

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelvalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Mysimba 8 mg/90 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 8 mg naltreksoonvesinikkloriidi, mis vastab 7,2 mg naltreksoonile ning 90 mg bupropioonvesinikkloriidi, mis vastab 78 mg bupropioonile.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab 73,2 mg laktoosi (vt lõik 4.4).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett.

Sinine kaksikkumer ümmargune tablett läbimõõduga 12–12,2 mm, mille ühel küljel on pimetrükk „NB-890”.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Mysimba on näidustatud (lisaks piiratud kaloraažiga dieedile ja suuremale füüsilisele koormusele) kehakaalu langetamiseks täiskasvanud patsientidel (≥ 18 -aastased), kelle ravieelne kehamassiindeks (KMI) on

- $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (rasvunud) või
- $\geq 27..30 \text{ kg/m}^2$ (ülekaaluline) ning kellel on kaasuvad kaaluga seotud haigused (nt II tüüpi diabeet, düslipideemia või ravile alluv hüpertensioon).

Mysimba-ravi tuleb lõpetada pärast 16-nädalast ravikuuri juhul, kui patsient ei ole kaotanud vähemalt 5% esialgsest kehakaalust (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Pärast ravi alustamist tuleb annust järgneva 4-nädalase perioodi jooksul suurendada vastavalt alltoodule.

- 1. nädal: üks tablett hommikul
- 2. nädal: üks tablett hommikul ja üks tablett õhtul
- 3. nädal: kaks tabletti hommikul ja üks tablett õhtul
- 4. nädal jne: kaks tabletti hommikul ja kaks tabletti õhtul

Mysimba maksimaalne soovitatav ööpäevane annus on kaks tabletti kaks korda ööpäevas, kokku 32 mg naltreksoonvesinikkloriidi ja 360 mg bupropioonvesinikkloriidi.

Ravi jätkamise vajadust tuleb hinnata pärast 16 nädala möödumist (vt lõik 4.1) ja kord aastas uuesti hinnata. Mysimba kasutamisest tulenevad kardiovaskulaarsed riskid, kui seda manustatakse kauem kui aasta, ei ole täielikult kindlaks tehtud. Kui patsient ei ole peale aastast ravi Mysimbaga säilitanud 5% kehakaalu langust, tuleb ravi katkestada. Ravi jätkamise kaalumisel peab tervishoiutöötaja patsiendiga arutledes läbi viima iga-aastase hindamise, et vältida negatiivseid muutusi patsiendi kardiovaskulaarses riskis (vt lõik 4.4) ja tagada kehakaalu languse säilitamine, nagu on antud lõigus määratletud.

Vahelejäänud annus

Kui annus jääb vahele, ei tohi patsient võtta lisaannust, vaid peab võtma järgmise ettenähtud annuse tavalisel ajal.

Patsientide erirühmad

Eakad patsiendid (üle 65-aastased)

Naltreksooni/bupropiooni kasutamisel üle 65-aastastel patsientidel tuleb olla ettevaatlik ja kasutamine üle 75-aastastel patsientidel ei ole soovitatav (vt lõigud 4.4, 4.8 ja 5.2).

Neerufunktsiooni kahjustusega patsiendid

Naltreksooni/bupropiooni kasutamine on vastunäidustatud lõppstaadiumis neerupuudulikkusega patsientidele (vt lõik 4.3). Naltreksooni/bupropiooni maksimaalne soovitatav ööpäevane annus mõõduka või raske neerufunktsiooni kahjustusega patsientidele on kaks tabletti (üks tablett hommikul ja üks tablett õhtul) (vt lõigud 4.4, 4.8 ja 5.2). Mõõduka kuni raske neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel on soovitatav ravi alguses esimesel ravinädalal võtta üks tablett hommikul ning alates 2. nädalast võtta üks tablett hommikul ja üks tablett õhtul. Kerge neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole annuse vähendamine vajalik. Neil, keda ohustab suurem neerufunktsiooni kahjustuse risk, eriti diabeetikutel või eakatel patsientidel, tuleb enne ravi alustamist naltreksooni/bupropiooniga määrata hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus (eGFR)

Maksafunktsiooni kahjustusega patsiendid

Naltreksooni/bupropiooni kasutamine on vastunäidustatud raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel (vt lõik 4.3). Naltreksooni/bupropiooni kasutamine ei ole soovitatav mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Kerge maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel on maksimaalne soovitatav ööpäevane naltreksooni/bupropiooni annus kaks tabletti (üks tablett hommikul ja üks tablett õhtul) (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Kerge maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel on soovitatav ravi alguses esimesel ravinädalal võtta üks tablett hommikul ning alates 2. nädalast võtta üks tablett hommikul ja üks tablett õhtul. Maksafunktsiooni kahjustuse astet tuleb hinnata Child-Pugh' skaala järgi.

Lapsed

Naltreksooni/bupropiooni ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta ei ole veel tõestatud. Seetõttu ei tohi naltreksooni/bupropiooni kasutada lastel ega alla 18-aastastel noorukitel.

Manustamisviis

Suukaudne. Tabletid tuleb alla neelata tervelt, koos veega. Tabletid on soovitatav võtta koos toiduga (vt lõik 5.2). Tablette ei tohi tükeldada, närida ega purustada.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes;
- ravile mittealluva hüpertensiooniga patsiendid (vt lõik 4.4);
- patsiendid, kellel esineb hetkel või anamneesis krambihoogusid (vt lõik 4.4);
- kesknärvisüsteemi teadaoleva kasvajaga patsiendid;

- patsiendid, kellel esinevad ägedad alkoholi või bensodiasepiini võõrutusnähud;
- patsiendid, kellel on anamneesis bipolaarne häire;
- patsiendid, kes saavad mis tahes samaaegset ravi bupropiooni või naltreksooniga;
- patsiendid, kellel on hetkel või anamneesis buliimia või anoreksia diagnoos;
- patsiendid, kellel on hetkel sõltuvus opioididest, sealhulgas opioide sisaldavatest ravimitest, kes saavad ravi opioidisõltuvuse raviks kasutatavate opioidide agonistidega (nt metadoon, buprenorfiin), või patsiendid, kellel esinevad ägedad opioidide võõrutusnähud (vt lõigud 4.4 ja 4.5);
- patsiendid, kellele manustatakse samaaegselt monoamiinoksüdaasi inhibiitoreid (MAOI). MAOI-ravi lõpetamise ja naltreksooni/bupropiooni kasutamise alustamise vahele peab jääma vähemalt 14 päeva (vt lõik 4.5);
- raske maksafunktsiooni kahjustusega patsiendid (vt lõigud 4.4 ja 5.2);
- lõppstaadiumis neerupuudulikkusega patsiendid (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Naltreksooni/bupropiooni ohutust ja talutavust tuleb hinnata regulaarsete ajavahemike järel.

Juhul kui seoses käimasoleva raviga tekib kahtlusi ohutuse või talutavuse suhtes, sh kahtlused seoses kõrgenenud vererõhuga (vt lõik 4.8), tuleb ravi katkestada.

Suitsiid ja suitsidaalne käitumine

Naltreksoon/bupropioon sisaldab bupropiooni Mõnedes riikides on bupropioon näidustatud depressiooni raviks. Antidepressante saavate psühhiaatriliste häiretega täiskasvanute hulgas läbiviidud platseebokontrolliga kliiniliste uuringute metaanalüüs näitas antidepressante saavate alla 25-aastaste osalejate suitsidaalse käitumise suurenenud riski võrreldes platseeboga.

Kuigi platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes, kus vaadeldi naltreksooni/bupropiooni ravitoimet rasvumisele täiskasvanud osalejatel, ei teatatud kuni 56 nädalat kestnud naltreksooni/bupropiooni uuringute jooksul ei suitsiididest ega suitsiidikatsetest, on turuletulekujärgselt teatatud suitsidaalsuse juhtudest (sealhulgas suitsiidimõtetest) igas eas patsientidel, keda raviti naltreksooni/bupropiooniga.

Naltreksoon/bupropioonraviga peaks kaasnema patsientide, iseäranis kõrge riskiga patsientide põhjalik järelvalve, seda eriti ravi alguses ja annuse muutmise järel. Patsiente (ja nende hooldajaid) tuleb teavitada vajadusest jälgida iga võimaliku kliinilise halvenemise, suitsiidimõtete/suitsidaalse käitumise ja ebatavaliste käitumise muutuste suhtes ning pöörduda sellistel juhtudel koheselt arsti poole.

Krambihood

Bupropiooni seostatakse krambihoogude annusepõhise tekkeriskiga; eeldatav krambihoogude esinemissagedus bupropiooni toimeainet prolungeeritult vabastava 300 mg annuse puhul on 0,1%. Bupropiooni ja selle metaboliitide plasmakontsentratsioonid pärast ühekordset 180 mg bupropiaani manustamist naltreksooni/bupropiooni tabletina on võrreldavad kontsentratsioonidega, mida täheldati pärast toimeainet prolungeeritult vabastava bupropiooni 150 mg ühekordse annuse manustamist. Siiski ei ole uuringuid tuvastamaks bupropiooni ja selle metaboliitide kontsentratsioone pärast naltreksooni/bupropiooni tablettide korduvat manustamist võrreldes toimeainet prolungeeritult vabastava bupropiooniga läbi viidud. Kuna on teadmata, kas krambihoogude tekkerisk bupropiooni kasutamisel on seotud bupropiooni või selle metaboliitidega ning kuna puuduvad andmed plasmakontsentratsioonide võrreldavuse kohta korduvannuste kasutamisel, ei ole teada, kas naltreksooni/bupropiooni korduvannuste manustamine võib olla seotud samasuguse krambihoogude esinemissageduse määraga kui toimeainet prolungeeritud vabastava bupropiooniga annuses 300 mg. Kliinilistes uuringutes oli krambihoogude esinemissagedus naltreksooni/bupropiooni saavatel uuringus (KVTU) osalejatel ligikaudu 0,06% (2/3239 osalejast) vs 0,0% (0/1515 osalejast) platseeborühmas. Selline krambihoogude esinemissagedus koos suure kardiovaskulaarsete tulemuste uuringus esinenud krambihoogude sagedusega osalejatel, kes said naltreksooni/bupropiooni, ei olnud suurem kui krambihoogude esinemise määr bupropiooni heakskiidetud annuste eraldi kasutamisel.

Krambihoogude tekkerisk on samuti seotud ka patsiendi seisundi, kliinilise olukorra ning kooskasutatavate ravimitega, millega tuleb arvestada naltreksooni/bupropiooniga ravitavate patsientide valikul. Naltreksooni/bupropiooni kasutamine tuleb lõpetada ning seda ei tohi uuesti alustada patsientidel, kellel tekkis ravimi kasutamise ajal krambihoog. Naltreksooni/bupropiooni määramisel patsientidele, kellel esinevad krambihoogude tekkeriski soodustavad tegurid, tuleb olla ettevaatlik. Nende tegurite hulka kuuluvad muu hulgas:

- anamneesis peatrauma;
- alkoholi kuritarvitamine või sõltuvus kokaiinist või ergutitest;
- kuna ravi naltreksooni/bupropiooniga võib langetada diabeetiliste patsientide veresuhkru taset, tuleb insuliini ja/või suukaudsete diabeediravimite annus üle vaadata, minimeerimaks hüpoglükeemia tekkeriski; see võib soodustada krambihoogude teket;
- kooskasutamine ravimitega, mis võivad langetada krambiläve, sh antipsühhootikumid, antidepressandid, malaariavastased ravimid, tramadool, teofülliin, süsteemsed steroidid, kinoloonid ja rahustava toimega antihistamiinid.

Naltreksooni/bupropiooni kasutamise ajal tuleb alkoholitarbimist piirata või vältida.

Opioide saavad patsiendid

Patsiente tuleb hoiatada opioidide samaaegse kasutamise suhtes ravi ajal naltreksooni/bupropiooniga (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Naltreksooni/bupropiooni ei tohi manustada patsientidele, kellel on hetkel sõltuvus opioididest, sealhulgas opioidide sisaldavatest ravimitest, kes saavad ravi opioidisõltuvuse raviks kasutatavate opioidide agonistidega (nt metadoon, buprenorfiin), või kellel esinevad ägedad opioidide võõrutusnähud (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Võõrutussümptomite tekkimise vältimiseks tuleb enne naltreksooni/bupropiooni ettevaatlikku kasutamist oodata vähemalt 7 kuni 10 päeva alates opioidi kasutamise lõpetamisest. Opioidi kasutamise kahtluse korral võib teha enne ravialustamist naltreksooni/bupropiooniga analüüsi, et veenduda, et opioidravim on kehast väljunud. Kui pärast ravi alustamist vajatakse ravi opioidiga, tuleb ravi naltreksooni/bupropiooniga lõpetada. Naltreksooni/bupropiooni manustamisel koos opioididega on täheldatud tõsiste eluohtlike reaktsioonide, näiteks krambihoogude ja serotoniinisündroomi tekkimist. Ravi ajal naltreksooni/bupropiooniga on esinenud opioidanalgeesia ebapiisavust operatsiooni ajal ja järel.

Patsientidel, kes vajavad aeg-ajalt ravi opioididega (nt kirurgilise protseduuri tõttu), tuleb vähemalt 3 päeva enne seda naltreksoon/bupropioonravi katkestada ning opioidi annust ei tohi tõsta üle standardannuse. Naltreksooni/bupropiooni kliinilistes uuringutes oli opioidide või opioididega sarnaste ravimite, sh valuvaigistite ja kõha pärssivate ravimite kasutamine välistatud. Sellegipoolest võttis ligikaudu 12% osalejaist naltreksooni/bupropiooni kliinilises uuringus osalemise ajal opioidide või opioididega sarnaseid ravimeid. Valdav osa neist jätkasid uuringuravi naltreksooni/bupropiooni katkestuseta, ilma et neil oleks kaasnenum soovimatuid tagajärgi.

Püüd blokaadist üle saada

Püüd üle saada naltreksoonist tingitud mis tahes opioidiblokaadist suures koguses eksogeensete opioidide manustamisega on üliohtlik ning võib lõppeda surmava üleannuse või eluohtliku opioidimürgistusega (nt hingamisseisak, tsirkulatoorne kollaps). Patsiendid peavad arvestama sellega, et pärast naltreksooni/bupropiooni katkestamist võivad nad olla tundlikud väiksematele opioidide annustele.

