējošiem faktoriem, kas var paaugstināt krampju risku, tai skaitā:

- tā kā ārstēšana ar naltreksonu/bupropionu var izraisīt glikozes līmeņa pazemināšanos pacientiem ar cukura diabētu, jāizvērtē insulīna un/vai iekšķīgi lietojamo pret diabēta līdzekļu deva, lai samazinātu hipoglikēmijas risku, kas var veicināt krampju rašanos pacientiem;
- zāļu, kas var samazināt krampju sliekšni, tai skaitā antipsihotisko līdzekļu, antidepresantu, pretmalārijas līdzekļu, tramadola, teofilīna, sistēmiski lietojamo steroīdu, hinolonu un antihistamīna līdzekļu ar sedatīvu iedarbību, vienlaicīga lietošana.

Naltreksons/bupropions ir kontraindicēts pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem ārstēšanu ar monoamīnoksidāzes inhibitoriem, bupropionu vai naltreksonu, pacientiem ar akūtiem alkohola vai benzodiazepīnu atcelšanas simptomiem, pacientiem, kuri pašlaik ir atkarīgi no ilgstošas opioīdu vai opiātu agonistu lietošanas (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Ordinējot naltreksonu/bupropionu pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem levodopu vai amantadīnu, jāievēro piesardzība. Ierobežoti klīniskie dati liecina par lielāku nevēlamo blakusparādību (piemēram, sliktas dūšas, vemšanas un neiropsihisku nevēlamo blakusparādību – skatīt 4.8. apakšpunktu) sastopamību pacientiem, kuri saņem bupropionu vienlaicīgi ar levodopu vai amantadīnu.

Piesardzība jāievēro, ordinējot naltreksonu/bupropionu ar UGT 1A2 un 2B7 inhibitoriem vai induktoriem, jo tie var izmainīt naltreksona iedarbību.

Naltreksons/bupropions kopā ar alfa adrenoblokatoriem vai klonidīnu nav pētīts.

Tā kā bupropions tiek plaši metabolizēts, ieteicams ievērot piesardzību, lietojot naltreksonu/bupropionu vienlaicīgi ar zālēm, kas inhibē metabolismu (piemēram, valproāts), jo tās var ietekmēt klīnisko efektivitāti un drošumu.

Naltreksonu/bupropionu ieteicams lietot ēšanas laikā, jo zināms, ka gan naltreksona, gan bupropiona koncentrācija plazmā, lietojot kopā ar pārtiku, paaugstinās, un klīnisko pētījumu dati par efektivitāti un drošumu pamatojas uz lietošanu kopā ar pārtiku.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par naltreksona/bupropiona lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami. Kombinācija nav pārbaudīta reproduktīvās toksicitātes pētījumos. Naltreksona pētījumi ar dzīvniekiem

pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3 apakšpunktu); bupropiona pētījumos ar dzīvniekiem neieguva skaidrus pierādījumus par reproduktīvo risku. Potenciālais risks cilvēkam nav zināms.

Naltreksonu/bupropionu nedrīkst lietot grūtniecības laikā vai sievietēm, kuras pašlaik cenšas palikt stāvoklī.

Barošana ar krūti

Naltreksons un bupropions, kā arī to metabolīti izdalās cilvēka pienā.

Tā kā informācija par naltreksona un bupropiona sistēmisko iedarbību uz jaundzimušajiem/zīdaiņiem, kas baroti ar krūti, ir ierobežota, risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem izslēgt nevar. Naltreksonu/bupropionu nedrīkst lietot bērna barošanas ar krūti laikā.

Fertilitāte

Datu par naltreksona un bupropiona kombinētas lietošanas ietekmi uz fertilitāti nav. Reproductīvās toksicitātes pētījumos nenovēroja bupropiona ietekmi uz fertilitāti. Naltreksona iekšķīga lietošana žurkām izraisīja nozīmīgu pseidogrūsnību palielināšanos un grūsnības rādītāju samazināšanos, lietojot naltreksona devu, kas 30 reizes pārsniedz naltreksona/bupropiona devu. Šo novērojumu nozīme attiecībā uz cilvēku fertilitāti nav zināma (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Naltreksons/bupropions maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Vadot transportlīdzekļus vai apkalpojot mehānismus, jāņem vērā, ka ārstēšanas laikā var rasties reibonis (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Naltreksona/bupropiona drošumu izvērtēja piecos dubultaklos, placebo kontrolētos pētījumos 4754 personām ar lieko svaru vai aptaukošanos (3239 personas ārstētas ar naltreksonu/bupropionu un 1515 personas ārstētas ar placebo), ārstēšanas periods bija līdz 56 nedēļām.

Klīniskajos pētījumos 23,8% personu, kas saņēma naltreksonu/bupropionu, un 11,9% personu, kas saņēma placebo, pārtrauca ārstēšanu nevēlamo blakusparādību dēļ. Visbiežākās naltreksona/bupropiona nevēlamās blakusparādības bija slikta dūša, aizcietējums, vemšana, reibonis un sausa mute. Visbiežākās nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ pārtrauca naltreksona/bupropiona lietošanu, bija slikta dūša, galvassāpes, reibonis un vemšana.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots, lietojot fiksētu devu kombināciju

Turpmāk norādītais naltreksona/bupropiona (NB) drošuma profils pamatojas uz klīniskajiem pētījumiem, kas veikti ar fiksētu devu kombināciju (nevēlamo blakusparādību sastopamība vismaz 0,1% un divreiz lielāka nekā placebo). Turpmāk norādītais saraksts sniedz informāciju arī par atsevišķu sastāvdaļu naltreksona (N) un bupropiona (B) nevēlamajām blakusparādībām, kas norādītas attiecīgajos apstiprinātajos zāļu aprakstos.

Nevēlamo blakusparādību biežums sagrupēts saskaņā ar šādu definīciju: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

1. tabula.

Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots personām, kas saņēma naltreksonu/bupropionu, naltreksonu un bupropionu

Orgānu sistēmas klasifikācija	Biežums	Nevēlamā blakusparādība (zāles*)
Infekcijas un infestācijas	Retāk	Mutes herpes (N), <i>tinea pedis</i> (N)

Orgānu sistēmas klasifikācija	Biezums	Nevēlamā blakusparādība (zāles*)
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Bieži	Samazināts limfocītu skaits (NB)
	Retāk	Limfadenopātija (N)
	Reti	Idiopātiska trombocitopēniskā purpura (N)
Imūnās sistēmas traucējumi**	Bieži	Paaugstinātas jutības reakcijas, piemēram, nātrene (B)
	Retāk	Nātrene (NB)
	Ļoti reti	Angioedēma (NB), Daudz smagākas paaugstinātas jutības reakcijas, tai skaitā angioedēma, aizdusa/bronhospazma un anafilaktisks šoks. Ziņots arī par artralģiju, mialģiju un drudzi kopā ar izsitumiem un citiem simptomiem, kas liecina par vēlīnu paaugstinātu jutību. Šie simptomi var atgādināt seruma slimību (B)
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Bieži	Samazināta ēstgriba (N)
	Retāk	Dehidratācija (NB), anoreksija (B)
	Reti	Glikozes līmeņa asinīs traucējumi (B)
Psihiskie traucējumi	Ļoti bieži	Nemiers (N), bezmiegs (N, B)
	Bieži	Aizkaitināmība (N), afektīvi traucējumi (N), depresija (B), nemiers (B)
	Retāk	Patoloģiski sapņi (NB, N) ^a , nervozitāte (NB, N) ^a , disociācija (apreibuma sajūta) (NB), sasprindzinājums (NB), ažitācija (NB, N, B) ^a , garastāvokļa svārstības (NB), apjukuma stāvoklis (N), depresija (N), halucinācijas (N), paranoja (N), dezorientācija (N), nakts murgi (N), dzimumtieksmes traucējumi (N), apjukums (B)
	Reti	Aizkaitināmība (B), pašnāvības domas (N), pašnāvības mēģinājums (N), naidīgums (B), halucinācijas (B), depersonalizācija (B), patoloģiski sapņi, tai skaitā nakts murgi (B)
	Ļoti reti	Maldi (B), paranoidālas domas (B), nemierīgums (B), agresija (B)
	Nav zināmi	Pašnāvības domas un pašnāvnieciska uzvedība (B) ^{****} , psihozes (B), nemiers (NB), halucinācijas (NB), bezmiegs (NB), aizkaitināmība (NB)
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Galvassāpes (N), nemierīgums (N)
	Bieži	Reibonis (NB, N, B) ^a , trīce (NB, N, B) ^a , disgeizija (NB), uzmanības traucējumi (NB), letarģija (NB), koncentrēšanās traucējumi (B), galvassāpes (B), garšas traucējumi (B)
	Retāk	Intensijas trīce (NB), līdzsvara traucējumi (NB), amnēzija (NB), garīgi traucējumi (NB), presinkope (NB), miegainība (N)
	Reti	Distonija (B), ataksija (B), parkinsonisms (B), koordinācijas trūkums (B), atmiņas traucējumi (B), parestēzija (B), sinkope (B), krampji (B) ^{***}
	Nav zināmi	Galvassāpes (NB)
Acu bojājumi	Bieži	Pastiprināta asarošana (N)
	Retāk	Neskaidra redze (N), acu kairinājums (N), acu pietūkums (N), acu sāpes vai astenopija (N), fotofobija (N), redzes traucējumi (B)
Ausu un labirinta bojājumi	Bieži	Troksnis ausīs (NB, N, B) ^a , vertigo (NB, N) ^a
	Retāk	Kustību (šūpes) slimība (NB), sāpes ausīs (N), nepatīkama sajūta ausīs (N)
Sirds funkcijas traucējumi	Bieži	Sirdsklauves (NB, N, B) ^a , izmaiņas elektrokardiogrammā (N)