Allergilised reaktsioonid

Bupropiooni kliinilistes uuringutes on teatatud anafülaktoidsetest/anafülaktilistest reaktsioonidest, millele on iseloomulikud järgmised sümptomid: sügelus, nõgestõbi, angioödem ja ravi vajav

düspnoe. Lisaks sellele on harva esitatud spontaanseid turuletulekujärgseid teateid bupropiooni kasutamisega seotud multiformsest erüteemist ja anafülaktilisest šokist. Juhul kui patsiendil ilmneb ravi ajal allergilisi või anafülaktoidseid/anafülaktilisi reaktsioone (nt nahalööve, sügelus, nõgestõbi, valu rindkeres, ödeem ja hingeldus), tuleb naltreksooni/bupropiooni kasutamine lõpetada ning arstiga nõu pidada.

Bupropiooni kasutamisel on teatatud nahalööbega kaasnevast artralgiast, müalgiast ja palavikust ning muudest hilinenud ülitundlikkusele viitavatest sümptomitest. Need sümptomid võivad sarnaneda seerumitõve omadele. Nimetatud sümptomite ilmnemisel tuleb patsientidel soovitada neile ravimi määranud arsti teavitada. Seerumitõve kahtlusel tuleb naltreksooni/bupropiooni kasutamine lõpetada.

Masked naha kõrvaltoimed

Naltreksooni/bupropiooniga seoses on teatatud rasketest naha kõrvaltoimetest, sealhulgas Stevensi-Johnsoni sündroom (SJS) ja äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos (*acute generalised exanthematous pustulosis*, AGEP), mis võivad olla eluohtlikud või lõppeda surmaga.

Patsiente tuleb nahareaktsioonide nähtudest ja sümptomitest teavitada ning nende tekke suhtes hoolikalt jälgida. Sellistele reaktsioonidele viitavate nähtude ja sümptomite ilmnemisel tuleb ravi naltreksooni/bupropiooniga viivitamatult lõpetada ning kaaluda vajaduse korral muud ravi. Kui patsiendil on naltreksooni/bupropiooni kasutamisel tekkinud tõsine reaktsioon, näiteks SJS või AGEP, siis ei tohi sellel patsiendil ravi enam uuesti alustada.

Vererõhu tõus

Naltreksooni/bupropiooni 3. faasi kliinilistes uuringutes täheldati varaseid mööduvaid keskmiselt, kuni 1 mmHg tõuse võrreldes ravieelse süstoolse ja diastoolse vererõhuga. Suurenenud kardiovaskulaarse juhtumi riskiga patsientide kardiovaskulaarsete tulemuste uuringus (KVTU) jälgiti ka umbes 1 mmHg süstoolse ja diastoolse vererõhu keskmise suurenemist algtasemelt, võrreldes platseeboga. Teiste bupropiooni sisaldavate ravimite kliinilises praktikas on esinenud hüpertensiooni, mis on mõnedel juhtudel olnud raske ning vajanud erakorralist arstiabi. Naltreksooni/bupropiooni kasutamisel on turuletulekujärgselt algses tiitrimisfaasis esinenud ka hüpertensiivse kriisi juhte.

Vererõhku ja pulssi tuleb mõõta enne naltreksoon/bupropioonravi alustamist ning seejärel regulaarsete ajavahemike järel vastavalt tavalisele kliinilisele praktikale. Juhul kui patsientidel esineb naltreksoon/bupropioonravi tagajärjel kliiniliselt oluline ja püsiv vererõhu tõus või pulsi kiirenemine, tuleb ravi lõpetada.

Naltreksooni/bupropiooni manustamisel tuleb olla ettevaatlik patsientidel, kelle hüpertensioon allub ravile ning seda ei tohi anda patsientidele, kelle hüpertensioon on ravile allumatu (vt lõik 4.3).

Kardiovaskulaarsed haigused

Puuduvad kliinilised kogemused naltreksooni/bupropiooni ohutuse kindlaksmääramiseks patsientidel, kellel on lähianamneesis südamelihase infarkt, ebastabiilne südamehaigus või NYHA III või IV klassi südame paispuudulikkus. Aktiivse koronaararterite haigusega (nt kestev stenokardia või lähianamneesis südamelihase infarkt) patsientidel või patsientidel, kellel on anamneesis tserebrovaskulaarne haigus, tuleb naltreksooni/bupropiooni kasutamisel olla ettevaatlik.

Brugada sündroom

Bupropioon võib varjata Brugada sündroomi, harvaesinevat pärilikku südame naatriumkanalite haigust, millel on iseloomulikud EKG muutused (Hisi kimbu parema sääre blokaad ja ST-segmendi elevatsioon parempoolsetes prekordiaalsetes lülitustes) ning mis võib lõppeda südameseiskuse või äkksurmaga. Ettevaatlik peab olema patsientide puhul, kellel on Brugada sündroom või perekonnaanamneesis südameseiskus või äkksurm.

Hepatotoksilisus

Naltreksooni/bupropiooni lõpuleviidud kliinilistes uuringutes, kus naltreksoonvesinikkloriidi ööpäevased annused jäid vahemikku 16..48 mg teatati ravimist põhjustatud maksakahjustusest (DILI). Patsiendid, kellel kahtlustatakse ravimist põhjustatud maksakahjustust, peavad naltreksooni/bupropiooni võtmise katkestama.

Eakad patsiendid

Naltreksooni/bupropiooni kliinilised uuringud ei hõlmanud piisaval arvul 65-aastaseid ja vanemaid osalejaid tuvastamaks, kas nad reageerivad teisiti kui nooremad uuringus osalejad. Eakad patsiendid võivad olla vastuvõtlikumad naltreksooni/bupropiooni kõrvaltoimetele, mis mõjutavad kesknärvisüsteemi. Naltreksoon ja bupropioon erituvad olulisel määral neerude kaudu ning naltreksooni/bupropiooni kõrvaltoimete tõenäosus võib olla suurem patsientidel, kelle neerufunktsioon on kahjustatud. Kuna eakatel patsientidel esineb neerufunktsiooni halvenemist sagedamini, tuleb olla ettevaatlik naltreksooni/bupropiooni kasutamisel üle 65-aastastel patsientidel ja kasutamine üle 75-aastastel patsientidel ei ole soovitatav.

Neerufunktsiooni kahjustus

Neerupuudulikkusega osalejatel ei ole naltreksooni/bupropiooni põhjalikult hinnatud. Naltreksooni/bupropiooni kasutamine on vastunäidustatud lõppstaadiumis neerupuudulikkusega patsientidele. Mõõduka või raske neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel tuleb naltreksooni/bupropiooni maksimaalset soovitatavat ööpäevast annust vähendada, kuna nendel patsientidel võivad olla ravimi kontsentratsioonid suuremad, mis võib suurendada kõrvaltoimeid (vt lõigud 4.2, 4.8 ja 5.2). Isikutel, kellel on suurenenud risk neerukahjustuse tekkeks, eriti diabeetikutel ja eakatel, tuleb enne ravi alustamist naltreksooni/bupropiooniga välja selgitada hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni määr (eGFR).

Maksafunktsiooni kahjustus

Maksafunktsiooni kahjustusega osalejatel ei ole naltreksooni/bupropiooni põhjalikult hinnatud. Naltreksooni/bupropiooni kasutamine on vastunäidustatud raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ning ebasoovitav mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 5.2). Kerge maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel tuleb maksimaalset soovitatavat ööpäevast naltreksooni/bupropiooni annust vähendada, sest neil patsientidel võib olla kõrgem ravimikontsentratsioon, mille tulemusena võivad ägeneda ravimi kõrvaltoimed (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Serotoniinisündroom

Turuletulekujärgselt on naltreksooni/bupropiooni manustamisel koos serotonergilise ainega, nagu selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (SSRI-d), serotoniini-norepinefriini tagasihaarde inhibiitorid (SNRI-d) ja opioidid (nt tramadool, metadoon), teatatud potentsiaalselt eluohtliku seisundi serotoniinisündroomi tekkest (vt lõigud 4.5 ja 4.8). Kui samaaegne ravi teiste serotonergiliste ainetega on kliiniliselt põhjendatud, on soovitatav patsienti hoolikalt jälgida, eelkõige ravi algul ja annuse suurendamisel.

Serotoniinisündroomi puhul võib esineda vaimse seisundi muutusi (nt agiteeritus, hallutsinatsioonid, kooma), autonoomset ebastabiilsust (nt tahhükardia, labiilne vererõhk, hüpertermia), neuromuskulaarseid häireid (nt hüperrefleksia, koordinatsioonihäired, jäikus), ja/või seedetrakti sümptomeid (nt iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus). Serotoniinisündroomi kahtluse korral tuleb kaaluda ravi lõpetamist.

Neuropsühhiaatrilised sümptomid ja mania aktiveerumine

Meeleoluhäiretega patsientidel, kelle raskeid depressiivseid häireid raviti sarnaste ravimitega, on teatatud mania aktiveerumise ja hüpomania juhtudest. Kliinilistes uuringutes, kus hinnati naltreksooni/bupropiooni toimet rasvunud patsientidele (v.a antidepressante võtvad osalejad), mania

aktiveerumise ega hüpomania juhtudest ei teatatud. Mania anamneesiga patsientidel tuleb naltreksooni/bupropiooni kasutamisel olla ettevaatlik.

Paanikahoogudest on teatatud patsientidel, keda raviti naltreksooni/bupropiooniga, eriti patsientidel kellel on anamneesis psühhiaatrilised häired. Juhtumid leidsid aset enamasti algse tiitrimise faasis ja pärast annuse muutmist. Naltreksooni/bupropiooni kasutamisel patsientidel, kellel on anamneesis psühhiaatrilised häired, tuleb olla ettevaatlik.

Loomkatsete andmed viitavad bupropiooni kuritarvitamise võimalikkusele. Siiski näitavad inimestel läbiviidud ületarbimisohu uuringud ning ulatuslikud kliinilised kogemused, et bupropiooni kuritarvitamise tõenäosus on väike.

Mõju autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele

Naltreksooni/bupropiooni kasutamisega on seostatud unisust ja teadvuse kaotamise episoodide, mis on mõnikord põhjustatud krambihoo tõttu. Patsientidel tuleb soovitada olla ettevaatlik naltreksooni-/bupropioonravi ajal autot juhtides ja masinaid käsitsedes, eelkõige ravi algul või tiitrimisfaasis. Patsientidel, kellel tekivad pearinglus, unisus, teadvuse kaotus või krambihood, tuleb soovitada kuni nende kõrvaltoimete kadumiseni autojuhtimist või masinate käsitlemist vältida. Alternatiivselt võib kaaluda ravi lõpetamist (vt lõigud 4.7 ja 4.8).

Laktoos

Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoosi-galaktoosi imendumishäirega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Teabematerjalid

Kõik arstid, kes kavatsevad Mysimbat välja kirjutada, peavad tagama, et neil on olemas arstidele mõeldud teabematerjal ja nad on sellega tutvunud. Arstid peavad patsiendile selgitama ning patsiendiga arutama Mysimba-ravi eeliseid ja riske, mida on kirjeldatud ravimi omaduste kokkuvõttes ja ravimi väljakirjutaja juhendis (väljakirjutaja kontrollnimekiri).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Monoamiinoksüdaasi inhibiitorid (MAOI)

Kuna A- ja B-tüüpi monoamiinoksüdaasi inhibiitorid võimendavad samuti katehhoolaminergilisi radu (bupropioonist erineva mehhanismiga), ei tohi naltreksooni/bupropiooni ja MAOI-d koos kasutada (vt lõik 4.3).

Opioidid

Naltreksoon/bupropioon on vastunäidustatud patsientidele, kellel on hetkel sõltuvus opioididest, sealhulgas opioide sisaldavatest ravimitest, kes saavad ravi opioidisõltuvuse raviks kasutatavate opioidide agonistidega (nt metadoon, buprenorfiin), ja patsientidele, kellel esinevad ägedad opioidide võõrutusnähud (vt lõigud 4.3 ja 4.4). Kuna naltreksoon avaldab opioidi retseptoritele antagonistlikku toimet, ei pruugi naltreksooni/bupropiooni võtvad patsiendid opioide sisaldavatest ravimitest (sh kõha- ja külmetusevastased ravimid, kõhulahtisusevastased preparaadid ja opioidsed valuvaigistid) oodatavat kasu saada.

Tsütokroom P450 (CYP) ensüümide vahendusel metaboliseeritavad ravimid

Bupropioon metaboliseeritakse selle peamiseks metaboliidiks (hüdroksübupropioon) peamiselt tsütokroom P450 CYP2B6 vahendusel; seega esineb koostoime oht manustamisel koos ravimitega, mis on CYP2B6 indutseerijad või inhibeeriidid. Ehkki bupropioon ei metaboliseeru

CYP2D6 isoensüümi vahendusel, inhibeerivad bupropioon ja selle peamine metaboliit hüdroksübupropioon CYP2D6 rada ning võivad seega mõjutada CYP2D6 vahendusel metaboliseeritavate ravimite toimet.

CYP2D6 substraadid

Kliinilises uuringus manustati naltreksooni/bupropiooni (32 mg naltreksoonvesinikkloriidi / 360 mg bupropioonvesinikkloriidi ööpäevas) koos metoprolooli 50 mg annusega (CYP2D6 substraat). Naltreksoon/bupropioon suurendas metoprolooli AUC-i ja C_{max} -i vastavalt ligikaudu 4-kordselt ja 2-kordselt võrreldes metoprolooli eraldi manustamisega. Sarnaseid kliinilisi ravimi koostoimeid, mille tulemusel suurenes CYP2D6 substraatide farmakokineetiline ekspositsioon, täheldati ka bupropiooni kasutamisel eraldiseisva ravimina koos desipramiini ja venlafaksiiniga.

Bupropiooni koosmanustamisel ravimitega, mis metaboliseeruvad CYP2D6 isoensüümi vahendusel, sh teatud antidepressandid (SSRI-d ja paljud tritsüklilised antidepressandid nagu desipramiin, imipramiin, paroksetiin), antipsühhootikumid (nt haloperidool, risperidoon ja tioridasiin), beetablokaatorid (nt metoprolool) ja 1C-tüüpi antiarütmikumid (nt propafenoon ja flekainiid), tuleb olla ettevaatlik ning alustada tuleb kooskasutatava ravimi annusevahemiku madalamate annustega. Ehkki tsitalopraam ei metaboliseeru peamiselt CYP2D6 vahendusel, tõstis bupropioon ühes uuringus tsitalopraami C_{max} -i ja AUC-i vastavalt 30% ja 40% võrra.