Orgānu sistēmas klasifikācija	Biezums	Nevēlamā blakusparādība (zāles*)
	Retāk	Tahikardija (NB, N, B) ^a
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži	Karstuma viļņi (NB)
	Retāk	Asinsspiediena svārstības (N), asinsspiediena paaugstināšanās (dažreiz smaga) (B), pietvīkums (N, B)
	Reti	Vazodilatācija (B), posturāla hipotensija (B)
	Nav zināmi	Hipertensija (NB)
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Bieži	Sāpes krūškurvī (N)
	Retāk	Aizlikts deguns (N), nepatīkama sajūta degunā (N), rinoreja (N), šķaudīšana (N), sāpes rīklē un balsenē (N), palielināts krēpu daudzums (N), deguna blakusdobumu iekaisums (N), aizdusa (N), disfonija (N), klepus (N), žāvāšanās (N)
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Sāpes vēderā (N), slikta dūša (NB, N) ^a , aizcietējums (NB, N, B) ^a , vemšana (NB, N) ^a
	Bieži	Sausa mute (NB, N, B) ^a , zobu sāpes (NB) ^b , sāpes vēdera augšdaļā (NB), caureja (N), kuņģa-zarnu trakta traucējumi, tai skaitā slikta dūša un vemšana (B), sāpes vēderā (B)
	Retāk	Sāpes vēdera lejasdaļā (NB), atraugas (NB), lūpu pietūkums (NB), zobu kariess (NB) ^b , asiņaini izkārnījumi (NB), trūce (NB), vēdera uzpūšanās (N), hemoroīdi (N), čūla (N)
	Nav zināmi	Diskomforts vēdera rajonā (NB), dispepsija (NB)
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Retāk	Holecistīts (NB), aknu bojājumi (N), paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs (N), hepatīts (N), paaugstināts aknu enzīmu līmenis (NB)
	Reti	Dzelte (B), hepatīts (B)
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži	Hiperhidroze (NB), nieze (NB, N, B) ^a , alopecija (NB, N) ^a , izsitumi (N, B), svīšana (B)
	Retāk	Pinnes (N), seboreja (N)
	Reti	<i>Erythema multiforme</i> un Stīvensa-Džonsona sindroms (B), psoriāzes paasināšanās (B)
	Nav zināmi	Izsitumi (NB)
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Ļoti bieži	Artralģija (N), mialģija (N)
	Retāk	Starpskriemeļu diska trūce (NB), sāpes žoklī (NB), sāpes cirksnī (N)
	Reti	Raustīšanās (B)
	Ļoti reti	Rabdomiolīze (N)
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Retāk	Neatliekama nepieciešamība urinēt (NB), polakiūrija (N), dizūrija (N)
	Reti	Bieža urinēšana un/vai urīna aizture (B)
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Bieži	Aizkavēta ejakulācija (N)
	Retāk	Neregulāras menstruācijas (NB), asiņošana no maksts (NB), erektilā disfunkcija (NB, N) ^a , vulvovagināls sausums (NB)
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Bieži	Nervozitāte (NB), palielināts enerģiskums (N), drebuļi (N), drudzis (B), hiperhidroze (N)
	Retāk	Patoloģiska sajūta (NB), astēnija (NB, N, B) ^a , slāpes (NB, N) ^a , karstuma sajūta (NB, N) ^a , palielināta ēstgriba (N), ķermeņa masas palielināšanās (N), pireksija (N), perifērs aukstums (N), sāpes (N), sāpes krūškurvī (B)
	Nav zināmi	Nogurums (NB)

Orgānu sistēmas klasifikācija	Biežums	Nevēlamā blakusparādība (zāles*)
Izmeklējumi	Retāk	Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs (NB), pazemināts hematokrīts (NB)

* N = naltreksons; B = bupropions; NB = naltreksons/bupropions.

** Paaugstināta jutība var izpausties kā ādas reakcijas. Skatīt „Imūnās sistēmas traucējumi” un „Ādas un zemādas audu bojājumi”.

*** Krampju sastopamība ir aptuveni 0,1% (1/1000). Visbiežākais krampju veids ir ģeneralizēti toniski kloniskie krampji, krampju veids, kas dažos gadījumos var izraisīt pēcepileptiskās lēkmes apjukumu vai atmiņas traucējumus (skatīt 4.4. apakšpunktu).

**** Bupropiona terapijas laikā ziņots par pašnāvības domu un pašnāvnieciskas uzvedības gadījumiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

^a Nevēlamās blakusparādības uzskaitītas NB biežuma grupā, ja novērotas, lietojot NB un vienu vai abas atsevišķas sastāvdaļas.

^b Zobu sāpes un zobu kariess, lai gan neatbilst tabulā iekļaušanas kritērijiem, ir uzskaitītas pamatojoties uz pacientu ar mutes sausumu apakšgrupu, kurā novēroja lielāku zobu sāpju un zobu kariesa sastopamību pacientiem, kas ārstēti ar NB salīdzinājumā ar placebo.

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Krampji: krampju sastopamība naltreksona/bupropiona klīniskās programmas laikā, lietojot NB, bija 0,06% (2/3239 personām). Personu grupā, kas ārstēta ar naltreksonu/bupropionu, abi krampju gadījumi tika uzskatīti par nopietniem un to dēļ pārtrauca ārstēšanu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Placebo grupā krampju gadījumu nebija.

Nevēlamās kuņģa-zarnu trakta blakusparādības: lielākā daļa personu, kas ārstētas ar naltreksonu/bupropionu un kurām bija slikta dūša, ziņoja par blakusparādību 4 nedēļu laikā pēc ārstēšanas uzsākšanas. Blakusparādības parasti bija pašierobežojošas, vairākums blakusparādību izzuda 4 nedēļu laikā, un gandrīz visas izzuda līdz 24. nedēļai. Līdzīgi, par vairākumu aizcietējuma blakusparādību personām, kas ārstētas ar naltreksonu/bupropionu, ziņoja devas paaugstināšanas fāzes laikā. Aizcietējuma izžušanas laiks bija līdzīgs personām, kas ārstētas ar naltreksonu/bupropionu, un personām, kas ārstētas ar placebo. Aptuveni puse personu, kas ārstētas ar naltreksonu/bupropionu un kurām bija vemšana, pirmo reizi ziņoja par blakusparādību devas paaugstināšanas fāzes laikā. Vemšanas izžušanas laiks parasti bija ātrs (vienas nedēļas laikā), un gandrīz visas blakusparādības izzuda 4 nedēļu laikā. Šo bieži sastopamo kuņģa-zarnu trakta nevēlamo blakusparādību sastopamība naltreksona/bupropiona grupā, salīdzinot ar placebo, bija šāda: slikta dūša (31,8%, salīdzinot ar 6,7%), aizcietējums (18,1%, salīdzinot ar 7,2%) un vemšana (9,9%, salīdzinot ar 2,9%). Izteiktas sliktas dūšas, smaga aizcietējuma un smagas vemšanas sastopamība bija zema, bet augstāka personām, kas ārstētas ar naltreksonu/bupropionu, salīdzinot ar personām, kas ārstētas ar placebo (izteikta slikta dūša: naltreksons/bupropions – 1,9%, placebo – <0,1%; smags aizcietējums: naltreksons/bupropions – 0,6%, placebo – <0,1%; smaga vemšana: naltreksons/bupropions – 0,7%, placebo – 0,3%). Neviena sliktas dūšas, aizcietējuma vai vemšanas blakusparādība netika uzskatīta par nopietnu.

Citas biežas nevēlamās blakusparādības: vairākums personu, kas ārstētas ar naltreksonu/bupropionu un kuras ziņoja par reiboni, galvassāpēm, bezmiegu vai sausu muti, pirmo reizi ziņoja par šīm blakusparādībām devas paaugstināšanas fāzes laikā. Sausa mute var būt saistīta ar zobu sāpēm un zobu kariesu; pacientu ar sausu muti apakšgrupā lielāku zobu sāpju un zobu kariesa sastopamību novēroja personām, kas ārstētas ar naltreksonu/bupropionu, salīdzinot ar personām, kas ārstētas ar placebo. Stipru galvassāpju, smaga reiboņa un smaga bezmiega sastopamība bija zema, bet augstāka personām, kas ārstētas ar naltreksonu/bupropionu, salīdzinot ar personām, kas ārstētas ar placebo (stipras galvassāpes: naltreksons/bupropions – 1,1%, placebo – 0,3%; smags reibonis: naltreksons/bupropions – 0,6%, placebo – 0,2%; smags bezmiegs: naltreksons/bupropions – 0,4%, placebo – <0,1%). Neviena no reiboņa, sausas mutes, galvassāpju vai bezmiega blakusparādībām personām, kas ārstētas ar naltreksonu/bupropionu, netika uzskatīta par nopietnu.

Gados vecāki pacienti

Gados vecāki pacienti var būt jutīgāki pret dažām naltreksona/bupropiona blakusparādībām, kas saistītas ar centrālo nervu sistēmu (galvenokārt, reiboni un trīci). Lielāka vecuma grupās ir palielināta

kuņģa-zarnu trakta traucējumu sastopamība. Biežākās blakusparādības, kuru dēļ gados vecāki cilvēki pārtrauca ārstēšanu, bija slikta dūša, vemšana, reibonis, aizcietējums.

2. tipa cukura diabēts

Pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu, kas ārstēti ar naltreksonu/bupropionu, bija lielāka kuņģa-zarnu trakta blakusparādību, galvenokārt, slikta dūša, vemšanas un caurejas, sastopamība nekā personām bez cukura diabēta. Pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu sakarā ar vienlaicīgi lietotām zālēm (piemēram, metformīnu) var būt lielāka nosliece uz šādām parādībām vai lielāka esošu kuņģa-zarnu trakta traucējumu (piemēram, gastroparēzes), kas rada noslieci uz kuņģa-zarnu trakta simptomu rašanos, iespējamība.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem bija lielāka ar kuņģa-zarnu traktu un centrālo nervu sistēmu saistīto blakusparādību sastopamība, līdz ar to šiem pacientiem bija zemāka naltreksona/bupropiona panesamība kopējā dienas devā 32 mg naltreksona/360 mg bupropiona, kas, domājams, ir augstākas aktīvo metabolītu koncentrācijas plazmā dēļ. Ar panesamību saistīto blakusparādību veidi bija līdzīgi tiem, kas novēroti pacientiem ar normālu nieru darbību (skatīt 4.2., 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamajām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pieredze par pārdozēšanu cilvēkiem

Pieredzes par pārdozēšanu, lietojot bupropiona un naltreksona kombināciju, nav. Klīniskajos pētījumos lietotā bupropiona un naltreksona kombinācijas maksimālā dienas deva saturēja 50 mg naltreksona hidrohlorīda un 400 mg bupropiona hidrohlorīda. Visnopietnākās bupropiona un naltreksona kombinācijas pārdozēšanas klīniskās izpausmes, visticamāk, ir saistītas ar bupropionu.

Bupropions

Ziņots par devu, kas 10 reizes pārsniedz bupropiona maksimālo terapeitisko devu (līdzvērtīga aptuveni 8 reizes pārsniegtai ieteicamajai naltreksona/bupropiona dienas devai), akūtu pārdozēšanu. Aptuveni vienā trešdaļā šo pārdozēšanas gadījumu ziņoja par krampjiem. Citas nopietnas reakcijas, par kurām ziņots, pārdozējot tikai bupropionu, bija halucinācijas, samaņas zudums, sinusa tahikardija un tādas izmaiņas EKG kā sirds vadīšanas traucējumi (tai skaitā QRS pagarināšanās) vai aritmijas. Par drudzi, muskuļu stīvumu, rabdomiolīzi, hipotensiju, stuporu, komu un elpošanas mazspēju ziņoja galvenokārt tad, ja bupropions bija viena no vairākām pārdozētajām zālēm.

Lai gan vairākums personu atveseļojās bez sekām, ir ziņots par nāves gadījumiem, kas saistīti ar bupropiona viena paša pārdozēšanu personām, kas lietojušas lielas zāļu devas.

Naltreksons

Pieredze par naltreksona pārdozēšanu monoterapijā cilvēkiem ir ierobežota. Vienā pētījumā personām, kas saņēma 800 mg naltreksona hidrohlorīda dienā (līdzvērtīgi 25 reizes pārsniegtai naltreksona/bupropiona ieteicamajai dienas devai) vienu nedēļu, pierādījumu par toksicitāti nebija.