Turuletulekujärgselt on naltreksooni/bupropiooni manustamisel koos serotonergilise ainega, nagu selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (SSRI), serotoniini-norepinefriini tagasihaarde inhibiitorid (SNRI) ja opioidid (nt tramadool, metadoon), teatud potentsiaalselt eluohtliku seisundi serotoniinisündroomi tekkest (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Juhul kui ravimi tõhusaks toimimiseks on vajalik CYP2D6-poolne aktiveerimine (nt tamoksifeen), võib selle efektiivsus koosmanustamisel CYP2D6 inhibiitoritega (nt bupropioon) väheneda. Juhul kui naltreksoon/bupropioon lisatakse raviskeemi patsiendil, kes juba saab CYP2D6 vahendusel metaboliseeritavat ravimit, tuleb kaaluda esialgse ravimiannuse vähendamist; seda eriti juhul, kui kooskasutataval ravimil on kitsas terapeutiline indeks. Võimalusel tuleb kaaluda kitsa terapeutilise indeksiga ravimite (nt tritsüklilised antidepressandid) terapeutilist ravimi monitooringut.

CYP2B6 indutseerijad, inhibiitorid ja substraadid

Bupropioon metaboliseeritakse selle peamiseks aktiivseks metaboliidiks (hüdroksübupropioon) eelkõige isoensüüm CYP2B6 vahendusel. Ravimi koostoime oht esineb naltreksooni/bupropiooni ning ravimite vahel, mis indutseerivad isoensüümi CYP2B6 või on selle substraadid.

Kuna bupropioon metaboliseerub ulatuslikult, tuleb olla ettevaatlik naltreksooni/bupropiooni koosmanustamisel ravimitega, mis indutseerivad teadaolevalt isoensüümi CYP2B6 (nt karbamasepiin, fenütoiin, ritonaviir, efaviirens), kuna need võivad mõjutada naltreksooni/bupropiooni kliinilist efektiivsust. Reas uuringutes, kus osalesid terved vabatahtlikud, vähendas ritonaviir (100 mg kaks korda ööpäevas või 600 mg kaks korda ööpäevas) või kaks korda ööpäevas manustatud ritonaviir 100 mg pluss lopinaviir 400 mg bupropiooni ja selle peamiste metaboliitide ekspositsiooni annusest sõltuvalt, 20...80%. Sarnaselt vähendas efaviirens 600 mg, manustatuna üks kord ööpäevas kahe nädala jooksul, bupropiooni ekspositsiooni tervetel vabatahtlikel ligikaudu 55%.

Koosmanustamine ravimitega, mis võivad mõjutada bupropiooni metaboliseerumist isoensüümi CYP2B6 vahendusel (nt CYP2B6 substraadid: tsüklofosfamiid, ifosfamiid ja CYP2B6 inhibiitorid: orfenadriin, tiklopidiin, klopidooreel), võib viia bupropiooni plasmasisalduse suurenemise ning aktiivse metaboliidi hüdroksübupropiooni sisalduse vähenemiseni. Ensüümi CYP2B6 vahendatud bupropiooni metaboliseerumise inhibeerimise ning sellest tuleneva bupropiooni/hüdroksübupropiooni suhtarvu muutuse kliinilised tagajärjed on hetkel teadmata, kuid see võib põhjustada naltreksooni/bupropiooni efektiivsuse vähenemist.

OCT2 substraadid

Bupropioon ja selle metaboliidid inhibeerivad sarnaselt OCT2 substraadi tsimetidiiniga konkureerivalt neerutorukeste basolateraalses membraanis asuvat ning kreatiniini sekretsiooni eest vastutavat OCT2. Seetõttu on pärast naltreksooni/bupropiooni pikaajalist kasutamist ilmnev kreatiniinisalduse tõus tõenäoliselt tingitud OCT2 inhibeerimisest ega viita muutustele kreatiniini kliirensis. Kliinilistes uuringutes ei viidanud naltreksooni/bupropiooni kasutamine koos teiste OCT2 substraatidega (nt metformiin) annuse kohandamise ega muude ettevaatusabinõude rakendamise vajadusele.

Muud koostoimed

Ehkki kliinilised andmed ei kinnita bupropiooni ja alkoholi vahelist farmakokineetilist koostoimet, on harva teatatud neuropsühhiaatrilistest tüsistustest või vähenenud alkoholitaluvuse juhtudest patsientidel, kes tarvitasid bupropioonravi ajal alkoholi. Teadaolevad farmakokineetilised koostoimed naltreksooni ja alkoholi vahel puuduvad. Naltreksooni/bupropiooni kasutamise ajal tuleb alkoholitarbimist piirata või vältida.

Naltreksooni/bupropiooni määramisel patsientidele, kellel esinevad krampihoogude tekkeriski soodustavad tegurid, tuleb olla ettevaatlik. Nende tegurite hulka kuuluvad muu hulgas:

- kuna ravi naltreksooni/bupropiooniga võib langetada diabeetiliste patsientide veresuhkru taset, tuleb insuliini ja/või suukaudsete diabeediravimite annus üle vaadata, minimeerimaks hüpoglükeemia tekkeriski; see võib soodustada krampide teket;
- kooskasutamine ravimitega, mis võivad langetada krambiläve, sh antipsühhootikumid, antidepressandid, malaariavastased ravimid, tramadool, teofülliin, süsteemsed steroidid, kinoloonid ja rahustavad antihistamiinid.

Ravi naltreksooni/bupropiooniga on vastunäidustatud patsientidel, kes saavad samaaegset ravi monoamiinoksüdaasi inhibiitorite, bupropiooni või naltreksooniga; patsientidel, kellel esinevad tugevad alkoholi, opioidi või bensodiasepiini võõrutusnähud ning patsientidel, kes on hetkel sõltuvuses ravist opiididega (vt lõik 4.3).

Ettevaatlik tuleb olla naltreksooni/bupropiooni manustamisel patsientidele, kes saavad samaaegselt levodopat või amantadiini. Piiratud kliinilised andmed viitavad suuremale kõrvaltoimete (nt iiveldus, oksendamine ja neuropsühhiaatrilised kõrvaltoimed – vt lõik 4.8) esinemissageduse võimalusele patsientidel, kes saavad bupropiooni samaaegselt levodopa või amantadiiniga.

Naltreksooni/bupropiooni manustamisel koos UGT 1A2 ja 2B7 inhibiitorite või indutseerijatega tuleb olla ettevaatlik, kuna need võivad mõjutada naltreksooni ekspositsiooni.

Naltreksooni/bupropiooni samaaegsel manustamisel digoksiiniga võib digoksiini kontsentratsioon vereplasmas väheneda. Naltreksooni/bupropiooni samaaegsel kasutamisel digoksiiniga tuleb jälgida digoksiini kontsentratsiooni patsiendi vereplasmas. Arst peab olema teadlik, et naltreksooni/bupropiooni kasutamise lõpetamisel võib digoksiini kontsentratsioon tõusta ning et patsienti tuleb jälgida võimaliku digoksiini suhtes.

Naltreksooni/bupropiooni ei ole uuritud koos alfaadrenergiliste blokaatorite ega klonidiiniga.

Kuna bupropioon metaboliseerub ulatuslikult, tuleb olla ettevaatlik naltreksooni/bupropiooni koosmanustamisel ravimitega, mis inhibeerivad teadaolevalt metabolismi (nt valproaat), kuna need võivad mõjutada naltreksooni/bupropiooni kliinilist efektiivsust ja ohutust.

Naltreksooni/bupropiooni tuleb eelistatult võtta koos toiduga, kuna on teada, et nii naltreksooni kui ka bupropiooni plasmakontsentratsioonid tõusevad koos toiduga ning kliinilistest uuringutest pärinevad efektiivsuse ja ohutuse andmed põhinevad koos toiduga manustamisel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Naltreksooni/bupropiooni kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal. Ravimikombinatsiooni ei ole uuritud reproduktsoonitoksilisuse uuringutes. Naltreksooniga läbi viidud loomuringutes on esinenud reproduktsoonitoksilisust (vt lõik 5.3); bupropiooniga läbi viidud loomuringutes puuduvad selged tõendid kahjulikust toimest reproduktiivsusele. Võimalik risk inimestele ei ole teada.

Naltreksooni/bupropiooni ei tohi kasutada raseduse ajal ega naistel, kes püüavad rasestuda.

Imetamine

Naltreksoon ja bupropioon ning nende metaboliidid erituvad rinnapiima.

Kuna naltreksooni ja bupropiooni süsteemse ekspositsiooni kohta rinnaga toidetavatel imikutel/vastsündinutel on andmeid piiratud hulgal, ei saa ohtu vastsündinutele/imikutele välistada. Rinnaga toitmise ajal ei tohi naltreksooni/bupropiooni kasutada.

Fertiilsus

Naltreksooni/bupropiooni kombineeritud kasutamise toime kohta fertiilsusele andmed puuduvad. Bupropiooni reproduktsoonitoksilisuse uuringutes toimet fertiilsusele ei täheldatud. Rottidele suukaudselt manustatud naltreksoon põhjustas pseudoraseduste arvu märkimisväärtset tõusu ning tiinuse vähenemist ligikaudu 30 korda suuremate annuste juures kui naltreksooni/bupropiooni kombinatsioonis sisalduv naltreksooni raviannus. Nende tähelepanekute asjakohasus seoses inimese fertiilsusega ei ole teada (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Naltreksooni/bupropioonil on kerge toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. Ravi ajal võivad tekkida peapööritus, unisus, teadvuse kaotus ja krambihood, millega tuleks autojuhtimisel ja masinate käsitlemisel arvestada.

Patsientidel tuleb soovitada olla ettevaatlik autojuhtimisel või ohtlike masinate käsitlemisel, juhul kui naltreksoon/bupropioon võib mõjutada nende võimet neid tegevusi sooritada (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kliinilistes uuringutes katkestas kõrvaltoimete tõttu ravi 23,8% naltreksooni/bupropiooni saanud osalejatest ja 11,9% platseebot saanud osalejatest. Naltreksooni/bupropiooni kõige sagedamini esinevad kõrvaltoimed on iiveldus (väga sage), kõhukinnisus (väga sage), oksendamine (väga sage), peapööritus (sage) ja suukuivus (sage). Kõige sagedamini esinevad kõrvaltoimed, mille tõttu naltreksoon/bupropioonravi katkestati, olid iiveldus (väga sage), peavalu (väga sage), peapööritus (sage) ja oksendamine (väga sage).

Kõrvaltoimete tabel

Alltoodud naltreksooni/bupropiooni (NB) tabelis 1 esitatud ohutusprofiil põhineb fikseeritud annusega kombinatsioonravi kliiniliste uuringute tulemustel (kõrvaltoimete esinemissagedus vähemalt 0,1%, platseebo puhul 0,2%) ja/või turuletulekujärgsetel andmeallikatel. Tabelis 2 esitatud terminite loendis on toodud ka teave individuaalsete koostisainete naltreksooni (N) ja bupropiooni (B) kõrvaltoimete kohta, mis pärineb vastava heakskiidu saanud ravimi omaduste kokkuvõttest eri näidustustel.

Kõrvaltoimed on järjestatud esinemissageduse järgi, järgmise süsteemi kohaselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 1. Naltreksooni/bupropiooni fikseeritud annusega kombinatsiooni saanud osalejatel teatatud kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Esinemis-sagedus	Kõrvaltoime
Vere ja lümfisüsteemi häired	Harv	Vähenenud hematokrit Vähenenud lümfotsüütide arv
	Teadmata	Lümfadenopaatia
Immuunsüsteemi häired	Aeg-ajalt	Ülitundlikkus Urtikaaria
	Harv	Angioödeem
Ainevahetus- ja toitumishäired	Harv	Dehüdratsioon
Psühhiaatrilised häired	Sage	Ärevus Unetus
	Aeg-ajalt	Ebanormaalsed unenäod Agiteeritus Meeleolukõikumised Närvilisus Pingesolek Hajevilolek
	Harv	Hallutsinatsioon
	Teadmata	Paanikahoog
	Teadmata	Afektiivsed häired Agressiivsus Segasusseisund Meelepetted Depressioon Desorientatsioon Tähelepanuhäired Vaenulikkus Libiido langus Õudusunenäod Paranoia Psüühilised häired Enesetapumõtted* Enesetapukatse Suitsidaalne käitumine
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Peavalu
	Sage	Pearinglus Treemor Düsgeusia Letargia Unisus
	Aeg-ajalt	Pingsusvärinad Tasakaaluhäired Amneesia
	Harv	Teadvuse kaotus Paresteesia Presüünkoop Krambid** Süünkoop

Organsüsteemi klass	Esinemis-sagedus	Kõrvaltoime
	Teadmata	Düstoonia Mäluhäired Parkinsonism Rahutus Serotoniinisündroom****
Silma kahjustused	Teadmata	Silma ärritus Silmavalu või astenopia Silma paistetus Pisaravoolu suurenemine Fotofoobia Nägemise hägustumine
Kõrva ja labürindi kahjustused	Sage	Tinnitus Vertiigo
	Aeg-ajalt	Merehaigus
	Teadmata	Ebamugavustunne kõrvas Kõrvavalu
Südame häired	Sage	Palpitatsioonid Kiirenenud südamerütm
	Aeg-ajalt	Tahhükardia
Vaskulaarsed häired	Sage	Kuumahood Hüpertensioon***** Vererõhu tõus
	Teadmata	Vererõhu kõikumised
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Teadmata	Köha Düsfoonia Düspnoe Ninakinnisus Ebamugavustunne ninas Orofarüngaalne valu Rinorröa Häired põskkoobastes Aevastamine Haigutamine
Seedetrakti häired	Väga sage	Iiveldus Kõhukinnisus Oksendamine
	Sage	Suukuivus Valu ülakõhus Kõhuvalu
	Aeg-ajalt	Ebamugavustunne kõhus Düspepsia Rõhitsus
	Harv	Hematokeesia Song Huulte paistetus Valu alakõhus Hambakaaries*** Hambavalu***
	Teadmata	Kõhulahtisus Puhitus Hemorroidid Haavand

Organsüsteemi klass	Esinemis-sagedus	Kõrvaltoime
Maksa ja sapiteede häired	Aeg-ajalt	Koletsüstiit ALAT aktiivsuse suurenemine ASAT aktiivsuse suurenemine Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine
	Harv	Ravimtekkeline maksakahjustus
	Teadmata	Hepatiit
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage	Hüperhidroos Sügelus Alopeetsia Nahalööve
	Teadmata	Akne Multiformne erüteem ja Stevensi-Johnsoni sündroom Kutaanne erütematoosne luupus Süsteemse erütematoosse luupuse sündroomi süvenemine Äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos (AGEP)
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Harv	Valu lõualuus
	Teadmata	Artralgia Valu kubemes Müalgia Rabdomüolüüs
Neerude ja kuseteede häired	Aeg-ajalt	Vere kreatiniinitaseme tõus
	Harv	Urineerimisraskused
	Teadmata	Düsuuria Pollakiuuria Urineerimise sagedamine ja/või peetus
Reproduktiivse süsteemi ja rindäärme häired	Aeg-ajalt	Erektsioonihäired
	Harv	Ebaregulaarne menstruatsioon Tupeverejooks Vulvovaginaalne kuivus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage	Väsimus Ärevustunne Ärrituvus
	Aeg-ajalt	Asteenia Ebanormaalne enesetunne Kuumatunne Söögiisu suurenemine Janu
	Harv	Valu rinnus Külmatunne jäsemetes Püreeksia
	Teadmata	Külmavärinad Energiaseme suurenemine

Organsüsteemi klass	Esinemis-sagedus	Kõrvaltoime
*	NB-ravi ajal on teatatud enesetapumõtetest ja suitsidaalsest käitumisest (vt lõik 4.4).	
**	Krampide esinemissagedus on ligikaudu 0,1% (1/1000). Kõige sagedamini esinevad krampihood on generaliseerunud toonilis-kloonilised krampid; seda tüüpi krampihood võivad mõnikord lõppeda epilepsiaatagi järgse segasusseisundi või mälukahjustusega (vt lõik 4.4).	
***	Ehkki hambavalu ja hambakaaries ei vasta tabelisse lisamise kriteeriumi tingimustele, on need välja toodud suu kuivuse all kannatavate patsientide alarühma andmetel; nende uuringus osalejate hulgas esines hambavalu ja hambakaariest sagedamini NB vs platseeboravi saanutel.	
****	Serotoniinisündroom võib tekkida bupropiooni ja serotonergilise ravimi, nt selektiivsete serotoniini tagasihaarde inhibiitorite (SSRI-d) või serotoniini-norepinefriini tagasihaarde inhibiitorite (SNRI-d) ja opioidide vahelise koostoime tagajärjel (vt lõigud 4.4 ja 4.5).	
*****	Turuletulekujärgselt on algses tiitrimisfaasis esinenud hüpertensiivse kriisi juhte.	

Kuna NB on kahe toimeaine fikseeritud kombinatsioon, võib lisaks tabelis 1 esitatule potentsiaalselt esineda ka teisi kõrvaltoimeid, mida on nähtud ühega toimeainetest. Täiendavad kõrvaltoimed, mis võivad esineda ühega komponentidest (bupropioon või naltreksoon), kui neid kasutatakse rasvumisega mitteseotud näidustustel, on kokku võetud tabelis 2.

Tabel 2. Eraldiseisvate komponentide naltreksooni ja bupropiooni kõrvaltoimed, mis on tuvastatud vastavate heakskiidetud ravimi omaduste kokkuvõtete põhjal.

Organsüsteemi klass	Esinemis-sagedus	Kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid	Aeg-ajalt	Suuherpes (N) <i>Tinea pedis</i> (N)
Vere ja lümfisüsteemi häired	Aeg-ajalt	Idiopaatilise trombotsütopeeniline purpur (N)
Immuunsüsteemi häired	Väga harv	Raskemad ülitundlikkusreaktsioonid, sh angioödeem, düspnoe/bronhospasm ja anfülaktiline šokk. Lisaks lööbele ja teistele sümptomitele, mis viitavad hilinenud ülitundlikkusele, on teatatud ka artralgiast, müalgia ja palavikust. Need sümptomid võivad viidata seerumihaigusele (B).
Ainevahetus- ja toitumishäired	Sage	Söögiisu vähenemine (N)
	Aeg-ajalt	Isutus (B) Veresuhkru häired (B)
Psühhiaatrilised häired	Sage	Keskendumishäired (B)
	Aeg-ajalt	Meelepetted (B) Depersonalisatsioon (B) Libiidohäire (N) Paranoilised mõtted (B)
Närvisüsteemi häired	Aeg-ajalt	Ataksia (B) Koordinaatsioonihäire (B)
Silma kahjustused	Aeg-ajalt	Nägemishäired (B)
Südame häired	Sage	Muutused elektrokardiogrammis (N)
Vaskulaarsed häired	Aeg-ajalt	Posturaalne hüpotensioon (B) Vasodilatatsioon (B)
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Aeg-ajalt	Rõga koguse suurenemine (N)
Seedetrakti häired	Sage	Maitsehäired (B)
Maksa ja sapiteede häired	Aeg-ajalt	Vere bilirubiinitaseme tõus (N) Ikterus (B)
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Aeg-ajalt	Psoriaasi ägenemine (B) Seborröa (N)

Organsüsteemi klass	Esinemis-sagedus	Kõrvaltoime
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Aeg-ajalt	Tõmblused (B)
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Sage	Hilinenud ejakulatsioon (N)
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Aeg-ajalt	Kehakaalu tõus (N)

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Krambihood

Krambihoogude esinemissagedus naltreksooni/bupropiooni kasutamisel oli kogu kliinilise programmi kestel 0,06% (2-l osalejal 3239-st). Mõlemate naltreksooni/bupropiooniga ravitud osalejate rühmas esinenud krambihoogude juhtu peeti tõsiseks ning nende tõttu katkestati ravi (vt lõik 4.4). Platseeborühmas krambihooge ei esinenud.

Seedetrakti kõrvaltoimed

Valdav enamus naltreksooni/bupropiooniga ravitud uuringus osalejatest, kellel esines iiveldust, teatasid selle esinemisest esimese 4 ravinädala jooksul. Kõrvaltoimed ei vajanud üldjuhul ravi; need taandusid enamjaolt 4 nädala jooksul ning 24. nädalaks olid praktiliselt kõik taandunud. Samamoodi teatas valdav enamus naltreksooni/bupropiooniga ravitud uuringus osalejatest kõhukinnisuse esinemisest annuse suurendamise faasis. Kõhukinnisuse taandumiseni kulunud aeg oli naltreksooni/bupropiooni ja platseebo rühmas sarnane. Ligikaudu pooled naltreksooni/bupropiooniga ravitud uuringus osalejatest, kellel esines oksendamist, teatasid selle esinemisest esmakordselt annuse suurendamise faasis. Oksendamine taandus üldjuhul kiiresti (ühe nädala jooksul) ja peaaegu kõik oksendamishäired taandusid lõplikult 4 nädala jooksul. Nende sageli esinevate seedetrakti kõrvaltoimete esinemissagedus naltreksooni/bupropiooni vs platseebo rühmas oli järgmine: iiveldus (31,8% vs 6,7%), kõhukinnisus (18,1% vs 7,2%) ja oksendamine (9,9% vs 2,9%). Tugeva iivelduse, raske kõhukinnisuse ning tugeva oksendamise esinemissagedus oli madal, kuid neid esines rohkem naltreksooni/bupropiooni kui platseeborühmas (tugev iiveldus: naltreksooni/bupropiooni rühmas (1,9%), platseeborühmas (< 0,1%); raske kõhukinnisus: naltreksooni/bupropiooni rühmas (0,6%), platseeborühmas (0,1%); tugev oksendamine: naltreksooni/bupropiooni rühmas (0,7%), platseeborühmas (0,3%)). Ühtegi iivelduse, kõhukinnisuse ega oksendamise juhtu ei peetud tõsiseks.

Teised sageli esinevad kõrvaltoimed

Valdav enamus naltreksooni/bupropiooniga ravitud uuringus osalejatest, kellel esines pearinglust, peavalu, unetust või suukuivust, teatas nende esinemisest annuse suurendamise faasis. Suukuivust võib seostada hambavalu või hambakaariesega; suukuivuse all kannatanud patsientide alarühmas täheldati naltreksoon/bupropioonravi saanutel hambavalu ja hambakaariese suuremat esinemissagedust kui platseeborühmas osalejatel. Tugeva peavalu, tugeva pearingluse ning raske unetuse esinemissagedus oli madal, kuid neid esines rohkem naltreksooni/bupropiooni kui platseeborühmas (tugev peavalu: naltreksooni/bupropiooni rühmas (1,1%), platseeborühmas (0,3%); tugev pearinglus: naltreksooni/bupropiooni rühmas (0,6%), platseeborühmas (0,2%); raske unetus: naltreksooni/bupropiooni rühmas (0,4%), platseeborühmas (<0,1%)). Ühtegi naltreksooni/bupropiooniga ravitud uuringus osalejal esinenud pearingluse, suukuivuse, peavalu ega unetuse juhtu ei peetud tõsiseks.

Eakad patsiendid

Eakad patsiendid võivad olla vastuvõtlikumad mõnede naltreksooni/bupropiooni kõrvaltoimetele, mis mõjutavad kesknärvisüsteemi (eelkõige pearinglus ja treemor). Kõrgemates vanuserühmades on seedetrakti häirete esinemissagedus suurem. Eakate hulgas viisid uuringus osalemise katkestamiseni kõige sagedamini kõrvaltoimed nagu iiveldus, oksendamine, pearinglus, kõhukinnisus.

II tüüpi diabeet

II tüüpi diabeediga patsientidel, keda ravitakse naltreksooni/bupropiooniga, on seedetrakti kõrvaltoimete, peamiselt iivelduse, oksendamise ja kõhulahtisuse esinemissagedus suurem võrreldes diabeedita osalejatega. II tüüpi diabeediga osalejatel võib olla suurem soodumus nende kõrvaltoimete tekkeks kooskasutatavate ravimite (nt metformiin) tõttu või seepärast, et neil esineb suurema tõenäosusega juba eelnevalt seedetrakti häireid (nt gastroparees), mis loovad eelsoodumuse seedetrakti sümptomite tekkeks.

Neerufunktsiooni kahjustus

Mõõduka neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel oli seedetrakti ja kesknärvisüsteemiga seotud kõrvaltoimete esinemissagedus suurem, seega oli neli patsientidel naltreksooni/bupropiooni taluvus

ööpäevase koguannuse 32 mg naltreksooni vesinikkloriidi / 360 mg bupropiooni vesinikkloriidi korral väiksem, arvatavasti aktiivsete metaboliitide kõrgemate plasmakontsentratsioonide tõttu. Taluvusega seonduvad kõrvaltoimed olid sarnased normaalse neerufunktsiooniga patsientidel esinenutega (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.2).

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise kogemus inimestel

Üleannustamise kohta bupropiooni ja naltreksooni kombineeritud kasutamisel kliinilised kogemused puuduvad. Kliinilistes uuringutes manustatud bupropiooni ja naltreksooni kombineeritud maksimaalne ööpäevane annus sisaldas 50 mg naltreksoonvesinikkloriidi ja 400 mg bupropioonvesinikkloriidi. Kõige tõsisemad kliinilised järeلمid bupropiooni ja naltreksooni üleannustamisel on tõenäoliselt seotud bupropiooniga.

Bupropioon

Teatatud on ägedatest üleannustamistest, mis ületavad bupropiooni raviannuse rohkem kui 10-kordselt (vastab ligikaudu 8-kordselt suuremale annusele kui soovitatav ööpäevane naltreksooni/bupropiooni annus). Ligikaudu kolmandikul üleannustamise juhtudest teatati krampihoogude esinemisest. Teiste bupropiooni üleannustamisega kaasnenud tõsiste reaktsioonide hulka kuulusid muu hulgas hallutsinatsioonid, teadvuse kadu, siinustahhükardia ning muutused EKGs nagu ülejuhtehäired (sh QRS pikenedamine) või arütmia. Palavikust, lihaskrampidest, rütmihäiretest, hüpotensioonist, stuuporist, koomast ja hingamispuudulikkusest teatati peamiselt juhtudel, kus bupropioon moodustas osa mitme ravimi üleannustamisest.

Ehkki enamus uuritavaist paranes ilma tüsistusteta, on siiski teatatud surmajuhtumitest, mille põhjustas ainuüksi bupropiooni üleannustamine. On esinenud ka serotoniinisündroomi.

Naltreksoon

Naltreksooni monoterapia üleannustamise osas inimestel on kogemused piiratud. Ühes uuringus said osalejad ühe nädala jooksul 800 mg naltreksoonvesinikkloriidi ööpäevas (25 korda rohkem kui naltreksooni/bupropiooni soovitatav ööpäevane annus) ilma mürgistusnähtude ilmnemiseta.

Üleannustamise ravi

Tuleb tagada hingamisteede avatus, hapnikuga varustatus ja ventilatsioon. Jälgida tuleb südamerütmi ja elulisi näitajaid. Sissevõtmisele järgneva 48 tunni jooksul on soovitatav ka EKG jälgimine. Soovitatav on ka üldine toetav ja sümptomaatiline ravi. Oksendamise esilekutsumine ei ole soovitatav.

Tuleb manustada aktiivsütt. Bupropiooni ja naltreksooni kombinatsiooni üleannustamise ravis puuduvad kogemused forsseeritud diureesi, dialüüsi, hemoperfusiooni või vedelikuvahetusega. Spetsiifilisi antidoote kombineeritult manustatud bupropioonile ja naltreksoonile ei ole teada.

Kuna bupropiooni kasutamisega kaasneb annusega seonduv krampihoogude tekkerisk, tuleb naltreksooni/bupropiooni kahtlustatava üleannustamise korral kaaluda hospitaliseerimist. Loomuuringutele toetudes on krampihoogude ravimiseks soovitatav kasutada intravenoosselt manustatavat bensodiasepiini ja muud toetusravi vastavalt vajadusele.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: rasvumusvastased, välja arvatud dieediks kasutatavad ained, tsentraalse toimega rasvumusvastased ained,
ATC-kood: A08AA62.