Pārdozēšanas ārstēšana

Jānodrošina atbilstoša elpceļu caurlaidība, oksigenācija un ventilācija. Jākontrolē sirds ritms un organisma stāvokļa galvenie rādītāji. Pirmajās 48 stundās pēc pārdozēšanas ieteicama EEG kontrole. Ieteicami arī vispārēji atbalstoši un simptomātiskās ārstēšanas pasākumi. Vemšanas izraisīšana nav ieteicama.

Jāordinē aktivētā ogle. Pieredzes par forsētās diurēzes, dialīzes, hemoperfūzijas vai apmaiņas transfūzijas izmantošanu bupropiona un naltreksona kombinācijas pārdozēšanas ārstēšanā nav. Specifisks antidots bupropiona un naltreksona kombinācijas pārdozēšanas gadījumā nav zināms.

Tā kā pastāv ar bupropiona lietošanu saistīts, no devas atkarīgs krampju risks, pēc aizdomām par naltreksona/bupropiona pārdozēšanu ir jāapsver hospitalizācija. Pamatojoties uz pētījumiem ar dzīvniekiem, krampjus ieteicams ārstēt, intravenozi ievadot benzodiazepīnus un nozīmējot citus atbalstošus pasākumus pēc vajadzības.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: centrālās darbības līdzekļi pret aptaukošanos, bupropions un naltreksons. ATĶ kods: A08AA62.

Darbības mehānisms un farmakodinamiskā iedarbība

Precīza naltreksona/bupropiona neiroķīmiskā ēstgribu nomācošā iedarbība nav pilnībā skaidra. Zālēm ir divas sastāvdaļas: naltreksons – μ (mī) opioīdu antagonists, un bupropions – vājš neironu dopamīna un norepinefrīna atpakaļsaistīšanās inhibitors. Šīs sastāvdaļas ietekmē divus galvenos galvas smadzeņu apvidus, proti, hipotalāma lokveida kodolu un mezolimbisko dopamīnerģisko sistēmu.

Hipotalāma lokveida kodolā bupropions stimulē proopiomelanokortīna (POMK) neironus, kas izdala alfa melanocītus stimulējošo hormonu (α -MSH), kas savukārt saistās ar melanokortīna 4 receptoriem (MK4-R) un stimulē tos. Kad atbrīvojas α -MSH, POMK neironi vienlaicīgi atbrīvo β -endorfīnu, μ (mī) opioīdu receptoru endogēno agonistu. β -endorfīna saistīšanās ar POMK neironu μ (mī) opioīdu receptoriem mediē negatīvu atgriezeniskās saiknes cilpu POMK neironos, kas izraisa α -MSH atbrīvošanās samazināšanos. Šis inhibējošās atgriezeniskās saites cilpas bloķēšana ar naltreksonu, iespējams, veicina daudz spēcīgāku un ilgstošāku POMK neironu aktivēšanos, tādējādi pastiprinot bupropiona ietekmi uz enerģijas līdzsvaru. Preklīniskie dati liecina, ka, lietojot kopā, naltreksonam un bupropionam var būt lielāka nekā papildinoša iedarbība uz šo apvidu, lai samazinātu pārtikas uzņemšanu.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Naltreksona/bupropiona ietekmi uz ķermeņa masas zudumu, ķermeņa masas saglabāšanu, vidukļa apkārtmēru, ķermeņa kompozīciju, ar aptaukošanos saistītajiem sirds-asinsvadu un vielmaiņas rādītāju marķieriem un pacienta ziņoto novērtējumu pētīja dubultaklos, placebo kontrolētos 2. un 3. fāzes aptaukošanās pētījumos (ĶMI diapazons 27–45 kg/m²), kuru ilgums bija 16–56 nedēļas un kuros pacientus randomizēja naltreksona hidrohlorīda (16–50 mg/dienā) un/vai bupropiona hidrohlorīda (300–400 mg/dienā), vai placebo grupā.

Ietekme uz ķermeņa masas zudumu un masas saglabāšanu

Četri daudzcentru, dubultakli, placebo kontrolēti 3. fāzes aptaukošanās pētījumi (NB-301, NB-302, NB-303 un NB-304) tika veikti, lai izvērtētu naltreksona/bupropiona ietekmi kopā ar dzīvesveida izmaiņām 4536 personām, kas randomizētas naltreksona/bupropiona vai placebo grupā. Ārstēšanu uzsāka ar devas paaugstināšanas periodu. Trijos no šiem pētījumiem (NB-301, NB-302 un NB-304) primāro mērķa kritēriju noteica pēc 56 nedēļām, un 1 pētījumā (NB-303) primāro mērķa kritēriju noteica 28. nedēļā, bet pētījumu turpināja 56 nedēļas. Pētījumos NB-301, NB-303 un NB-304 ietvēra periodiskus norādījumus no pētījuma centra par uzņemto kaloriju samazināšanu un fiziskās aktivitātes palielināšanu, bet NB-302 pētījumā ietvēra intensīvu uzvedības modifikācijas programmu, kas sastāvēja no 28 konsultācijām 56 nedēļu laikā un nozīmētu stingru diētu un vingrinājumu programmu. NB-304 pētījumā novērtēja personas ar 2. tipa cukura diabētu, kuras ar iekšķīgi lietojamiem pret diabēta līdzekļiem vai tikai ar diētu un vingrinājumiem nepanāca glikēmijas mērķa rādītāju HbA_{1c} <7% (53 mmol/mol). NB-303 pētījums ietvēra atkārtotu randomizāciju maskētā veidā un lielākas naltreksona (48 mg naltreksona hidrohlorīda/360 mg bupropiona hidrohlorīda) devas pievienošanu 28. nedēļā pusei no personām aktīvās terapijas grupā, kurām nebija atbilstošas atbildes reakcijas uz

ārstēšanu, un kā tādu novērtēja primāro mērķa kritēriju, salīdzinot ķermeņa masas izmaiņas 28. nedēļā, lietojot 32 mg naltreksona hidrochlorīda/360 mg bupropiona hidrochlorīda salīdzinājumā ar placebo.

No kopējās 4536 personu populācijas naltreksona/bupropiona 3. fāzes pētījumos 25% bija hipertensija, 33% glikozes līmenis tukšā dūšā pētījuma sākumā bija ≥ 100 mg/dl (5,6 mmol/l), 54% pētījuma sākumā bija dislipidēmija un 11% bija 2. tipa cukura diabēts.

Kombinētajos 3. fāzes pētījumos vidējais vecums bija 46 gadi, 83% bija sievietes un 77% bija baltās rases pārstāvji, 18% bija melnās rases un 5% – citas rases pārstāvji. Sākotnējā stāvoklī KMI bija 36 kg/m^2 un vidējais vidukļa apkārtmērs bija 110 cm. Divi primārie mērķa līdzkritēriji bija ķermeņa masas procentuālās izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, un personu procentuālais īpatsvars, kuri panāca ķermeņa masas kopējo samazināšanos $\geq 5\%$. Datu kopsavilkums par vidējām ķermeņa masas izmaiņām attiecas uz terapijai paredzēto populāciju (ITT – *intent to treat*) (kas definēta kā personas, kas tika randomizētas, kurām bija noteikta ķermeņa masa sākotnējā stāvoklī un kurām definētās ārstēšanas fāzes laikā bija vismaz viens ķermeņa masas mērījums pēc sākotnējā stāvokļa), izmantojot pēdējā novērojuma pārceļšanos uz priekšu (LOCF – *last observation carried forward*) analīzi, kā arī pētījumu pabeigušo personu datu analīzi. Kopsavilkumā par personu, kuras panāca ķermeņa masas samazināšanos $\geq 5\%$ vai $\geq 10\%$, īpatsvaru izmantota sākotnējā novērojuma pārceļšanos uz priekšu (BOCF – *baseline observation carried forward*) analīze visām randomizētajām personām. Kopējā līdzestība pētījumos un terapijas grupās bija līdzīga. Ārstēšanas līdzestības rādītāji apvienotajos 3. fāzes pētījumos bija 67% NB, salīdzinot ar 74% placebo pēc 16 nedēļām; 63% NB, salīdzinot ar 65% placebo pēc 26 nedēļām; 55% NB, salīdzinot ar 55% placebo pēc 52 nedēļām.

Kā redzams 2. tabulā NB-301 pētījumā vidējais procentuālais ķermeņa masas zudums personām, saņemot naltreksonu/bupropionu, bija -5,4%, salīdzinot ar -1,3% ar placebo ārstētām personām. Ķermeņa masas zudumu vismaz 5% no sākotnējās ķermeņa masas biežāk novēroja personām, kas ārstētas ar naltreksonu/bupropionu (31%), salīdzinot ar placebo (12%) (3. tabula). Izteiktāku ķermeņa masas zudumu novēroja personu kohortā, kas pabeidza 56 nedēļu ārstēšanu ar naltreksonu/bupropionu (-8,1%), salīdzinot ar placebo (-1,8%). Līdzīgus rezultātus novēroja līdzīga plānojuma pētījumā NB-303, kurā nozīmīgu ķermeņa masas zudumu novēroja ar naltreksonu/bupropionu ārstētām personām, salīdzinot ar placebo, 28. nedēļā novērtētajā primārajā mērķa kritērijā, un tas saglabājās 56 nedēļas no sākotnējā stāvokļa (3. tabula).

Naltreksonu/bupropionu novērtēja arī kombinācijā ar intensīvām uzvedību modificējošām konsultācijām NB-302 pētījumā. Attiecīgi šeit bija lielāks vidējais ķermeņa masas zudums, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, naltreksona/bupropiona grupā (-8,1%) 56. nedēļā salīdzinājumā ar NB-301 pētījumu (-5,4%) un placebo grupā (-4,9%) salīdzinājumā ar NB-301 pētījumu (-1,3%).

Novērotā ārstēšanas ietekme 2. tipa cukura diabēta pacientiem ar aptaukošanos un lieko svaru (pētījums NB-304) bija nedaudz mazāk izteikta nekā novērots citos 3. fāzes pētījumos. Naltreksons/bupropions (-3,7%) šajā populācijā bija nozīmīgi ($p < 0,001$) daudz efektīvāks nekā placebo (-1,7%).

2. tabula.

Vidējais ķermeņa masas zudums (% izmaiņas) no sākotnējā stāvokļa līdz 56. nedēļai naltreksona/bupropiona (NB) 3. fāzes pētījumos NB-301, NB-302 un NB-304 un no sākotnējā stāvokļa līdz 28. nedēļai 3. fāzes pētījumā NB-303

	56. nedēļas dati						28. nedēļas dati	
	NB-301		NB-302		NB-304		NB-303	
	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO
Terapijai paredzētās populācijas grupa⁺								
N	538	536	565	196	321	166	943	474
Sākotnējais stāvoklis (kg)	99,8	99,5	100,3	101,8	104,2	105,3	100,4	99,4
Vidējās (95% TI) % izmaiņas pēc mazāko kvadrātu metodes, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli	-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)
Pētījumu pabeigušo personu analīzes grupa⁺⁺								
N	296	290	301	106	175	100	619	319
Sākotnējais stāvoklis (kg)	99,8	99,2	101,2	100,4	107,0	105,1	101,2	99,0
Vidējās (95% TI) % izmaiņas pēc mazāko kvadrātu metodes, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli	-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, (-3,4; -1,0)	-7,8 (-8,3; -7,3)	-2,4 (-3,0; -1,8)

TI – ticamības intervāls.