Toimemehhanism ja farmakodünaamilised toimed

Naltreksooni/bupropiooni täpne neurokeemiline söögiisu pärssiv toime ei ole lõplikult selgeks tehtud. Ravimil on kaks koostisainet: naltreksoon on müü-opioidide antagonist ja bupropioon neuronaalse dopamiini ja norepinefriini tagasihaarde nõrk inhibiitor. Need koostisained mõjutavad kaht peamist ajupiirkonda, täpsemalt hüpotaalamuse kaartuuma ja mesolimbilist dopamiinergilist süsteemi.

Hüpotaalamuse kaartuumas stimuleerib bupropioon proopiomelanokortiini (POMC) neuroneid, mis vabastavad alfa-melanotsüüte stimuleerivat hormooni (α -MSH), mis omakorda seondub melanokortiin 4 retseptoritega (MC4-R) ja stimuleerib neid. α -MSH vabanemisel vabastavad POMC neuronid samaaegselt β -endorfiini, mis on müü-opioidretseptorite endogeenne agonist. β -endorfiini sidumine müü-opioidretseptoritega POMC neuronitel vahendab negatiivse tagasiside tsüklit POMC neuronitel, mille tulemusel vabaneb vähem α -MSH-i. Selle inhibeeriva tagasisidetsükli blokeerimine naltreksooniga aitab eeldatavasti kaasa POMC neuronite tugevamale ja pikaajalisemale aktiveerumisele, mis omakorda võimaldab bupropiooni toimet energia tasakaalustamisel. Eelkliinilised andmed lubavad arvata, et söömise piiramisel on koosmanustatud naltreksoonil ja bupropioonil rohkem kui lihtsalt kumuleeruv toime sellele piirkonnale.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Naltreksooni/bupropiooni toimet näitajatele nagu kehakaalu langus, kehakaalu säilitamine, vööümbermõõt, kehaehitus, rasvumisega seotud markerid kardiovaskulaarsetes ja ainevahetuse parameetrites ning patsientide antud hinnangud uuriti topeltpimedates platseebokontrollitud rasvumise II ja III faasi uuringutes (KMI vahemikus 27...45 mg/m²); uuringud kestsid 16...56 nädalat ning osalejad randomiseeriti saama naltreksoonvesinikkloriidi (16...50 mg/ööpäevas) ja/või bupropioonvesinikkloriidi (300...400 mg/ööpäevas) või platseebot.

Toime kehakaalu langusele ja kehakaalu säilitamisele

Naltreksooni/bupropiooni toime uurimiseks (samaaegselt elustiili muutustega) teostati neli mitmekeskuselist topeltpimedat platseebokontrollitud rasvumise III faasi uuringut (NB-301, NB-302, NB-303 ja NB-304), kus 4536 osalejat randomiseeriti saama naltreksooni/bupropiooni või platseebot. Ravi alustati annuse suurendamise perioodiga. Kolmes uuringus (NB-301, NB-302 ja NB-304) määrati esimeseks tulemusnäitajaks 56. nädal ning ühes (NB-303) 28. nädal, ehkki ravi kestis 56 nädalat. Uuringutes NB-301, NB-303 ja NB-304 juhendati osalejaid uuringukeskuse vahendusel vähendama kalorie tarbimist ning suurendama füüsilist aktiivsust, samas kui NB-302 hõlmas intensiivset käitumishäirete raviprogrammi, kus 56 nädala jooksul viidi läbi 28 rühmanõustamissessiooni, ning ettemääratud ranget dieeti ja treeningprogrammi. Uuringus NB-304 hinnati II tüüpi diabeediga osalejaid, kes ei saavutanud ainuüksi suukaudsete diabeediravimite ning kehalise koormusega glükeemilist eesmärki – HbA1c < 7% (53 mmol/mol). Uuringus NB-303 viidi läbi pimemeetodil korduvrandomiseerimine ning 28. nädalal suurendati pooltel aktiivse ravi rühmas osalejatel, kellel puudus adekvaatne ravivastus, naltreksooni annust (naltreksoonvesinikkloriid 48 mg/bupropioonvesinikkloriid 360 mg). Sellest lähtuvalt hinnati 28. nädalal esmase tulemusnäitajana kaalude erinevust naltreksoonvesinikkloriid 32 mg/bupropioonvesinikkloriid 360 mg vs platseebo rühmas.

Naltreksooni/bupropiooni III faasi uuringutes osalenud 4536-st osalejast 25%-l oli hüpertensioon, 33%-l oli ravieelne vere glükoosisisaldus enne sööki ≥ 100 mg/dl (5,6 mmol/l), 54%-l oli uuringusse registreerumisel düslipideemia ning 11%-l II tüüpi diabeet.

Kõigis III faasi uuringutes kokku oli keskmine vanus 46 aastat, 83% olid naissoost, 77% valgenahalised, 18% mustanahalised ning 5% muudest rassidest. Ravieelne keskmine KMI oli 36 kg/m² ning keskmine vööümbermõõt oli 110 cm. Kaks esmast tulemusnäitajat olid protsentuaalne muutus võrreldes ravieelse kehakaaluga ning $\geq 5\%$ kaalulanguse saavutanud osalejate osakaal. Kehakaalu keskmist muutust hõlmavate andmete kokkuvõttes kajastavad ravikavatsusega populatsiooni, mida määratleti kui osalejaid, kes olid randomiseeritud ning kellel oli määratud ravieelne ja vähemalt üks ravi alustamise järgne kehakaal (kindlaksmääratud ravifaasi jooksul); kasutati viimase edasikantud väärtuse (LOCF) analüüsi, samuti läbinute analüüsi. $\geq 5\%$ või $\geq 10\%$ kaalulanguse saavutanute osakaalu kokkuvõttes kasutati kõigil randomiseeritud osalejatel ravieelse edasikantud väärtuse (BOCF) analüüsi. Üldine järjepidevus oli sarnane nii uuringute kui ka ravirühmade lõikes. Ravist kinnipidamise määrad integreeritud III faasi uuringutes oli 67% NB vs 74% platseebo rühmas 16. nädalal, 63% NB vs 65% platseebo rühmas 26. nädalal, 55% NB vs 55% platseebo rühmas 52. nädalal.

Nagu võib näha tabelis 2, oli NB-301 uuringus osalejate keskmine kehakaalu languse protsent naltreksooni/bupropiooni rühmas -5,4% vs -1,3% platseeborühmas. Vähemalt 5% kaalulangust võrreldes ravieelse kehakaaluga täheldati sagedamini osalejatel, keda raviti naltreksooni/bupropiooniga (31%) vs platseeboga (12%) (tabel 3). Suuremat kaalulangust täheldati osalejate seas, kes said 56 nädalat naltreksooni/bupropiooni (-8,1%) vs platseebot (-1,8%). Samaväärseid tulemusi saadi uuringus NB-303, mis oli sarnase ülesehitusega. Märkimisväärset kaalulangust täheldati naltreksoon/bupropioonravi vs platseebo saajatel 28. nädala esmaste tulemusnäitajate põhjal ning tulemused olid püsivad alates ravi algusest kuni 56. nädalani (tabel 3).

Uuringus NB-302 hinnati naltreksooni/bupropiooni ka kombinatsioonis nõustamisega intensiivse käitumishäirete raviprogrammi raames. Vastavalt sellele esines suurem keskmine kaalulangus võrreldes ravieelse kehakaaluga naltreksooni/bupropiooni rühmas (-8,1%) võrreldes uuringuga NB-301 (5,4%) 56. nädalal ja platseeborühmas (-4,9%) võrreldes uuringuga NB-301 (-1,3%).

Rasvunud ja ülekaalulistel II tüüpi diabeediga osalejatel (uuring NB-304) täheldatud ravitoime oli mõnevõrra vähem väljendunud kui teistes III faasi uuringutes täheldatu. Selles populatsioonis oli naltreksoon/bupropioonravi (-3,7%) märkimisväärselt ($p < 0,001$) efektiivsem kui platseebo (-1,7%).

Tabel 3. Keskmise kaalulangus (% muutus) ravi algusest kuni 56. nädalani naltreksooni/bupropiooni (NB) III faasi uuringutes NB-301, NB-302 ja NB-304 ning ravi algusest kuni 28. nädalani III faasi uuringus NB-303

	56. nädala andmed						28. nädala andmed	
	NB-301		NB-302		NB-304		NB-303	
	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO
Ravikavatsusega patsientide analüüsid⁺								
N	538	536	565	196	321	166	943	474
Ravieelne (kg)	99,8	99,5	100,3	101,8	104,2	105,3	100,4	99,4
Vähimruutude keskmise (95% CI) muutuse % võrreldes ravieelse näitajaga	-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)
Läbijate analüüsid⁺⁺								
N	296	290	301	106	175	100	619	319
Ravieelne (kg)	99,8	99,2	101,2	100,4	107,0	105,1	101,2	99,0
Vähimruutude keskmise (95% CI) muutuse % võrreldes ravieelse näitajaga	-8,1 (-9,0; -7,2)	-1,8 (-2,7; -0,9)	-11,5 (-12,6; -10,4)	-7,3 (-9,0; -5,6)	-5,9 (-6,8; -5,0)	-2,2 (-3,4; -1,0)	-7,8 (-8,3; -7,3)	-2,4 (-3,0; -1,8)

CI – usaldusvahemik

95% usaldusvahemiku arvutamisel lähtutakse valemist: vähimruutude keskmine $\pm 1,96 \times$ standardhälve.

+ Osalejad, kes olid randomiseeritud ning kellel oli määratud ravieelne ja vähemalt üks ravi alustamise järgne kehakaal (kindlaksmääratud ravifaasi jooksul). Tulemused tuginevad viimasel edasikantud väärtusel (LOCF).

++ Osalejad, kellel on määratud ravieelne ja ravi alustamise järgne kehakaal ning keda raviti 56 nädalat (uuringud NB-301, NB-302 ja NB-304) või 28 nädalat (NB-303).

* Erinevus platseebo, $p < 0,001$.

Uuringud NB-301, NB-302 ja NB-303 viidi läbi osalejatel, kes olid rasvunud või rasvunud/ülekaalulised kaasuvate haigustega. Uuringus NB-302 rakendati intensiivsemat käitumishäirete raviprogrammi, samas kui uuringus NB-303 oli esmane tulemusnäitaja 28. nädal, võimaldades seega ümberrandomiseerimist erinevatele annustele uuringu hilisemas faasis. Uuring NB-304 viidi läbi osalejatel, kes olid ülekaalulised või rasvunud ja kellel oli lisaks sellele II tüüpi diabeet.

$\geq 5\%$ või $\geq 10\%$ kehakaalu langusega (võrreldes ravieelse kaaluga) osalejate osakaal oli kõigi nelja rasvumise III faasi uuringus suurem naltreksooni/bupropiooni vs platseebo kasutamisel (tabel 4).

Tabel 4. Osalejate osakaal (%), kes kaotasid ravi algusest kuni 56. nädalani $\geq 5\%$ ja $\geq 10\%$ kehakaalust III faasi uuringutes NB-301, NB-302 ja NB-304 ning ravi algusest kuni 28. nädalani III faasi uuringus NB-303

	56. nädala andmed						28. nädala andmed	
	NB-301		NB-302		NB-304		NB-303	
	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO
Randomiseeritud populatsioon⁺								
N	583	581	591	202	335	170	1001	495
$\geq 5\%$ kaalulangus	31*	12	46**	34	28*	14	42*	14
$\geq 10\%$ kaalulangus	17*	5	30*	17	13**	5	22*	6
Läbijad⁺⁺								
N	296	290	301	106	175	100	619	319
$\geq 5\%$ kaalulangus	62	23	80	60	53	24	69	22
$\geq 10\%$ kaalulangus	34	11	55	30	26	8	36	9

+ Tugineb ravieelsel edasikantud väärtusel (BOCF)

++ Osalejad, kellel on määratud ravieelne ja ravi alustamise järgne kehakaal ning keda raviti 56 nädalat (uuringud NB-301, NB-302 ja NB-304) või 28 nädalat (NB-303).

* Erinevus platseebost, $p < 0,001$

** Erinevus platseebost, $p < 0,01$

Uuringud NB-301, NB-302 ja NB-303 viidi läbi osalejatel, kes olid rasvunud või rasvunud/ülekaalulised kaasuvate haigustega. Uuringus NB-302 rakendati intensiivsemat käitumishäirete raviprogrammi, samas kui uuringus NB-303 oli esmane tulemusnäitaja 28. nädal, võimaldades seega ümberrandomiseerimist erinevatele annustele uuringu hilisemas faasis. Uuring NB-304 viidi läbi osalejatel, kes olid ülekaalulised või rasvunud ja kellel oli lisaks sellele II tüübi diabeet.

Neljas III faasi kliinilises uuringus osalejatest, kellel avaldusid 16. nädalal ravitulemused, kaotas 50,8% naltreksooni/bupropioonirühma randomiseeritustest $\geq 5\%$ ravieelsest kehakaalust võrreldes 19,3% platseeborühmas osalenutest (ravivastusega 16. nädalal). Ühe aasta möödumisel oli keskmine kaalulangus (arvestatud LOCF meetodil) 16. nädalal avaldunud ravivastusega osalejatel, kes said naltreksooni/bupropiooni 11,3%; 55% neist kaotas $\geq 10\%$ kehakaalust. Lisaks sellele oli 16. nädalal avaldunud ravivastusega osalejatel, kes said naltreksooni/bupropiooni, kõrgem püsivusmäär – 87% neist tegi 1-aastase ravikuuri lõpuni. $\geq 5\%$ kaalulanguse lävi 16. nädalal viitas 86,4% ulatuses eeldatavale positiivsele tulemusele ja 84,8% ulatuses eeldatavale negatiivsele tulemusele määramisel, kas naltreksooni/bupropiooniga ravitud osaleja saavutab 56. nädalal vähemalt 5% kaalulanguse. Patsientidel, kes ei vastanud varajase ravivastuse kriteeriumitele, ei ilmnenu suuremaid talutavusega ohutusprobleeme võrreldes patsientidega, kelle ravivastus oli kiire.