95% ticamības intervāls aprēķināts kā vidējais rādītājs pēc mazāko kvadrātu metodes $\pm 1,96 \times$ standarta kļūda.

⁺ personas, kas tika randomizētas, kurām bija noteikta ķermeņa masa sākotnējā stāvoklī un kurām definētās ārstēšanas fāzes laikā bija vismaz viens ķermeņa masas mērījums pēc sākotnējā stāvokļa. Rezultāti pamatojas uz pārcelto uz priekšu pēdējo novērojumu (LOCF).

⁺⁺ Personas, kurām bija sākotnējā stāvokļa un pēcsākotnējā stāvokļa ķermeņa masas mērījumi un kuras pabeidza 56 nedēļu (pētījumi NB-301, NB-302 un NB-304) vai 28 nedēļu (NB-303) ilgu ārstēšanu.

* Atšķirība no placebo, $p < 0,001$.

Pētījumus NB-301, NB-302 un NB-303 veica personām ar aptaukošanos vai lieko svaru, vai aptaukošanos un blakusslimībām. Pētījumā NB-302 bija daudz intensīvāka uzvedības modifikācijas programma, bet primāro mērķa kritēriju pētījumā NB-303 novērtēja 28. nedēļā, lai vēlākajos pētījuma posmos varētu atkārtoti randomizēt dažādu devu grupās. Pētījumu NB-304 veica personām ar lieko svaru vai aptaukošanos un 2. tipa cukura diabētu.

Personu procentuālais īpatsvars ar $\geq 5\%$ vai $\geq 10\%$ ķermeņa masas zudumu, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, bija lielāks naltreksona/bupropiona grupā salīdzinājumā ar placebo visos četros 3. fāzes aptaukošanās pētījumos (3. tabula).

3. tabula.

Personu procentuālais īpatsvars (%), kuri zaudēja $\geq 5\%$ un $\geq 10\%$ ķermeņa masas no sākotnējā stāvokļa līdz 56. nedēļai 3. fāzes pētījumos NB-301, NB-302 un NB-304 un no sākotnējā stāvokļa līdz 28. nedēļai 3. fāzes pētījumā NB-303

	56. nedēļas dati						28. nedēļas dati	
	NB-301		NB-302		NB-304		NB-303	
	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO
Randomizētā populācija⁺								
N	583	581	591	202	335	170	1001	495
$\geq 5\%$ ķermeņa masas zudums	31*	12	46**	34	28*	14	42*	14
$\geq 10\%$ ķermeņa masas zudums	17*	5	30*	17	13**	5	22*	6
Pētījumu pabeigušās personas⁺⁺								
N	296	290	301	106	175	100	619	319
$\geq 5\%$ ķermeņa masas zudums	62	23	80	60	53	24	69	22
$\geq 10\%$ ķermeņa masas zudums	34	11	55	30	26	8	36	9

⁺ Pārceļot sākotnējo novērojumu uz priekšu (BOCF).

⁺⁺ Personas, kurām bija sākotnējā stāvokļa un pēc sākotnējā stāvokļa ķermeņa masas mērījumi un kuras pabeidza 56 nedēļu (pētījumi NB-301, NB-302 un NB-304) vai 28 nedēļu (NB-303) ilgu ārstēšanu.

* Atšķirība no placebo, $p < 0,001$.

** Atšķirība no placebo, $p < 0,01$.

Pētījumus NB-301, NB-302 un NB-303 veica personām ar aptaukošanos vai lieko svaru, vai aptaukošanos un blakusslimībām. Pētījumā NB-302 bija daudz intensīvāka uzvedības modifikācijas programma, bet primāro mērķa kritēriju pētījumā NB-303 novērtēja 28. nedēļā, lai vēlākajos pētījuma posmos varētu atkārtoti randomizēt dažādu devu grupās. Pētījumu NB-304 veica personām ar lieko svaru vai aptaukošanos un 2. tipa cukura diabētu.

No personām ar 16. nedēļas novērojuma datiem četros 3. fāzes klīniskajos pētījumos 50,8%, kas bija randomizēti naltreksona/bupropiona saņemšanai, zaudēja $\geq 5\%$ sākotnējās ķermeņa masas, salīdzinot ar 19,3% ar placebo ārstēto personu (tie, kuriem bija atbildes reakcija 16. nedēļā). Pēc viena gada vidējais ķermeņa masas zudums (izmantojot LOCF metodi) tiem, kuriem bija atbildes reakcija 16. nedēļā pēc naltreksona/bupropiona lietošanas, bija 11,3%, un 55% zaudēja $\geq 10\%$ ķermeņa masas. Turklāt tiem, kuriem bija atbildes reakcija 16. nedēļā pēc naltreksona/bupropiona lietošanas, bija augstāks terapijas saglabāšanas rādītājs – 87% lietoja zāles 1 gadu. Ķermeņa masas zaudēšanas $\geq 5\%$ 16. nedēļā robežvērtībai bija 86,4% pozitīva prognostiska vērtība un 84,8% negatīva prognostiska vērtība, lai noteiktu, vai ar naltreksonu/bupropionu ārstētā persona panāks vismaz 5% ķermeņa masas zudumu 56. nedēļā. Pacientiem, kuri nesasniedza agrīnas atbildes reakcijas kritēriju, nebija paaugstināta panesība vai drošuma problēmas, salīdzinot ar pacientiem, kuriem bija labvēlīga agrīna atbildes reakcija.

Ietekme uz sirds-asinsvadu un vielmaiņas rādītājiem

Visos 3. fāzes pētījumos ar naltreksonu/bupropionu ārstētām personām novēroja vidukļa apkārtmēra (tai skaitā personām ar 2. tipa cukura diabētu), triglicerīdu, ABL-C un ZBL-C/ABL-C attiecības rādītāju uzlabošanos, salīdzinot ar placebo (4. tabula). Triglicerīdu, ABL-C un ZBL-C/ABL-C attiecības rādītāju uzlabošanos novēroja ar naltreksonu/bupropionu ārstētām personām, kurām sākotnējā stāvoklī bija diagnosticēta dislipidēmija, neatkarīgi no dislipidēmijas ārstēšanas. Vidējā asinsspiediena izmaiņas ir aprakstītas 4.4. apakšpunktā. Turklāt ar naltreksonu/bupropionu ārstētām personām bez 2. tipa cukura diabēta novēroja HOMA-IR (insulīna rezistences mērījuma) un insulīna pazemināšanos tukšā dūšā.

Ietekme uz glikēmijas kontroli pacientiem ar aptaukošanos un 2. tipa cukura diabētu

Pēc 56 nedēļu ārstēšanas personām ar 2. tipa cukura diabētu (NB-304) naltreksons/bupropions, salīdzinot ar placebo, uzrādīja glikēmijas kontroles rādītāju uzlabošanos (4. tabula). Lielāko HbA1c uzlabošanos, salīdzinot ar placebo, novēroja pirmajā mērījumā pēc sākotnējā stāvokļa mērījuma (16. nedēļa, $p < 0,001$). Vidējās HbA1c izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, 56. nedēļā bija -

0,63% ar naltreksonu/bupropionu ārstētām personām, salīdzinot ar placebo ārstētām personām -0,14% (p<0,001). Personām ar HbA1c >8% (64 mmol/mol) sākotnējā stāvoklī HbA1c izmaiņas mērķa kritērija novērtēšanas laikā bija attiecīgi -1,1% un -0,5% naltreksonam/bupropionam salīdzinot ar placebo. Personām, kas ārstētas ar naltreksonu/bupropionu, salīdzinot ar placebo, novēroja glikozes līmeņa tukšā dūšā, insulīna tukšā dūšā, HOMA-IR rādītāju uzlabošanos un personu, kurām nepieciešamas glābjošas pret diabēta zāles, procentuālā īpatsvara samazināšanos.

4. tabula.

Sirds-asinsvadu un vielmaiņas rādītāju izmaiņas no sākotnējā stāvokļa līdz 56. nedēļai 3. fāzes pētījumos NB-301, NB-302 un NB-304 un no sākotnējā stāvokļa līdz 28. nedēļai 3. fāzes pētījumā NB-303

	56. nedēļas dati						28. nedēļas dati	
	NB-301		NB-302		NB-304		NB-303	
	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO
Pilnas analīzes grupa⁺								
N	471	511	482	193	265	159	825	456
Vidukļa apkārtmērs, cm	-6,2*	-2,5	-10,0*	-6,8	-5,0*	-2,9	-6,2*	-2,7
Triglicerīdi, % izmaiņas	-12,7*	-3,1	-16,6*	-8,5	-11,2*	-0,8	-7,3*	-1,4
ABL-C mg/dl	3,4*	-0,1	4,1*	0,9	3,0*	-0,3	1,2*	-1,4
ZBL-C/ABL-C attiecība	-0,21*	-0,05	-0,05*	0,12	-0,15*	0,04	-0,15*	0,07
HbA1c, %	Nav piemērojams				-0,6*	-0,1	Nav piemērojams	
Glikozes līmenis tukšā dūšā, mg/dl	-3,2*	-1,3	-2,4	-1,1	-11,9	-4,0	-2,1	-1,7
Insulīns tukšā dūšā, % izmaiņas	-17,1*	-4,6	-28,0*	-15,5	-13,5	-10,4	-14,1*	-0,5
HOMA-IR, % izmaiņas	-20,2*	-5,9	-29,9*	-16,6	-20,6	-14,7	-16,4*	-4,2

+ Pamatojoties uz LOCF ar pēdējā novērojuma, lietojot zāles, pārceļšanu uz priekšu.

* p vērtība <0,05 (nominālās vērtības), salīdzinot ar placebo grupu.

Pētījumos NB-301, NB-302 un NB-303 veica personām ar aptaukošanos vai lieko svaru, vai aptaukošanos un blakusslimībām. Pētījumā NB-302 bija daudz intensīvāka uzvedības modifikācijas programma, bet primāro mērķa kritēriju pētījumā NB-303 novērtēja 28. nedēļā, lai vēlākajos pētījuma posmos varētu atkārtoti randomizēt dažādu devu grupās. Pētījumu NB-304 veica personām ar lieko svaru vai aptaukošanos un 2. tipa cukura diabētu.