Toime kardiovaskulaarsetele ja ainevahetuse näitajatele

Kõigil III faasi uuringutes osalenutel, keda raviti naltreksooni/bupropiooniga, täheldati suuremaid edusamme vööümbermõõdu vähenemises (sh II tüübi diabeediga osalejad), triglütseriidide hulgas, HDL-C ja LDL-C/HDL-C suhtarvus kui platseeboravi saanutel (tabel 4). Triglütseriidide näitajate ning HDL-C ja LDL-C/HDL-C suhtarvu paranemist täheldati naltreksooni/bupropiooni saanud ravieelse düslipideemia diagnoosiga osalejatel sõltumata düslipideemia ravist. Muutuseid keskmises vererõhus on kirjeldatud lõigus 4.4. Lisaks sellele langes naltreksooni/bupropiooni saanud osalejatel, kellel ei olnud II tüübi diabeeti, söögielne insuliinisisaldus ja HOMA-IR (insuliiniresistentsuse näitaja).

Toime glükeemilisele kontrollile rasvunud, II tüübi diabeediga osalejatel

Pärast 56-nädalast ravi esines naltreksooni/bupropiooni saanud II tüübi diabeediga (NB-304) osalejatel glükeemilise kontrolli näitajate paranemist võrreldes platseeboga (tabel 4). Esimesel ravieelsele mõõtmisele järgnenud hindamisel (16. nädal, $p < 0,001$) täheldati paremaid tulemusi HbA1c näitajates

võrreldes platseeboga. Keskmise HbA1c muutus võrreldes ravieelsete näitajatega 56. nädalal oli naltreksooni/bupropiooniga ravitud osalejatel -0,63% vs -0,14% platseeboga ravitud osalejatel ($p < 0,001$). Osalejatel, kelle ravieelne HbA1c oli $> 8\%$ (64 mmol/mol), olid HbA1c muutused tulemusnäitajate arvestuses naltreksooni/bupropiooni ning platseeborühmas vastavalt -1,1% ja -0,5%. Naltreksooni/bupropiooni saanud osalejatel täheldati võrreldes platseeboga suuremat paranemist järgmistes näitajates: tühjakõhu glükoos, tühjakõhu insuliin, HOMA-IR ning hädaabi diabeediravimeid vajanud patsientide osakaal.

Tabel 5. Muutus kardiovaskulaarsetes ja ainevahetuse näitajates ravi algusest kuni 56. nädalani III faasi uuringutes NB-301, NB-302 ja NB-304 ning ravi algusest kuni 28. nädalani III faasi uuringus NB-303

	56. nädala andmed						28. nädala andmed	
	NB-301		NB-302		NB-304		NB-303	
	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO
Täielik analüüs⁺⁺								
N	471	511	482	193	265	159	825	456
Vööümbermõõt, cm	-6,2*	-2,5	-10,0*	-6,8	-5,0*	-2,9	-6,2*	-2,7
Triglütseriidid, muutuse %	-12,7*	-3,1	-16,6*	-8,5	-11,2*	-0,8	-7,3*	-1,4
HDL-C, mg/dl	3,4*	-0,1	4,1*	0,9	3,0*	-0,3	1,2*	-1,4
LDL-C/HDL-C suhtarv	-0,21*	-0,05	-0,05*	0,12	-0,15*	0,04	-0,15*	0,07
HbA1c, %	Ei kohaldata				-0,6*	-0,1	Ei kohaldata	
Tühjakõhu glükoos, mg/dl	-3,2*	-1,3	-2,4	-1,1	-11,9	-4,0	-2,1	-1,7
Tühjakõhu insuliin, muutuse %	-17,1*	-4,6	-28,0*	-15,5	-13,5	-10,4	-14,1*	-0,5
HOMA-IR, muutuse %	-20,2*	-5,9	-29,9*	-16,6	-20,6	-14,7	-16,4*	-4,2

+ Tugineb viimasel ravieelsel edasikantud väärtusel (LOCF).

* P-väärtus $< 0,05$ (nominaalväärtused) võrreldes platseeborühmaga.

Uuringud NB-301, NB-302 ja NB-303 viidi läbi osalejatel, kes olid rasvunud või rasvunud/ülekaalulised kaasuvate haigustega. Uuringus NB-302 rakendati intensiivsemat käitumishäirete raviprogrammi, samas kui uuringus NB-303 oli esmane tulemusnäitaja 28. nädal, võimaldades seega ümberrandomiseerimist erinevatele annustele uuringu hilisemas faasis. Uuring NB-304 viidi läbi osalejatel, kes olid ülekaalulised või rasvunud ja kellel oli lisaks sellele II tüüpi diabeet.

Toime kehaehitusele

Osalejate ühes alamrühmas mõõdeti kehaehitust; selleks kasutati kahekordse energiaga röntgenabsorptsioometriat (DEXA) (79 osalejat naltreksooni-/bupropioonirühmas ja 45 osalejat platseeborühmas) ning mitmekihilist kompuutertomograafia (CT) skaneerimist (34 osalejat naltreksooni-/bupropioonirühmas ja 24 osalejat platseeborühmas). DEXA hinnang näitas, et võrreldes ravieelsete näitajatega kaasnes naltreksoon-/bupropiooniraviga suurem keharasva ning vistseraalse rasvkoe vähenemine kui platseebo puhul. Ootuspäraselt suurenes naltreksoon-/bupropioonravi saanud osalejatel ka kogu keha lihasmass võrreldes ravieelsete näitajatega rohkem kui platseeborühmas osalenutel. Need tulemused näitavad, et suurem osa kehakaalu langusest toimus rasvkoe, sh vistseraalse rasvkoe vähenemise arvelt.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Mysimba'ga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta rasvumise ravis (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2). Naltreksooni/bupropiooni ei tohi kasutada lastel ega noorukitel.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Ühekordse annuse suhtelise biosaadavuse uuringu tulemused tervetel isikutel on näidanud, et naltreksooni/bupropiooni tabletid on annuste kohandamisel bioekvivalentsed ($AUC_{0-\infty}$ ja 90% usaldusvahemiku põhjal) eraldi manustatud naltreksooni toimeainet viivitamatult vabastavate tablettide või eraldi manustatud bupropiooni toimeainet prolungeeritult vabastavate tablettidega.

Imendumine

Pärast naltreksooni/bupropiooni tableti ühekordset suukaudset manustamist saabusid naltreksooni ja bupropiooni tippkontsentratsioonid vastavalt ligikaudu 2 ja 3 tundi pärast manustamist. Naltreksooni ega bupropiooni biosaadavuses, manustatuna kombinatsioonis või eraldi (mõõdetuna AUC põhjal), erinevusi ei esinenud. Siiski, arvestades naltreksooni/bupropiooni pikaajalist vabanemist, vähenes naltreksooni C_{max} märkimisväärselt võrreldes naltreksoonvesinikkloriidi 50 mg toimeainet viivitamatult vabastavate tablettide eraldimanustamisega (ligikaudu kahekordne erinevus pärast annuse kohandamist). Bupropiooni C_{max} naltreksooni/bupropiooni kombinatsioonis (180 mg bupropioonvesinikkloriidi) oli võrdväärne bupropiooni toimeainet prolungeeritult vabastavate tablettide (150 mg bupropioonvesinikkloriidi) C_{max} -iga, mis näitab, et bupropiooni C_{max} naltreksooni/bupropiooni kombinatsioonis (360 mg bupropioonvesinikkloriidi/ööpäevas) on võrreldav kaubanduslikult kättesaadavate bupropiooni toimeainet prolungeeritult vabastavate tablettide (300 mg bupropioonvesinikkloriidi/ööpäevas) eraldi manustamisel saavutatava C_{max} -iga.

Naltreksoon ja bupropioon imenduvad seedetraktis hästi (> 90%), aga kuna naltreksooni ulatuslik esmane metaboliseerumine piirab süsteemset biosaadavust, jõuab ainult 5...6% ravimist muutumatul kujul süsteemsesse vereringesse.

Toidu mõju

Naltreksooni/bupropiooni manustamisel suure rasvasisaldusega toiduga suurenesid naltreksooni AUC ja C_{max} vastavalt 2,1 korda ja 3,7 korda ning bupropiooni AUC ja C_{max} suurenesid vastavalt 1,4 korda ja 1,8 korda. Püsikontsentratsiooni tingimustes suurenes naltreksooni AUC ja C_{max} toidu toimele vastavalt 1,7 korda ja 1,9 korda ning bupropiooni AUC ja C_{max} vastavalt 1,1 korda ja 1,3 korda. Kliinilised kogemused hõlmavad mitmeid erinevaid söömisjärgseid tingimusi ning toetavad naltreksooni/bupropiooni tablettide kasutamist koos toiduga.

Jaotumine

Suukaudselt manustatud naltreksooni ja bupropiooni (manustatud naltreksooni/bupropioonina, V_{ss}/F) keskmine jaotusruumala püsikontsentratsiooni tingimustes oli vastavalt 5697 liitrit ja 880 liitrit. Naltreksoon ega bupropioon ei seonu ulatuslikult plasmavalkudega (vastavalt 21% ja 84%), mis tähendab, et ravimitevaheline koostoime seoses seondumiskohalt tõrjumisega ei ole tõenäoline.

Biotransformatsioon ja eritumine

Pärast naltreksooni/bupropiooni tableti ühekordset suukaudset manustamist oli eritumise keskmine poolväärtusaeg ($T_{1/2}$) naltreksoonil ligikaudu 5 tundi ja bupropioonil ligikaudu 21 tundi.

Naltreksoon

Naltreksooni peamine metaboliit on 6-beeta-naltreksool. Ehkki naltreksoonist nõrgatoimelisem, eritub 6-beeta-naltreksool aeglasemalt ning ringleb seetõttu märksa suuremates kontsentratsioonides kui naltreksoon. Naltreksoon ja 6-beeta-naltreksool ei metaboliseeru tsütokroom P450 ensüümide vahendusel ja *in vitro* uuringud on näidanud, et oluliste isoensüümide inhibeerimise või indutseerimise

potentsiaal puudub. Naltreksoon metaboliseerub 6-beeta-naltreksooliks peamiselt dihidrodiool-dehüdrogenaaside (DD1, DD2 ja DD4) vahendusel. Teised peamised metaboolsed rajad on metaboliitide 2-hüdroksü-3-O-metüülnaltreksoon ja 2-hüdroksü-3-O-metüül-6-beeta-naltreksool moodustumine, eeldatavasti katehhool-O-metüül transferaasi (COMT) vahendusel, ja glükuroniseerumine, eeldatavasti UGT1A1 ja UGT2B7 vahendusel.

Naltreksoon ja selle metaboliidid erituvad peamiselt neerude kaudu (37...60% annusest). Naltreksooni suukaudse manustamise järgse renaalse eritumise tuletatud väärtus, kohandatuna plasmavalkude siduvusega, on 89 ml/min. Peamise eritumisraja ensüüm on teadmata. Roojaga eritub naltreksooni vähesel määral.

Bupropioon

Bupropioon metaboliseerub ulatuslikult; selle kolm aktiivset metaboliiti on hüdroksübupropioon, treohüdrobupropioon ja erütrohüdrobupropioon. Metaboliitide eritumise poolväärtusaeg on pikem kui bupropioonil ja need akumuleeruvad suuremal määral. *In vitro* tulemuste põhjal võib eeldada, et hüdroksübupropiooni moodustumises osaleb kõige suuremal määral isoensüüm CYP2B6, samas kui CYP1A2, 2A6, 2C9, 3A4 ja 2E1 osalevad vähem. Kirjanduse andmeil vahendab treohüdrobupropiooni moodustumist aga peamiselt 11-beeta-hüdroksüsteroid-dehüdrogenaas 1. Erütrohüdrobupropiooni moodustumiseni viiv metaboolne rada ei ole teada.

Bupropioon ja selle metaboliidid inhibeerivad CYP2D6. Hüdroksübupropiooni siduvus plasmavalkudega sarnaneb bupropiooni omale (84%), samas kui teisel kahel metaboliidil on see poole väiksem.

Pärast 200 mg ^{14}C -bupropioonvesinikkloriidi manustamist inimesele eritub 87% ja 10% radioaktiivsest annusest vastavalt uriini ja roojaga. Muutumatul kujul eritunud bupropioon moodustas 0,5% suukaudsest annusest; see leid on kooskõlas bupropiooni ulatusliku metabolismiga.

Akumuleerumine

Naltreksooni/bupropiooni manustamisel kaks korda ööpäevas naltreksoon ei akumuleeru, samas kui 6-beeta-naltreksool akumuleerub aja jooksul. Poolestusaja andmeil saavutab 6-beeta-naltreksool hinnanguliselt püsikontsentratsiooni ligikaudu 3 päeva pärast. Bupropiooni metaboliidid (ning vähemal määral ka metaboliseerumata bupropioon) akumuleeruvad ja saavutavad püsikontsentratsiooni ligikaudu ühe nädala möödudes. Naltreksooni/bupropiooni toimeainet pikaajaliselt vabastavate tablettide ja bupropiooni toimeainet pikaajaliselt vabastavate tablettide või naltreksooni toimeainet viivitamatult vabastavate tablettide (manustatuna eraldi, korduvannustena e püsikontsentratsiooni tingimustes) AUC-i ja $C_{\max}$ -i võrdlusuuringuid ei ole läbi viidud.

Patsientide erirühmad

Sugu ja rass

Naltreksooni/bupropiooni kogutud analüüside andmed ei näidanud märkimisväärseid soo või rassiga seonduvaid erinevusi ei bupropiooni ega naltreksooni farmakokineetilistes parameetrites. Tuleb aga märkida, et piisava põhjalikkusega on uuritud ainult valge- ja mustanahalisi uuringus osalejaid. Soo ega rassi põhjal ei ole annuse kohandamine vajalik.

Eakad

Eakatel ei ole naltreksooni/bupropiooni farmakokineetikat hinnatud. Kuna naltreksooni ja bupropiooni ainevahetusjäägid erituvad uriiniga ning eakatel on neerufunktsiooni aeglustumise tõenäosus suurem, tuleb annuse valikul olla ettevaatlik. Abi võib olla neerufunktsiooni jälgimisest. Naltreksooni/bupropiooni kasutamine üle 75-aastastel patsientidel ei ole soovitatav.