Ietekme uz ķermeņa kompozīciju

Personu apakšgrupā ķermeņa kompozīciju noteica ar duālās enerģijas rentgenstaru absorbcimetriju (DEXA) (naltreksons/bupropions – 79 personas un placebo – 45 personas) un daudzslāņu datortomogrāfijas (DT) skenēšanu (naltreksons/bupropions – 34 personas un placebo – 24 personas). DEXA novērtējums liecināja, ka ārstēšana ar naltreksonu/bupropionu bija saistīta ar lielāku ķermeņa kopējo tauku daudzuma samazināšanos ap iekšējiem orgāniem, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli. Kā bija sagaidāms, ar naltreksonu/bupropionu ārstētām personām bija lielāka kopējā ķermeņa netaukauda masas procentuālā palielināšanās nekā ar placebo ārstētām personām, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli. Šie rezultāti liecina, ka lielākā daļa kopējās ķermeņa masas samazināšanās lielākoties ir saistīta ar taukaudu samazināšanos, tai skaitā ap iekšējiem orgāniem.

Pediatriiskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus Mysimba vienā vai vairākās pediatriiskās populācijas apakšgrupās aptaukošanās indikācijai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā). Naltreksonu/bupropionu nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Vienas devas relatīvās biopieejamības pētījuma rezultāti veseliem cilvēkiem liecināja, ka naltreksona/bupropiona tabletes pēc devas pielāgošanas, pamatojoties uz $AUC_{0-\infty}$ vidējo attiecību un 90% ticamības intervālu, ir bioekvivalentas naltreksona ātrās darbības (IR – *immediate release*) vai bupropiona ilgstošās darbības (PR) tabletēm, kas lietotas monoterapijā.

Uzsūkšanās

Pēc vienas naltreksona/bupropiona tabletes iekšķīgas lietošanas veseliem cilvēkiem naltreksona un bupropiona maksimālā koncentrācija tika sasniegta attiecīgi aptuveni 2 un 3 stundas pēc naltreksona/bupropiona lietošanas. Lietojot kombinācijā, naltreksona vai bupropiona biopieejamība neatšķīrās, nosakot pēc AUC, salīdzinot ar katras vielas atsevišķu lietošanu. Taču, ņemot vērā naltreksona/bupropiona ilgstošu zāļu izdalīšanos, naltreksona C_{max} bija ievērojami pazemināta, salīdzinot ar 50 mg naltreksona hidrohlorīda IR, kas lietotas vienas pašas (aptuveni divkārtā atšķirība pēc devas pielāgošanas). Naltreksona/bupropiona (180 mg bupropiona hidrohlorīda) tablešu bupropiona C_{max} bija līdzvērtīga bupropiona PR (150 mg bupropiona hidrohlorīda), liecinot, ka ar naltreksonu/bupropionu (360 mg bupropiona hidrohlorīda dienā) sasniegtā bupropiona C_{max} ir salīdzināma ar to, ko sasniedz, lietojot tirdzniecībā pieejamo bupropionu PR vienu pašu.

Naltreksons un bupropions labi uzsūcas (>90%) no kuņģa-zarnu trakta, taču naltreksonam ir nozīmīga pirmā metabolisma loka ietekme un līdz ar to – ierobežota sistēmiskā biopieejamība – tikai 5–6% sasniedz sistēmisko cirkulāciju neizmainītā veidā.

Pārtikas ietekme

Lietojot naltreksonu/bupropionu kopā ar augsta tauku satura maltīti, naltreksona AUC un C_{max} palielinājās attiecīgi 2,1 un 3,7 reizes, bet bupropiona AUC un C_{max} palielinājās attiecīgi 1,4 un 1,8 reizes. Līdzsvara koncentrācijā pārtikas ietekme izraisīja naltreksona AUC un C_{max} palielināšanos attiecīgi 1,7 un 1,9 reizes, bet bupropiona – attiecīgi 1,1 un 1,3 reizes. Klīniskā pieredze ietvēra lietošanu dažādos ar maltīti saistītos apstākļos un atbalsta naltreksona/bupropiona tablešu lietošanu ēšanas laikā.

Izkliede

Iekšķīgi lietojama naltreksona un bupropiona, kas lietots naltreksona/bupropiona veidā, vidējais izklijes tilpums līdzsvara koncentrācijā V_{ss}/F bija attiecīgi 5697 litri un 880 litri. Saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām nav plaša: naltreksons – 21% un bupropions – 84%, kas liecina par mazu zāļu mijiedarbības iespējamību aizstāšanas dēļ.

Biotransformācija un eliminācija

Pēc vienas naltreksona/bupropiona tablešu devas iekšķīgas lietošanas veselām pētāmām personām naltreksona vidējais $T_{1/2}$ eliminācijas pusperiods bija aptuveni 5 stundas un bupropiona – 21 stunda.

Naltreksons

Naltreksona galvenais metabolīts ir 6-bēta-naltreksons. Lai gan 6-bēta-naltreksons ir mazāk spēcīgs nekā naltreksons, tas eliminējas daudz lēnāk un līdz ar to cirkulē daudz lielākā koncentrācijā nekā naltreksons. Naltreksonu un 6-bēta-naltreksonu nemetabolizē citohroma P450 enzīmi, un *in vitro* pētījumi liecina, ka svarīgi izoenzīmi netiek inhibēti vai inducēti. Naltreksons galvenokārt tiek metabolizēts par 6-bēta-naltreksonu ar dihidrodioldehidrogenāzes (DD1, DD2 un DD4) palīdzību. Citi nozīmīgākie metabolisma ceļi ir metabolītu – 2-hidroksi-3-O-metilnaltreksona un 2-hidroksi-3-O-metil-6-bēta-naltreksola – veidošanās, ko uzskata par katehol-O-metiltransferāzes (KOMT) mediētu, un glikuronidācija, kas, domājams, ir UGT1A1 un UGT2B7 mediēta.

Naltreksons un tā metabolīti galvenokārt izdalās caur nierēm (37–60% devas). Naltreksona nieru ekskrecijas aprēķinātais rādītājs pēc iekšķīgas lietošanas, ņemot vērā saistīšanos ar olbaltumvielām, ir 89 ml/min. Par galveno eliminācijas ceļu atbildīgie enzīmi nav zināmi. Izdalīšanās ar izkārnījumiem ir nenozīmīgs eliminācijas ceļš.

Bupropions

Bupropions tiek plaši metabolizēts par trīs aktīviem metabolītiem – hidroksibupropionu, treohidrobupropionu un eritrohidrobupropionu. Metabolītiem ir ilgāks eliminācijas pusperiods, un tie uzkrājas lielākā mērā nekā bupropions. *In vitro* rezultāti liecina, ka CYP2B6 ir galvenais hidroksibupropiona veidošanā iesaistītais izoenzīms, bet CYP1A2, 2A6, 2C9, 3A4 un 2E1 ir mazāk iesaistīti. Turpretī literatūrā ziņots, ka treohidrobupropiona veidošanos mediē 11-βēta-hidroksisteroīddehidrogenāze 1. Par eritrohidrobupropiona veidošanos atbildīgais metabolisma ceļš nav zināms.

Bupropions un tā metabolīti inhibē CYP2D6. Hidroksibupropiona saistīšanās ar plazmas proteīniem ir līdzīga kā bupropionam (84%), turpretim pārējo divu metabolītu saistīšanās ir aptuveni puse no daudzuma.

Pēc 200 mg ¹⁴C-bupropiona hidrohlorīda iekšķīgas lietošanas cilvēkiem 87% un 10% radioaktīvās devas atklāja attiecīgi urīnā un izkārnījumos. Neizmainītā veidā izdalījās 0,5% iekšķīgi lietotās bupropiona devas, šāds rezultāts atbilst bupropiona plašajam metabolismam.

Uzkrāšanās

Pēc naltreksona/bupropiona lietošanas divas reizes dienā naltreksona deva neuzkrājas, bet 6-βēta-naltreksols laika gaitā uzkrājas. Pamatojoties uz 6-βēta-naltreksola eliminācijas pusperiodu, ir aprēķināts, ka tas sasniedz līdzsvara koncentrāciju aptuveni 3 dienu laikā. Bupropiona metabolīti (un mazākā mērā nemetabolizēts bupropions) uzkrājas un sasniedz līdzsvara stāvokļa koncentrāciju aptuveni vienas nedēļas laikā. Pētījumi, lai salīdzinātu naltreksona/bupropiona ilgstošās darbības tablešu un atsevišķi lietota bupropiona ilgstošās darbības vai naltreksona ātrās darbības līdzekļa, lietojot vairākās devās (t.i., līdzsvara koncentrācijas apstākļos), AUC vai C_{max}, nav veikti.

Īpašas pacientu grupas

Dzimums un rase: naltreksona/bupropiona apvienoto datu analīzē neatklāja būtiskas ar dzimumu vai rasi saistītas bupropiona vai naltreksona farmakokinētisko rādītāju atšķirības. Taču pietiekami plaši ir pētīti tikai baltās un melnās rases pārstāvji. Pamatojoties uz dzimumu vai rasi, deva nav jāpielāgo.

Gados vecāki cilvēki: naltreksona/bupropiona farmakokinētika gados vecākiem cilvēkiem nav novērtēta. Tā kā naltreksona un bupropiona metabolisma produkti izdalās urīnā, un gados vecākiem cilvēkiem ir lielāka pazeminātas nieru funkcijas iespējamība, izvēloties devu, ir jāievēro piesardzība un ir lietderīgi kontrolēt nieru darbību. Naltreksols/bupropions nav ieteicams pacientiem, kas vecāki par 75 gadiem.

Smēķētāji: naltreksona/bupropiona apvienoto datu analīzē neatklāja būtiskas bupropiona vai naltreksona koncentrācijas plazmā atšķirības smēķētājiem, salīdzinot ar nesmēķētājiem. Cigarešu smēķēšanas ietekmi uz bupropiona farmakokinētiku pētīja 34 veseliem brīvprātīgajiem vīriešiem un sievietēm; 17 bija ilgstoši cigarešu smēķētāji un 17 bija nesmēķētāji. Pēc vienas 150 mg bupropiona hidrohlorīda devas iekšķīgas lietošanas nebija statistiski nozīmīgas bupropiona vai tā aktīvo metabolītu C_{max}, eliminācijas pusperioda, T_{max}, AUC vai klirensa atšķirības smēķētājiem un nesmēķētājiem.

Aknu darbības traucējumi: naltreksona/bupropiona farmakokinētiskie dati pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav pieejami. Pamatojoties uz publicētajā literatūrā pieejamo informāciju un esošo atsevišķu sastāvdaļu zāļu informāciju, personām ar aknu cirozi un vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem sistēmiskā iedarbība ir nozīmīgi augstāka bupropionam un tā metabolītiem (divas līdz trīs reizes) un naltreksonam un tā metabolītiem (līdz 10 reizes augstāka). Naltreksols/bupropions ir kontraindicēts pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem, un tas nav ieteicams pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem.

Nieru darbības traucējumi: vienas devas naltreksona/bupropiona farmakokinētikas pētījums ir veikts personām ar viegliem, vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem, salīdzinot ar personām ar normālu nieru darbību. Šī pētījuma rezultāti parādīja, ka pacientiem ar vidēji smagiem un

smagiem nieru darbības traucējumiem naltreksona un tā metabolītu koncentrācijas plazmā, kā arī bupropiona un tā metabolītu koncentrācijas plazmā laukums zem līknes palielinājās mazāk nekā divas reizes, un pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem bija novērojama mazāka palielināšanās. Pamatojoties uz šiem rezultātiem, pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem nav ieteicama devas pielāgošana. Pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem jāsamazina maksimālā ieteicamā naltreksona/bupropiona dienas deva (skatīt 4.2. apakšpunktu). Naltreksons/bupropions ir kontrindicēts pacientiem ar nieru mazspēju terminālā stadijā vai smagiem nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.3. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Kombinētas bupropiona un naltreksona lietošanas ietekme dzīvniekiem nav pētīta.