Suitsetajad

Naltreksooni/bupropiooni kogutud analüüside andmed ei näidanud suitsetajate ning mitesuitsetajate võrdlemisel märkimisväärseid erinevusi bupropiooni ega naltreksooni plasmakontsentratsioonides. Sigarettide suitsetamise toimet bupropiooni farmakokineetikale uuriti 34-l tervel mees- ja naissoost

vabatahtlikul; uuringus osales 17 kroonilist suitsetajat ja 17 mittesuitsetajat. Suitsetajate ja mittesuitsetajate võrdlemisel pärast 150 mg bupropioonvesinikkloriidi ühekordset suukaudset manustamist statistiliselt olulisi erinevusi näitajates, nagu C_{max} , poolväärtusaeg, T_{max} , AUC, bupropiooni või selle aktiivsete metaboliitide kliirens, ei täheldatud.

Maksafunktsiooni kahjustus

Maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel on naltreksooni/bupropiooniga läbi viidud ühe annustamisega farmakokineetiline uuring. Selle uuringu tulemused näitasid, et kerge maksafunktsiooni kahjustusega (Child-Pugh' skoor 5...6 [klass A]) patsientidel esines mõõdukas tõus naltreksoonikontsentratsioonides, kuid bupropiooni ja suurema osa teiste metaboliitide kontsentratsioonid olid suures osas võrreldavad ja mitte suuremad kui kahekordsed, võrreldes normaalse maksafunktsiooniga patsientidega. Mõõduka (Child-Pugh' skoor 7...9 [klass B]) ja tõsise maksafunktsiooni kahjustusega (Child-Pugh' skoor 10 või kõrgem [klass C]) patsientidel täheldati naltreksooni maksimumkontsentratsiooni vastavalt u 6- ja 30-kordset tõusu, samas kui bupropiooni kontsentratsioonid jäid mõlemas rühmas ligikaudu 2-kordseks. Bupropiooni puhul täheldati mõõduka ja raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel vastavalt ligikaudu 2- ja 4-kordset kõveraalse pindala kasvu. Erineva astme maksafunktsiooni kahjustuse puhul ei täheldatud ühtseid muudatusi naltreksooni või bupropiooni metaboliitides. Naltreksoon/bupropioon on vastunäidustatud raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidele (nt lõik 4.3) ja see ei ole soovitatav mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsientidele (vt lõik 4.4). Kerge maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel tuleb maksimaalset soovitatavat ööpäevast naltreksooni/bupropiooni annust vähendada (vt lõik 4.2).

Neerufunktsiooni kahjustus

Kerge, mõõduka ja raske neerufunktsiooni kahjustusega osalejatel viidi läbi naltreksooni/bupropiooni ühekordse annusega farmakokineetiline uuring, võrreldes normaalse neerufunktsiooniga uuringus osalejatega. Selle uuringu tulemuste kohaselt suurenes plasma naltreksooni ja metaboliitide sisalduse ja plasma bupropiooni ja metaboliitide sisalduse kõveraalne pindala mõõduka ja raske neerukahjustusega patsientidel vähem kui kahekordselt ning kerge neerukahjustusega patsientidel täheldati väiksemaid suurenemisi. Nende tulemuste põhjal ei soovitata annuse kohandamist kerge neerukahjustusega patsientidel. Mõõduka või raske neerukahjustusega patsientidel tuleb naltreksooni/bupropiooni maksimaalset soovitatavat ööpäevast annust vähendada (vt lõik 4.2). Naltreksooni/bupropiooni kasutamine on vastunäidustatud lõppstaadiumis neerupuudulikkusega patsientidel (vt lõik 4.3).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Naltreksooni/bupropiooni kombineeritud kasutamise toimet ei ole loomadel uuritud.

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse tavauuringutest pärinevad mittekliinilised andmed individuaalsete koostisainete kohta ei ole näidanud ravimi ohtlikkust inimesele. Mittekliinilistes uuringutes täheldati toimeid ainult ekspositsioonide juures, mida peetakse maksimaalse inimekspositsiooniga võrreldes piisavalt suureks, et välistada nende tähtsus kliinilises kasutuses. Siiski on mõningaid tõendeid, mis viitavad hepatotoksilisuse tekkele annuse suurenemisel, kuna inimestel, kes on võtnud terapeutilisi ja suuremaid annuseid, on täheldatud pöörduvat maksaensüümide aktiivsuse tõusu (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Bupropiooniga läbi viidud loomauuringutes on täheldatud muutusi maksas, aga need kajastavad maksaensüümide indutseerija toimet. Inimestele soovitatavates annustes ei indutseeri bupropioon oma metabolismi. See lubab oletada, et laboriloomadel täheldatud maksaleiud on bupropiooni hindamisel ning riski määramisel väheolulised.

Reproduktsioonitoksilisus

Rottidel põhjustas naltreksoon (100 mg/kg/ööpäevas, ligikaudu 30 korda suurem naltreksooni annus kui naltreksoon/bupropioon, mg/m² alusel) pseudoraseduste arvu märkimisväärset tõusu. Samuti langes paaritatud emaste rottide raseduste arv. See annus isasloomade fertiilsusele mõju ei avaldanud. Nende tähelepanekute asjakohasus seoses inimese fertiilsusega ei ole teada.

Naltreksooni embrüotsiidset toimet on täheldatud rottidel, kellele manustati enne tiinust ja selle jooksul naltreksooni annuses 100 mg/kg/ööpäevas (30 korda suurem kui naltreksooni/bupropiooni annus), ning küülikutel, kellele manustati organogeneesi perioodil naltreksooni annuses 60 mg/kg/ööpäevas (36 korda suurem kui naltreksooni/bupropiooni annus).

Rottidel bupropiooniga läbi viidud fertiilsusuuringus, annuste juures kuni 300 mg/kg/ööpäevas (ehk 8 korda suurem kui naltreksoon/bupropioonis sisalduv annus), tõendeid sigivushäirete kohta ei ilmnenud.

Genotoksilisus

Naltreksoonil puudus toime järgmistes *in vitro* genotoksilisuse uuringutes: bakteriaalse pöördmutatsiooni test (Amesi test), päriliku translokatsiooni test, CHO rakkude ödekromatiidivahetuse test ja hiire lümfoomi geenimutatsiooni analüüs. Naltreksoonil puudus toime ka *in vivo* hiire mikronukleuse uuringus. Samas avaldus naltreksooni toime järgmistes uuringutes: *Drosophila* retsessiivne letaalmutatsioonide esinemissageduse analüüs, mittespetsiifilised DNA kahjustused parandusvõimaluste testides *E. coli* ja WI-38 rakkudega ning uriinianalüüs metüleeritud histidiinijääkide tuvastamiseks. Nende ebaselgete leidude kliiniline tähtsus on teadmata.

Genotoksilisuse andmed näitavad, et bupropioon on küll nõrk bakteriaalne mutageen, aga mitte imetajatel; seega ei arvestata seda inimestele genotoksiliste ainete hulka. Hiirtel ja rottidel läbi viidud uuringud kinnitavad kartsinogeensuse puudumist neis liikides.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Tsüsteiinvesinikkloriid
Mikrokristalliline tselluloos
Hüdroksüpropüülselluloos
Magneesiumstearaat
Veevaba laktoos
Laktoosmonohüdraat
Krospovidoon tüüp A
Indigokarmiini alumiiniumlakk (E132)
Hüpromelloos
Dinaatriumedetaat
Kolloidne ränidioksiid

Polümeerkate:

Polüvinüülalkohol
Titaandioksiid (E171)
Makrogool (3350)
Talk
Indigokarmiini alumiiniumlakk (E132)

6.2. Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

30 kuud

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/PCTFE/PVC/alumiiniumblistrid.

Pakendi suurus: 28, 112 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Orexigen Therapeutics Ireland Limited
9-10 Fenian Street,
Dublin 2,
D02 RX24
Iirimaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/988/001-002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloo esmase väljastamise kuupäev: 26 märts 2015

Müügiloo viimase uuendamise kuupäev: 16 jaanuar 2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel

<http://www.ema.europa.eu>

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

MIAS Pharma Ltd
Suite 1 Stafford House, Strand Road, Portmarnock, Co. Dublin,
Iirimaa

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• Riski minimeerimise lisameetmed

Müügiloa hoidja peab tagama, et igas liikmesriigis, kus Mysimba't turustatakse, antakse kõigile tervishoiutöötajatele, kes eeldatavalt Mysimba't välja kirjutavad, väljakirjutaja juhend, ning kõigile Mysimba'ga ravitavatele patsientidele patsiendikaart. Enne Mysimba turuletulekut peab iga liikmesriigi müügiloa hoidja kooskõlastama väljakirjutaja juhendi sisu ja vormi siseriikliku pädeva asutusega.

Väljakirjutaja juhend peab sisaldama järgmisi põhielemente:

- näidustuste ja ravi katkestamise vajaduse meeldetuletus juhuks, kui on tekkinud kahtlusi käimasoleva ravi ohutuse või talutavuse osas või kui pärast 16-nädalast ravikuuri on patsient kaotanud vähem kui 5% oma esialgsest kehakaalust või kui iga-aastase hindamise käigus selgub, et patsient ei ole säilitanud vähemalt 5% kehakaalu langust võrreldes oma algse kehakaaluga;
- meeldetuletus pidada silmas vastunäidustusi, hoiatusi ja ettevaatusabinõusid ning samuti patsiendi seisundeid, mis võivad suurendada Mysimba kõrvaltoimete tekkeriski; see aitab tagada sobivate patsientide valiku.

Patsiendikaart peab sisaldama järgmisi põhielemente:

- Teatage tervishoiutöötajatele operatsiooni korral, et kasutate Mysimba't. Mysimba võib blokeerida opioidide toimet, mida võidakse kasutada operatsiooni ajal ja järel anesteesiaks ja valuraviks.
- Arst võib soovitada teil katkestada Mysimba võtmise vähemalt 3 päevaks enne operatsiooni.
- Kandke patsiendikaarti alati kaasas.
- Lugege alati pakendi infoleht hoolikalt läbi.

- **Müügiloajärgsed kohustused**

Müügiloa hoidja rakendab ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
<i>Müügiloa saamise järgne ohutusuuring:</i> Pikaajalise kardiovaskulaarse ohutuse, sealhulgas naltreksoonvesinikkloriidi toimeainet prolongeeritult vabastavate (ER) ja bupropioonvesinikkloriidi ER kombinatsiooniga seotud tõsiste kardiovaskulaarsete sündmuste (MACE) edasiseks iseloomustamiseks rasvunud või ülekaaluliste patsientide ravis, peab müügiloa hoidja esitama prospektiivse randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrollitud uuringu – CVOT-3 – INFORMUS tulemused.	Lõpliku uuringu aruande esitamine 31. detsember 2082

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Mysimba 8 mg/90 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
naltreksoonvesinikkloriid/bupropioonvesinikkloriid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 8 mg naltreksoonvesinikkloriidi, mis vastab 7,2 mg naltreksoonile, ning 90 mg bupropioonvesinikkloriidi, mis vastab 78 mg bupropioonile.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisateabe saamiseks vaadake infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

28 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti
112 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.
Ärge tükeldage, näridge ega purustage.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Orexigen Therapeutics Ireland Limited
9-10 Fenian Street,
Dublin 2,
D02 RX24
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

mysimba
8 mg/90 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL BLISTRID
--

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Mysimba 8 mg/90 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
naltreksoonvesinikkloriid/bupropioonvesinikkloriid

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Orexigen

3.KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

PATSIENDIKAART

PATSIENDIKAART**Mysimba®**

toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

naltreksoonvesinikkloriid/bupropioonvesinikkloriid

- Teatage tervishoiutöötajatele operatsiooni korral, et kasutate Mysimba't. Mysimba võib blokeerida opioidide toimet, mida võidakse kasutada operatsiooni ajal ja järel anesteesiaks ja valuraviks.
- Arst võib soovitada teil katkestada Mysimba võtmise vähemalt 3 päevaks enne operatsiooni.
- Kandke patsiendikaarti alati kaasas.
- Lugege alati pakendi infoleht hoolikalt läbi.

Palun täitke või paluge arstil täita järgmine osa:

Nimi:

Arsti nimi:

Arsti telefoninumber:

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Mysimba 8 mg/90 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid naltreksoonvesinikkloriid/bupropioonvesinikkloriid

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Mysimba ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Mysimba võtmist
3. Kuidas Mysimba't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Mysimba't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Mysimba ja milleks seda kasutatakse

Mysimba sisaldab kahte toimeainet, naltreksoonvesinikkloriidi ja bupropioonvesinikkloriidi, ning seda kasutatakse rasvunud või ülekaalulistel täiskasvanutel kaalu langetamiseks koos kalorivaese dieedi ning füüsilise koormusega. See ravim toimib nendele aju piirkondadele, kus kontrollitakse söömist ja energiakulu.

Üle 18-aastastel täiskasvanutel rasvumise määratlemiseks peab kehamassi indeks olema võrdne või suurem kui 30 ning samas vanuserühmas ülekaalulisuse määratlemiseks peab kehamassi indeks olema võrdne või suurem kui 27 ja vähem kui 30. Kehamassi indeksi arvutamiseks jagatakse mõõdetud kehakaal (kg) mõõdetud pikkuse ruuduga (m²).

Mysimba on heaks kiidetud kasutamiseks patsientidel, kelle esialgne kehamassi indeks on 30 või üle selle; seda võib manustada ka patsientidele, kelle kehamassi indeks on vahemikus 27...30 tingimusel, et neil on muud kaaluga seonduvad haigusseisundid nagu ravile alluv kõrgvererõhutõbi (hüpertensioon), II tüüpi diabeet või kõrge lipiididesisaldus (rasvasisaldus) veres.

Mysimba-ravi võidakse lõpetada pärast 16-nädalast ravikuuri juhul, kui te ei ole kaotanud vähemalt 5% esialgsest kehakaalust. Teie arst võib soovitada ravi peatamist ka juhul, kui te ei ole peale ühe aastast kasutamist säilitanud vähemalt 5% kehakaalu langust võrreldes oma algse kehakaaluga või kui tekib kahtlusi kõrgenenud vererõhu või selle ravimi ohutuse või talutavuse osas.