Atsevišķu sastāvdaļu neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti un iespējamo kancerogenitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam. Neklīniskajos standartpētījumos jebkādu iedarbību novēroja vienīgi tad, ja izmantotās devas un iedarbības ilgums pārsniedza cilvēkam maksimāli pieļaujamās. Tas liecina, ka klīniskajā praksē šī iedarbība nav būtiska. Taču pastāv daži pierādījumi par hepatotoksicitāti, palielinot devu, jo cilvēkiem novēroja atgriezenisku aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanos, lietojot terapeitiskas un lielākas devas (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Izmaiņas aknās novēro bupropiona pētījumos ar dzīvniekiem, bet tās atspoguļo aknu enzīmu induktora iedarbību. Ieteicamajās devās bupropions cilvēkiem neinducē savu metabolismu. Tas liecina, ka ar aknām saistītajai atradei laboratorijas dzīvniekiem ir tikai ierobežota nozīme bupropiona izvērtēšanā un riska novērtēšanā.

Reproduktīvā toksicitāte

Naltreksons (100 mg/kg dienā, aptuveni 30 reizes pārsniedz naltreksona devu naltreksona/bupropiona kombinācijā, pamatojoties uz mg/m²) žurkām izraisīja būtisku pseidogrūsnību skaita palielināšanos. Žurku mātītēm pēc pārošanās samazinājās arī grūsnību rādītājs. Ietekmes uz tēviņu fertilitāti šajā devu līmenī nebija. Šo novērojumu nozīme attiecībā uz cilvēku fertilitāti nav zināma.

Naltreksonam bija embriocīda ietekme uz žurkām, lietojot 100 mg/kg naltreksona dienā (30 reizes pārsniedz naltreksona/bupropiona devu) pirms grūsnības un tās laikā, un uz trušiem, kurus organoģenēzes laikā ārstēja ar 60 mg/kg naltreksona dienā (36 reizes pārsniedz naltreksona/bupropiona devu).

Bupropiona ietekmes uz fertilitāti pētījumā ar žurkām, lietojot devas līdz 300 mg/kg dienā vai 8 reizes lielākas bupropiona devas nekā nodrošina naltreksons/bupropions, pierādījumus par fertilitātes traucējumiem neieguva.

Genotoksicitāte

Naltreksonam bija negatīvi rezultāti šādos *in vitro* genotoksicitātes pētījumos: baktēriju reversās mutācijas tests (Eimsa tests), pārmantojamās translokācijas tests, Ķīnas kāmjā olnīcu mēshromatīdu apmaiņas tests un peļu limfomas gēnu mutācijas tests. Naltreksonam bija arī negatīvi rezultāti *in vivo* peļu mikrokodoliņu testā. Turpretī pozitīvi rezultāti naltreksonam bija šādos testos: drozofilu recesīvas letalitātes biežuma testā, nespecifiskais DNS bojājums reparācijas testā ar *E.coli* un WI-38 šūnām un metilētā histidīna atliekas urīna analīzē. Šīs pretrunīgās atrades klīniskā nozīme nav zināma.

Genotoksicitātes dati liecina, ka bupropions ir vājš baktēriju mutagēns, bet nav zīdītāju mutagēns. Tādēļ tas nav uzskatāms par cilvēkam genotoksisku līdzekli. Pētījumi ar pelēm un žurkām apstiprina kancerogenitātes trūkumu šajās sugās.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kods

Cisteīna hidrohlorīds
Mikrokristāliska celuloze
Hidroksipropilceluloze
Magnija stearāts
Bezūdens laktoze
Laktozes monohidrāts
Krospovidons (A tipa)
Indigokarmīns (E132)
Hipromeloze
Dinātrija edetāts
Koloidālais silīcija dioksīds

Apvalks

Polivinilspirts
Titāna dioksīds (E171)
Makrogols 3350
Talks
Indigokarmīns (E132)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

30 mēneši

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C

6.5. Iepakojuma veids un saturs

PVH/PHTFE/PVH/alumīnija blisteri.
Iepakojuma lielums: 28, 112 tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/14/988/001-002

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 26 marts 2015

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu/>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REGISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas. Turpmāk reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi atbilstoši Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstam (*EURD* sarakstam), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu un publicēts Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

Ja PADZ un atjaunotā RPP iesniegšanas termiņš sakrīt, abus minētos dokumentus var iesniegt vienlaicīgi.

- **Riska mazināšanas papildu pasākumi**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jānodrošina, ka katrā dalībvalstī, kurā Mysimba nonāk tirgū, visi veselības aprūpes speciālisti, kuri varētu parakstīt Mysimba, ir nodrošināti ar zāļu parakstītājiem paredzētām vadlīnijām. Pirms Mysimba nonākšanas tirgū katrā dalībvalstī reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jāvienojas ar valsts kompetento iestādi par vadlīniju, kas paredzētas zāļu parakstītājiem, saturu un formātu.

Vadlīnijās, kas paredzētas zāļu parakstītājiem, jāiekļauj šādi galvenie elementi:

- atgādinājums par indikācijām un nepieciešamību pārtraukt ārstēšanu, ja pastāv bažas par notiekošās ārstēšanas drošumu vai panesamību vai ja pacienti zaudējuši mazāk nekā 5% no viņu sākotnējās ķermeņa masas;

- atgādinājums par kontrindikācijām, brīdinājumiem un piesardzību lietošanā, kā arī par pacientu, kuriem ir augstāks Mysimba nevēlamo blakusparādību risks, raksturojumu, lai palīdzētu nodrošināt atbilstošu pacientu izvēli.
- **Saistības veikt pēcreģistrācijas pasākumus**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam noteiktā laika periodā jāveic turpmāk norādītie pasākumi.

Apraksts	Izpildes termiņš
<p><i>Pēcreģistrācijas drošuma pētījums:</i></p> <p>Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic daudzcentru, randomizēts, dubultakls, placebo kontrolēts 4. fāzes pētījums, lai novērtētu ilgstošas darbības (<i>extended release</i> – ER) naltreksona/ER bupropiona ietekmi uz būtisku nevēlamu kardiovaskulāru notikumu (<i>major adverse cardiovascular events</i> – MACE) rašanos personām ar lieko svaru un aptaukošanos, un jāiesniedz tā rezultāti. Pētījums regulāri jāuzrauga Datu uzraudzības komitejai (DUK). Pirms pētījuma uzsākšanas jāvienojas par pētījuma protokolu, tai skaitā par DUK privilēģijām.</p>	<p>Pētījuma galīgā ziņojuma iesniegšana līdz 2022. gada 31. martam.</p> <p>Protokola iesniegšana līdz 2015. gada 31. martam.</p>

III PIELIKUMS
MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Mysimba 8 mg/90 mg ilgstošās darbības tabletes
naltrexoni hydrochloridum/bupropioni hydrochloridum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 8 mg naltreksona hidrohlorīda, kas atbilst 7,2 mg naltreksona un 90 mg bupropiona hidrohlorīda, kas atbilst 78 mg bupropiona.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

112 ilgstošās darbības tabletes
28 ilgstošās darbības tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšējai lietošanai.
Nedrīkst griezt, nekošļājiēt un nesasmalciniet.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

mysimba
8 mg/90 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Mysimba 8 mg/90 mg ilgstošās darbības tabletes
naltrexoni hydrochloridum/bupropioni hydrochloridum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Orexigen

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Mysimba 8 mg/90 mg ilgstošās darbības tabletes *naltrexoni hydrochloridum/bupropioni hydrochloridum*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Mysimba un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Mysimba lietošanas
3. Kā lietot Mysimba
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Mysimba
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Mysimba un kādam nolūkam to lieto

Mysimba satur 2 aktīvās vielas: naltreksona hidrochlorīdu un bupropiona hidrochlorīdu, un to lieto pieaugušajiem ar aptaukošanos vai lieko svaru, lai kopā ar samazināta kaloriju daudzuma diētu un fiziskiem vingrinājumiem kontrolētu ķermeņa masu. Šīs zāles iedarbojas uz galvas smadzeņu apvidiem, kas ir iesaistīti pārtikas uzņemšanas un enerģijas patēriņa kontrolē.

Aptaukošanās pieaugušajiem, kas vecāki par 18 gadiem, ir definēta kā ķermeņa masas indekss lielāks nekā 30 vai vienāds ar 30, un liekais svars pieaugušajiem, kas vecāki par 18 gadiem, ir definēts kā ķermeņa masas indekss lielāks nekā 27 vai vienāds ar 27 un mazāks par 30. Ķermeņa masas indeksu aprēķina, izdalot noteikto ķermeņa masu (kg) ar noteikto auguma garumu kvadrātā (m²).

Mysimba drīkst lietot pacientiem ar sākotnējo ķermeņa masas indeksu 30 vai lielāku; to var arī lietot tiem, kuru ķermeņa masas indekss ir no 27 līdz 30, ja viņiem ir papildu ar ķermeņa masu saistīti papildu stāvokļi, piemēram, kontrolēts augsts asinsspiediens (hipertensija), 2. tipa cukura diabēts vai augsts lipīdu (tauku) līmenis asinīs.

Ārsts var pārtraukt Mysimba lietošanu pēc 16 nedēļām, ja Jūs neesat zaudējis vismaz 5 procentus no savas sākotnējās ķermeņa masas. Ārsts var arī ieteikt pārtraukt ārstēšanu, ja pastāv bažas par paaugstinātu asinsspiedienu vai citas ar šo zāļu drošumu vai panesamību saistītas bažas.

2. Kas Jums jāzina pirms Mysimba lietošanas

Nelietojiet Mysimba šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret naltreksonu, bupropionu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- Ja Jums ir patoloģiski augsts asinsspiediens (hipertensija), ko nevar kontrolēt ar zālēm;
- ja Jums ir stāvoklis, kas izraisa krampju lēkmes (krampjus), vai ja Jums agrāk bijušas krampju lēkmes;
- ja Jums ir smadzeņu audzējs;

- ja Jūs parasti pārmērīgi lietojat alkoholu un tikko esat pārtraucis alkohola lietošanu, vai domājat to darīt Mysimba lietošanas laikā;
- ja Jūs nesen esat pārtraucis lietot sedatīvus līdzekļus vai zāles nemiera ārstēšanai (īpaši benzodiazepīnus), vai Jūs domājat to darīt Mysimba lietošanas laikā;
- ja Jums ir bipolāri traucējumi (ārkārtīgi svārstīgs garastāvoklis);
- ja Jūs lietojat citas zāles, kas satur bupropionu vai naltreksonu;
- ja Jums ir ēšanas traucējumi vai tādi bijuši agrāk (piemēram, bulīmija vai psihogēna anoreksija);
- ja Jūs pašlaik esat atkarīgs no pastāvīgi lietotiem opiātiem vai opioīdu agonistiem (piemēram, metadona) vai Jums ir akūti atcelšanas simptomi (pēkšņa lietošanas pārtraukšana);
- ja Jūs lietojat zāles depresijas vai Parkinsona slimības ārstēšanai, ko sauc par monoamīnoksidāzes inhibitoriem (MAOI), vai esat tās lietojis pēdējo 14 dienu laikā;
- ja Jums ir smaga aknu slimība;
- ja Jums ir nieru slimība terminālā stadijā.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Mysimba lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Tas ir svarīgi, jo daži stāvokļi var palielināt blakusparādību rašanās iespējamību (skatīt arī 4. punktu).

Ja Jūs jūtaties **depresīvs, domājat par pašnāvību, Jums agrāk ir bijis pašnāvības mēģinājums vai citi garīgās veselības traucējumi**, Jums par to jāpastāsta savam ārstam pirms šo zāļu lietošanas.

Krampju lēkmes (krampji)

Pierādīts, ka Mysimba izraisa krampju lēkmes (krampjus) līdz 1 no 1000 pacientiem (skatīt arī 4. punktu). Pirms šo zāļu lietošanas pastāstiet savam ārstam:

- ja Jums ir bijusi nopietna galvas trauma;
- ja Jūs regulāri lietojat alkoholu (skatīt „Mysimba kopā ar alkoholu”);
- ja Jūs regulāri lietojat zāles, kas palīdz aizmigt (sedatīvus līdzekļus);
- ja Jūs pašlaik esat atkarīgs no kokaīna vai citiem stimulējošiem līdzekļiem, vai ļaunprātīgi lietojat tos;
- ja Jums ir cukura diabēts, kura ārstēšanai Jūs lietojat insulīnu vai iekšķīgi lietojamās zāles, kas var izraisīt cukura līmeņa pazemināšanos asinīs (hipoglikēmiju), vai
- ja Jūs lietojat zāles, kas var paaugstināt krampju lēkmju risku (skatīt „Citas zāles un Mysimba”).

Ja Jums ir krampju lēkme (krampji), Jums jāpārtrauc Mysimba lietošana un nekavējoties jākonsultējas ar ārstu.

Jums nekavējoties jāpārtrauc Mysimba lietošana un jākonsultējas ar savu ārstu, ja Jums pēc šo zāļu lietošanas rodas jebkādi **alerģiskas reakcijas** simptomi, piemēram, rīkles, mēles, lūpu vai sejas pietūkums, apgrūtināta rīšana vai elpošana, reibonis, drudzis, izsitumi, sāpes locītavās vai muskuļos, nieze vai nātrene (skatīt arī 4. punktu).

Jums jākonsultējas ar savu ārstu, īpaši ja:

- Jums pirms Mysimba lietošanas ir **augsts asinsspiediens**, jo tas var pasliktināties. Jums noteiks asinsspiedienu un sirdsdarbības ātrumu pirms Mysimba lietošanas uzsākšanas un lietošanas laikā. Ja Jūsu asinsspiediens vai sirdsdarbības ātrums būtiski palielinās, Jums var būt nepieciešams pārtraukt Mysimba lietošanu;
- Jums ir nekontrolēta **koronāro artēriju slimība** (sirds slimība, ko izraisa vāja asins plūsma sirds asinsvados) ar tādiem simptomiem kā stenokardija (raksturīgas sāpes krūškurvī) vai nesena sirdslēkme;
- Jums jau ir vai bija stāvoklis, kas ietekmē asins cirkulāciju galvas smadzenēs (**cerebrovaskulāra slimība**);
- Jums pirms Mysimba lietošanas uzsākšanas ir jebkādi **aknu darbības traucējumi**;
- Jums pirms Mysimba lietošanas uzsākšanas ir jebkādi **nieru darbības traucējumi**;
- Jums agrāk bijusi **mānija** (pacilāta garastāvokļa vai pārmērīga uzbudinājuma sajūta, kas izraisa neparastu uzvedību).

Gados vecāki cilvēki

Ja Jūs esat 65 gadus vecs vai vecāks cilvēks, Mysimba jālieto piesardzīgi. Mysimba lietošana nav ieteicama, ja Jūs esat vecāks par 75 gadiem.

Bērni un pusaudži

Pētījumi bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem nav veikti. Tādēļ Mysimba nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem.

Citas zāles un Mysimba

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Nelietojiet Mysimba ar:

- **monoaminoosidāzes inhibitoriem** (zāles depresijas vai Parkinsona slimības ārstēšanai), piemēram, fenelzīns, selegilīns vai rasagilīns. Jums jāpārtrauc šo zāļu lietošana vismaz 14 dienas pirms Mysimba lietošanas uzsākšanas (skatīt „Nelietojiet Mysimba šādos gadījumos”);
- **opiātiem un opiātus saturošām zālēm**, piemēram, ko lieto klepus un saaukstēšanās ārstēšanai (piemēram, mikstūras, kas satur dekstrometorfānu vai kodeīnu), opiātu atkarības ārstēšanai (piemēram, metadons), sāpju ārstēšanai (piemēram, morfīns un kodeīns), caurejas ārstēšanai (piemēram, opija tinktūra). Jums jāpārtrauc lietot jebkādas opioīdu zāles vismaz 7–10 dienas pirms Mysimba lietošanas uzsākšanas. Ārsts var veikt asins analīzes, lai pārliecinātos, ka pirms ārstēšanas uzsākšanas Jūsu organismā nav šo zāļu. Naltreksons bloķē opioīdu darbību, ja Jūs lietojat lielākas opioīdu devas, lai pārvarētu šo naltreksona iedarbību, Jums var būt akūta opioīdu intoksikācija, kas var būt bīstama dzīvībai. Pēc Mysimba ārstēšanas pārtraukšanas Jūs varat būt daudz jutīgāks pret mazām opioīdu devām (skatīt „Nelietojiet Mysimba šādos gadījumos”).

Pastāstiet ārstam, ja Jūs lietojāt kādas no šādām zālēm, jo ārsts rūpīgi kontrolēs Jūs, vai nerodas blakusparādības:

- zāles, kuras, lietojot vienas pašas vai kombinācijā ar naltreksonu/bupropionu, var paaugstināt **krampju risku**, piemēram:
 - zāles depresijas un citu garīgās veselības traucējumu ārstēšanai;
 - steroīdi (izņemot pilienus, ziedes vai losjonus acīm un ādas stāvokļiem vai inhalatorus tādiem elpošanas traucējumiem kā astma);
 - zāles, ko lieto malārijas profilaksei;
 - hinoloni (tādi antibiotiskie līdzekļi kā ciprofloksacīns, ko lieto infekciju ārstēšanai);
 - tramadols (pretsāpju līdzeklis, kas pieder opioīdu grupai);
 - teofilīns (lieto astmas ārstēšanai);
 - antihistamīna līdzekļi (zāles, ko lieto siena drudža, niezes un citu alerģisku reakciju ārstēšanai); zāles, ko lieto cukura līmeņa pazemināšanai asinīs (piemēram, insulīns, tādi sulfonilurīnvielas atvasinājumi kā gliburīds vai glibenklamīds un tādi meglitinīdi kā nateglinīds vai repaglinīds);
 - zāles, kas palīdz Jums aizmigt (sedatīvie līdzekļi, piemēram, diazepāms);
- zāles, ko lieto **depresijas** (piemēram, dezipramīns, venlafaksīns, imipramīns, paroksetīns, citaloprāms) vai citu garīgās veselības traucējumu ārstēšanai (piemēram, risperidons, haloperidols, tiorizadīns);
- dažas zāles, ko lieto **augsta asinsspiediena** ārstēšanai (tādi bēta blokatori kā metoprolols un klonidīns, centrālas darbības antihipertensīvs līdzeklis);
- dažas zāles, ko lieto **neregulāra sirds ritma** ārstēšanai (piemēram, propafenons, flekainīds);
- dažas zāles, ko lieto **vēža** ārstēšanai (piemēram, ciklofosfamīds, ifosfamīds, tamoksifēns);
- dažas zāles, ko lieto **Parkinsona slimības** ārstēšanai (piemēram, levodopa, amantadīns vai orfenadrīns);
- tiklopidīns vai klopidoģrels, ko galvenokārt lieto **sirds slimības vai insulta** ārstēšanai;
- zāles, ko lieto **HIV infekcijas un AIDS** ārstēšanai, piemēram, efavirenzs un ritonavīrs;

- zāles, ko lieto **epilepsijas** ārstēšanai, piemēram, valproāts, karbamazepīns, fenitoīns vai fenobarbitāls.

Ārsts Jūs rūpīgi uzraudzīs, vai nerodas blakusparādības, un/vai viņam var būt nepieciešams Jums pielāgot citu zāļu vai Mysimba devu.

Mysimba kopā ar alkoholu

Pārmērīga alkohola lietošana Mysimba terapijas laikā var paaugstināt krampju lēkmju (krampju), garīgo traucējumu risku vai var samazināt alkohola toleranci. Ārsts var Jums ieteikt nelietot alkoholu Mysimba lietošanas laikā vai censties lietot pēc iespējas mazāk. Ja Jūs tagad lietojat daudz alkohola, nepārtrauciet pēkšņi, jo tas Jums var radīt krampju attīstības risku.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Mysimba nedrīkst lietot grūtniecības laikā vai barojot bērnu ar krūti.

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, domājiet, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Mysimba var izraisīt Jums apreibuma sajūtu, kas var vājināt Jūsu koncentrēšanās un reaģēšanas spējas.

Ja Jūs jūtaties apreibis, nevadiet transportlīdzekli un neapkalpoiet mehānismus.

Mysimba satur laktozi (cukura veids)

Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

3. Kā lietot Mysimba

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Sākotnējā deva parasti ir viena tablete (8 mg naltreksona hidrohlorīda/90 mg bupropiona hidrohlorīda) vienu reizi dienā, no rīta. Deva tiks pakāpeniski pielāgota šādi:

- **1. nedēļa:** viena tablete vienu reizi dienā, no rīta;
- **2. nedēļa:** viena tablete divas reizes dienā – viena no rīta un viena vakarā;
- **3. nedēļa:** trīs tabletes katru dienu – divas no rīta un viena vakarā;
- **4. nedēļa un turpmāk:** divas tabletes divas reizes dienā – divas no rīta un divas vakarā.

Maksimālā ieteicamā Mysimba dienas deva ir divas tabletes, ko lieto divas reizes dienā. Pēc 16 nedēļām un katru gadu pēc ārstēšanas uzsākšanas ārsts novērtēs, vai Jums ir jāturpina lietot Mysimba.

Ja Jums ir **aknu** vai **nieru** darbības traucējumi, vai esat **vecāks par 65 gadiem**, un atkarībā no darbības traucējumu smaguma ārsts var rūpīgi apsvērt, vai šīs zāles Jums ir piemērotas, vai arī ieteikt lietot atšķirīgu devu, un daudz rūpīgāk kontrolēt, vai Jums nerodas iespējamās blakusparādības. Ja Jums ir augsts cukura līmenis asinīs (cukura diabēts) vai esat vecāks par 65 gadiem, ārsts pirms ārstēšanas ar Mysimba uzsākšanas var nozīmēt asins analīzes, lai izlemtu, vai Jūs varat lietot šīs zāles vai arī Jums nepieciešams lietot atšķirīgu devu.

Šīs zāles ir paredzētas iekšķīgai lietošanai. Norijiet tabletes veselas. Nesagrieziet, nekošļājiet un nesasmalciniet tās. Tabletes vēlams lietot ēšanas laikā.

Ja esat lietojis Mysimba vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis pārāk daudz tablešu, Jums var būt lielāka krampju lēkmes vai citu blakusparādību, kas līdzīgas 4. punktā aprakstītām blakusparādībām, iespējamība. **Nevilcinieties**, nekavējoties sazinieties ar ārstu vai tuvākās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļu.

Ja esat aizmirsis lietot Mysimba

Izlaidiet aizmirsto devu un lietojiet nākamo devu parastajā nākamās devas lietošanas laikā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot Mysimba

Lai panāktu pilnu iedarbību, Jums var būt nepieciešams lietot Mysimba vismaz 16 nedēļas.

Nepārtrauciet lietot Mysimba, vispirms nekonsultējoties ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nopietnas blakusparādības

Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja Jūs ievērojāt kādu no šādām nopietnām blakusparādībām.

- **Krampju lēkmes (krampji):**
reti – var ietekmēt līdz 1 no 1000 cilvēkiem, kas lieto Mysimba un kuriem ir krampju lēkmju risks.
Krampju lēkmes simptomi ir krampji un parasti samaņas zudums. Daži cilvēki, kuriem bijusi krampju lēkme, pēc tam var būt apjukuši un var neatcerēties, kas noticis. Krampju lēkmju iespējamība ir lielāka, ja Jūs lietojat pārāk daudz zāļu, ja lietojat dažas citas zāles vai Jums ir augstāks krampju lēkmju risks nekā parasti (skatīt 2. punktu).

Citas blakusparādības ir šādas.

Ļoti biežas blakusparādības (var ietekmēt vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- slikta dūša, vemšana;
- sāpes vēderā;
- aizcietējums;
- galvassāpes;
- miega traucējumi (nelietojiet Mysimba neilgi pirms gulētiešanas);
- nemiers, ažitācija;
- locītavu un muskuļu sāpes.

Biežas blakusparādības (var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- mazs noteiktu balto asins šūnu daudzums (samazināts limfocītu skaits);
- reibonis, reiboņa vai „griešanās” sajūta (vertigo);
- trīcēšanas sajūta (trīce);
- palielināts enerģiskums, aizkaitināmība;
- depresīva sajūta, garastāvokļa izmaiņas;
- drebuļi, drudzis;
- samazināta ēstgriba, caureja;
- pārtikas garšas izmaiņas (disgeizija), sausa mute, zobu sāpes;
- apgrūtināta koncentrēšanās spēja;
- noguruma (nespēka), miegainības vai nepietiekamas enerģijas sajūta (letarģija);
- zvanīšana ausīs (tinnīts);
- ātra vai neregulāra sirdsdarbība;
- karstuma viļņi;
- asarošana;
- sāpes vēdera augšdaļā;
- aizkavēta ejakulācija;
- sāpes krūškurvī, izmaiņas elektrokardiogrammā (sirds elektriskās aktivitātes pieraksts);
- pārmērīga svīšana (hiperhidroze);
- nātrene, izsitumi, nieze;
- matu izkrišana (alopēcija).

Retākas blakusparādības (var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- aukstumpumpas (mutes herpes);
- nieze, čūlas, ādas plaisas un lobīšanās starp kāju pirkstiem (Atlēta pēda vai *tinea pedis*);
- pietūkuši kakla, padušu vai cirkšņu limfmezgli (limfadenopātija);
- pārmērīgs šķidrums zudums organismā (dehidratācija);
- ēstgribas zudums (anoreksija);
- palielināta ēstgriba, ķermeņa masas palielināšanās;
- patoloģiski sapņi, nakts murgi;
- pietvīkums;
- nervozitāte, apreibums, sasprindzinājums, uzbudinājums, garastāvokļa svārstības, apjukums, izteikts aizdomīgums (paranoja), dezorientācija;
- dzimumtieksmes zudums;
- galvas vai locekļu trīce, kas pastiprinās, cenšoties veikt noteiktu darbību (intensijas trīce);
- līdzsvara traucējumi;
- atmiņas zudums (amnēzija), garīgi traucējumi;
- ģīboņa sajūta (presinkope);
- kustību (šūpes) slimība;
- sāpes, nepatīkama sajūta ausīs;
- redzes traucējumi, neskaidra redze, acu kairinājums, sāpes vai pietūkums, paaugstināta jutība pret gaismu (fotofobija);
- nepatīkama sajūta degunā, aizlikts, tekošs deguns, šķaudīšana, deguna blakusdobumu iekaisums;
- rīkles iekaisums, atklepoto gļotu daudzuma palielināšanās, apgrūtināta elpošana, balss traucējumi, klepus, žāvāšanās;
- svārstīgs vai paaugstināts asinsspiediens (dažreiz izteikti);
- sāpes vēdera lejasdaļā;
- atraugas;
- lūpu pietūkums;
- svaigu asiņu izdalīšanās no anālās atveres vai kopā ar izkārnījumiem (asiņaini izkārnījumi);
- orgāna vai audu, kas aptver orgānu, izspiešanās caur dobuma sienīņu, kurā parasti orgāns atrodas (trūce);
- pastiprināta gāzu izdalīšanās (flatulence), hemoroīdi, čūla, caurumi;
- žultspūšļa iekaisums (holecistīts);
- mugurkaula bojājums, kad atbalstošais disks starp diviem kauliem (skriemeļiem) izspiežas uz āru (starp-skriemeļu diska trūce);
- sāpes žoklī un cirksnī;
- traucējums, kuram raksturīga pēkšņa, nepārvarama vēlme urinēt (neatliekama nepieciešamība urinēt), patoloģiski bieža urinēšana, sāpīga urinēšana;
- neregulārs menstruālais cikls, asiņošana no maksts, sievietes vulvas un maksts sausums;
- apgrūtināta erekcijas sasniegšana vai saglabāšana;
- patoloģiska sajūta, vājums (astēnija);
- slāpes, karstuma sajūta;
- ekstremitāšu (plaukstu, pēdu) aukstums;
- paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs (liecina par nieru funkcijas zudumu);
- paaugstināts aknu enzīmu un bilirubīna līmenis, aknu bojājums, hepatīts;
- pazemināts hematokrīts (liecina par sarkano asins šūnu tilpuma zudumu);
- pinnes, taukaina āda.

Retas blakusparādības (var skart līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- neparasta asiņošana vai zilumi zem ādas;
- cukura līmeņa izmaiņas asinīs;
- aizkaitināmība vai naidīgums;
- pašnāvības domas, pašnāvības mēģinājumi, sajūta, ka vērojat sevi ārpus sava ķermeņa, vai apkārtnes nerealitātes sajūta (depersonalizācija);
- muskuļu stīvums, nekontrolētas kustības, gaitas vai koordinācijas traucējumi;
- atmiņas traucējumi;

- ģībšana;
- plaukstu vai pēdu tirpšana vai nejutīgums;
- asinsvadu paplašināšanās, zems asinsspiediens, pieceļoties no sēdus vai guļus stāvokļa (posturāla hipotensija);
- Jūsu āda vai acu baltumi kļūst dzelteni (dzelte);
- *erythema multiforme* (smags ādas stāvoklis, kas var skart muti un citas ķermeņa daļas, ar sarkaniem, bieži niezošiem plankumiem, kas parādās uz locekļiem), Stīvensa-Džonsona sindroms (rets ādas stāvoklis ar smagām bullām un lūpu, acu, mutes, deguna un dzimumorgānu asiņošanu);
- psoriāzes pasliktināšanās (sabiezēti sarkani ādas plankumi);
- muskuļu raustīšanās;
- urīna aizture.

Ļoti retas blakusparādības (var skart līdz 1 no 10000 cilvēkiem):

- plakstiņu, sejas, lūpu, mēles vai rīkles pietūkums, kas var izraisīt ļoti apgrūtinātu elpošanu (angioedēma), pēkšņa, dzīvībai bīstama alerģiska reakcija (anafilaktisks šoks);
- uzmācīgas, neracionālas idejas (maldī), agresija;
- patoloģiska muskuļu sabrukšana, kas var izraisīt nieru darbības traucējumus (rabdomiolīze).

Blakusparādības, kuru biežums **nav zināms** (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- psihoze;
- diskomforts vēdera dobumā;
- gremošanas traucējumi.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Mysimba

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera pēc „Derīgs līdz/EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Mysimba satur

- **Aktīvās vielas ir** naltreksona hidrohlorīds un bupropiona hidrohlorīds. Katra tablete satur 8 miligramus naltreksona hidrohlorīda, kas atbilst 7,2 miligramiem naltreksona un 90 miligramus bupropiona hidrohlorīda, kas atbilst 78 miligramiem bupropiona.
- **Citas sastāvdaļas (palīgvielas) ir:**
tabletes kodols: mikrokristāliska celuloze, hidroksipropilceluloze, bezūdens laktoze, laktozes monohidrāts (skatīt 2. punktu „Mysimba satur laktozi”), cisteīna hidrohlorīds, krospovidons, magnija stearāts, hipromeloze, dinātrijs edetāts, koloidālais silīcija dioksīds un indigokarmīns (E132); **apvalks:** polivinilspirts, titāna dioksīds (E171), makrogols 3350, talks un indigokarmīns (E132).

Mysimba ārējais izskats un iepakojums

Mysimba ilgstošās darbības tabletes ir zilas, abpusēji izliektas, apaļas tabletes ar iespiestu „NB-890” vienā tabletes pusē. Mysimba ir pieejamas iepakojumā, kas satur 28, 112 tabletes. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

Belgique/België/Belgien

Orexigen Therapeutics Ireland Limited
Tel. 0800-795-10

България

PharmaSwiss EOOD
Тел.: 00 800 21 00 173

Česká republika

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

Danmark

Navamedic AB
Tel. 8025-3432

Deutschland

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Tel. 0800-183-2002

Eesti

PharmaSwiss Eesti OÜ
Tel: 800 0100703

Ελλάδα

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

España

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

France

Orexigen Therapeutics Ireland Limited
Tel. 0800-917765

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

UAB „PharmaSwiss“
Tel. 880 033 407

Luxembourg/Luxemburg

Orexigen Therapeutics Ireland Limited
Tel. 800-2-3603

Magyarország

Valeant Pharma Magyarország Kft.
Tel: 06 8 010 9471

Malta

Orexigen Therapeutics Ireland Limited
Tel. +44 1223771222

Nederland

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

Norge

Navamedic AB
Tel. 800-69-888

Österreich

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Tel. 0800-298403

Polska

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

Portugal

Laboratório 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

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {GGGG. mēnesis}.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.