2. Mida on vaja teada enne Mysimba võtmist

Ärge võtke Mysimba't:

- kui olete naltreksooni, bupropiooni või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil on ebanormaalselt kõrge vererõhk (hüpertensioon), mis ei allu ravile;
- kui teil on seisund, mis põhjustab krambihoogude teket või kui teil on varem esinenud krambihoogusid;

- kui teil on ajukasvaja;
- kui te kasutate tavaliselt suurtes kogustes alkoholi või olete hiljuti lõpetanud alkoholi tarvitamise või kui te kavatsete lõpetada alkoholi tarvitamise Mysimba kasutamise ajal;
- kui te olete hiljuti lõpetanud rahustite või ärevust leevendavate ravimite võtmise (eriti bensodiasepiinid) või kui te kavatsete lõpetada nende võtmise Mysimba kasutamise ajal;
- kui teil on või on olnud bipolaarne häire (äärmuslikud meeleolu kõikumised);
- kui te kasutate mis tahes muid ravimeid, mis sisaldavad burpopiooni või naltreksooni;
- kui teil on söömishäire või kui teil on kunagi olnud söömishäireid (nt buliimiat või anoreksia);
- kui te olete hetkel sõltuvuses opioididest või saate opioide (nt metadooni või buprenorfiini) sõltuvuse raviks või kui teil esineb äge võõrutussündroom;
- kui võtate depressiooni või Parkinsoni tõve raviks ravimeid, mida nimetatakse monoamiinoksüdaasi inhibiitoriteks (MAOI-d), või kui olete neid võtnud vähemalt viimase 14 päeva jooksul;
- kui teil on raske maksahaigus;
- kui teil on lõppstaadiumis neeruhaigus.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Mysimba võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

See on oluline, kuna teatud tingimused suurendavad kõrvaltoimete esinemise tõenäosust (vt ka lõik 4).

Juhul kui teil on **depressioon, kui mõtlete enesetapust, kui olete kunagi enesetappu kavatsenud, kui teil on anamneesis paanikahoo või kui teil esineb muid probleeme vaimse tervisega**, peate enne selle ravimi võtmist oma arsti teavitama.

Krambihood

Mysimba on põhjustanud krambihoogusid ühel patsiendil 1000-st (vt ka lõik 4). Teavitage kindlasti oma arsti enne selle ravimi võtmist,

- kui teil on olnud tõsine peavigastus või peatrauma;
- kui te tarvitate regulaarselt alkoholi (vt „Mysimba koos alkoholiga”);
- kui te kasutate regulaarselt ravimeid, mis aitavad teil uinuda (rahustid);
- kui te olete hetkel sõltuvuses kokaiinist või muudest stimuleerivatest ainetest;
- kui teil on diabeet, mille raviks tuleb kasutada insuliini või suukaudseid ravimeid, mis võivad põhjustada vere suhkrusisalduse langust (hüpoglükeemia) või
- kui te võtate ravimeid, mis võivad suurendada krambihoogude tekkeriski (vt „Muud ravimid ja Mysimba”).

Krambihoogude tekkimisel peate Mysimba võtmise lõpetama ja viivitamatult oma arstiga nõu pidama.

Ülitundlikkusreaktsioonid

Te peate Mysimba võtmise viivitamatult lõpetama ja oma arstiga nõu pidama, kui teil ilmnevad pärast selle ravimi võtmist **allergilise reaktsiooni** ükskõik millised sümptomid, nt kõri, keele, huulte või näo turse, neelamis- või hingamisraskused, pearinglus, palavik, nahalööve, valu liigestes või lihastes, sügelus või nõgestõbi (vt ka lõik 4).

Mysimbaga ravi ajal on teatatud tõsistest nahareaktsioonidest, sealhulgas Stevensi-Johnsoni sündroom ja äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos. Lõpetage Mysimba võtmine ja pöörduge viivitamatult arsti poole, kui märkate mõnda sümptomit, mis on seotud lõigus 4 kirjeldatud tõsiste nahareaktsioonidega.

Te peate oma arstiga nõu pidama, seda eriti järgmistel juhtudel.

- Kui teil on enne Mysimba võtma hakkamist **kõrge vererõhk**, sest see võib veelgi süveneda. Teie vererõhku ja südame löögisagedust mõõdetakse enne Mysimba võtma hakkamist ning selle võtmise ajal. Juhul kui teie vererõhk või südame löögisagedus märkimisväärselt tõuseb, võib vajalikuks osutuda Mysimba võtmise lõpetamine.
- Kui teil on ravile allumatu **koronaararterite haigus** (südamehaigus, mis on tingitud südameveresoonte kehvast verevarustusest), millega kaasnevad sümptomid, nagu stenokardia (mida iseloomustab valu rindkeres) või hiljutine südamerabandus.

- Kui teil on või on kunagi olnud haigusseisund, mis mõjutab vereringet ajus (**tserebrovaskulaarne haigus**).
- Kui teil on enne Mysimba võtma hakkamist **probleeme maksaga**.
- Kui teil on enne Mysimba võtma hakkamist **probleeme neerudega**.
- Kui teil on kunagi esinenud **maniat** (äärmine elevus või kõrgendatud meeleolu, mis põhjustab ebatavalist käitumist).
- Kui võtate **depressiooni** ravimeid, võib nende ravimite kasutamine koos Mysimba'ga kutsuda esile serotoniinisündroomi, mis võib olla eluohtlik seisund (vt „Muud ravimid ja Mysimba“ selles lõigus ja lõik 4).

Brugada sündroom

- kui teil on haigusseisund nimega Brugada sündroom (harvaesinev pärilik sündroom, mis mõjutab südamerütmi) või kui teie perekonnas on esinenud südameseiskust või äkksurma.

Eakad

Juhul kui olete üle 65-aastane, tuleb Mysimba kasutamisel olla ettevaatlik. Mysimba ei ole soovitatav üle 75-aastastel.

Lapsed ja noorukid

Lastel ja alla 18-aastastel noorukitel ei ole uuringuid läbi viidud. Seetõttu ei tohi Mysimba't kasutada lastel ega alla 18-aastastel noorukitel.

Muud ravimid ja Mysimba

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Ärge võtke Mysimba't koos järgmiste ravimitega.

- **Monoamiinoksüdaasi inhibiitorid** (ravimid, mida kasutatakse depressiooni või Parkinsoni haiguse raviks) nagu fenelisiin, selefiliin või rasagiliin. Nende ravimite võtmine tuleb lõpetada vähemalt 14 päeva enne Mysimba võtma hakkamist (vt „Ärge võtke Mysimba't“).
- **Opioide sisaldavad ravimid**, nt köha ja külmetushaiguste ravimid (nt dekstromeorfaani või kodeiini sisaldavad segud), opioidisõltuvuse ravimid (nt metadoon või buprenorfiin), valuvaigistid (nt tramadool, morfiin või kodeiin), kõhulahtisuse ravimid (nt paregoorik). Opiate sisaldavate ravimite võtmine tuleb lõpetada vähemalt 7..10 päeva enne Mysimba võtma hakkamist. Teie arst võib enne ravi alustamist teha analüüsi veendumaks, et teie keha on neist ravimitest puhas.
Kui vajate Mysimba võtmise ajal (näiteks operatsiooni tõttu) ravi opioididega, peate katkestama Mysimba võtmise vähemalt 3 päevaks enne ravi alustamist opioididega või kirurgilist protseduuri. Mysimba's sisalduv naltreksoon blokeerib opiaatide toimet veel mitu päeva pärast Mysimba võtmise lõpetamist.
Mysimba võtmine koos depressiooniravimitega ja opioididega võib põhjustada tõsiseid eluohtlikke reaktsioone, näiteks serotoniinisündroomi ja krampihooge (vt lõik 2 „Teatage oma arstile, kui...“) (vt „Võimalikud kõrvaltoimed“).
Kui te võtate naltreksooni toime tühistamiseks suuremates annustes opioide, võib teil tekkida tõsine opioidimürgistus, mis võib osutuda eluohtlikuks. Pärast Mysimba-ravi lõpetamist võivad teile mõjuda opioidide madalamad annused (vt „Ärge võtke Mysimba't“).

Teatage oma arstile, kui te võtate ükskõik millist järgnevatest ravimitest.

Teie arst jälgib teid hoolikalt kõrvaltoimete osas.

- Ravimid, mis võivad eraldi kasutamisel või kombinatsioonis naltreksooni/bupropiooniga suurendada **krampihoogude tekkeriski**, nt:
 - ravimid, mida kasutatakse depressiooni ja muude vaimse tervise probleemide puhul;
 - steroidid (v.a tilgad, kreemid või silmadele / naha haigusseisunditele ette nähtud loputusvedelikud või hingamishäirete, nt astma raviks ette nähtud inhalaatorid);
 - malaaria ennetamiseks kasutatavad ravimid;
 - kinoloonid (antibiootikumid, mida kasutatakse infektsioonide raviks, nt tsiprofloksatsiin);
 - teofülliin (kasutatakse astma raviks);

- antihistamiinid (ravimid, mida kasutatakse heinapalaviku, sügeluse ja muude allergiliste reaktsioonide raviks); ravimid, mis põhjustavad unisust (nt kloorfenamiin);
- ravimid, mis langetavad suhkruisaldust teie veres (nt insuliin, sulfonüüluuread nagu glüburiid või glibenklamiid ning meglitiniidid nagu nategliniid või repagliniid);
- ravimid, mis aitavad teil uinuda (rahustid nagu diasepaam);
- ravimid, mida kasutatakse **depressiooni** raviks (nt amitriptüliin, desipramiin, imipramiin, venlafaksiin, paroksetiin, fluoksetiin, tsitalopraam, estsitalopraam) või muude vaimsete tervisehäirete raviks (nt risperidoon, haloperidool, tioridasiin). Mysimba'l võib olla koostoimeid mõningate depressiooni raviks kasutatavate ravimitega ja teil võib tekkida nn serotiinisündroom. Selle sümptomiteks on vaimse seisundi muutused (nt agiteeritus, hallutsinatsioonid, kooma) ja muud toimed, nagu kehatemperatuuri tõus üle 38 °C, südame löögisageduse kiirenemine, ebastabiilne vererõhk ja reflekside liigne väljendumine, lihasjäikus, koordinatsioonihäired ja/või seedetrakti sümptomid (nt iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus) (vt lõik 4);
- mõned ravimid, mida kasutatakse **kõrgvererõhutõve** raviks (beetablokaatorid, nagu metoprolol, ning klonidiin, tsentraalselt toimiv hüpertensioonivastane ravim);
- mõned ravimid, mida kasutatakse **südame rütmihäirete** raviks (nt propafenoon, flekainiid);
- mõned ravimid, mida kasutatakse **vähi** raviks (nt tsüklofosfamiid, ifosfamiid, tamoksifeen);
- mõned ravimid, mida kasutatakse **Parkinsoni** tõve raviks (nt levodopa, amantadiin või orfenadriin);
- tiklopidiin või klopidoogreel, mida kasutatakse peamiselt **südamehaiguste või insuldi** raviks;
- ravimid, mida kasutatakse **HIV-nakkuse ja AIDSi** raviks, nt efaviirens ja ritonaviir;
- ravimeid, mida kasutatakse **epilepsia** raviks, nt valproaat, karbamasepiin, fenütoiin, fenobarbitaal.

Teie arst jälgib teid hoolikalt kõrvaltoimete osas ja/või kohandab vajadusel teiste ravimite või Mysimba annust.

Mysimba võib samaaegsel kasutamisel teiste ravimitega vähendada nende efektiivsust:

Kui see kehtib teie kohta, öelge seda oma arstile. Teie arst võib kaaluda digoksiini annuse kohandamist.

Mysimba koos alkoholiga

Alkoholi liigtarvitamine Mysimba ravi ajal võib suurendada krambihoo või vaimsete häirete tekkeriski või vähendada alkoholitaluvust. Teie arst võib soovitada teil Mysimba võtmise ajal alkoholi mitte tarvitada või juua nii vähe kui võimalik. Juhul kui te tarvitate hetkel suurtes kogustes alkoholi, ärge järsku lõpetage, sest sellega võite tekitada krambihoo tekkeriski.

Rasedus ja imetamine

Raseduse ajal või hetkel rasestuda kavatsevatel naistel või rinnaga toitmise ajal ei tohi Mysimba't kasutada.

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Enne auto juhtimist või masinate käsitlemist pidage nõu oma arstiga, sest Mysimba võib tekitada pearinglust ja unisust, mis omakorda võib nõrgestada teie kontsentratsiooni- ja reaktsioonivõimet.

Ärge juhtige masinaid ega kasutage tööriistu või masinaid ega sooritage ohtlikke tegevusi enne, kui teate, kuidas see ravim teid mõjutab.

Kui ravi ajal esineb minestamisi, lihasnõrkust või krambihoo, ärge juhtige autot ega käsitsege masinaid.

Kahtluse korral pidage nõu arstiga, kes võib kaaluda, olenevalt teie olukorrast, ravi katkestamist.

Mysimba sisaldab laktoosi (teatud tüüpi suhkur)

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

3. Kuidas Mysimba't võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Esialgne annus on tavaliselt üks tablett (8 mg naltreksoonvesinikkloriidi / 90 mg bupropioonvesinikkloriidi) üks kord ööpäevas hommikuti. Annust kohandatakse järk-järgult vastavalt alltoodule.

- **1. nädal:** üks tablett üks kord ööpäevas, hommikul
- **2. nädal:** kaks tabletti ööpäevas, üks hommikul ja üks õhtul
- **3. nädal:** kolm tabletti ööpäevas, kaks hommikul ja üks õhtul
- **4. nädal jne:** neli tabletti ööpäevas, kaks hommikul ja kaks õhtul

Mysimba maksimaalne soovitatav ööpäevane annus on kaks tabletti kaks korda ööpäevas. Teie arst kontrollib 16 nädala möödumisel ravi algusest ning igal aastal uuesti, kas võite Mysimba võtmist jätkata.

Kui teil on probleeme **maksa** või **neerudega** või kui te olete **üle 65-aastane**, võib arst sõltuvalt teie probleemi tõsidusest hoolikalt kaaluda, kas see ravim on teile sobiv, või soovitada teil annust muuta ning jälgida teid tähelepanelikumalt võimalike kõrvaltoimete ilmnemise suhtes. Juhul kui teie veresuhkur on kõrge (diabeet) või kui olete üle 65-aastane, võib teie arst enne Mysimba-ravi alustamist teha vereanalüüsi; see aitab arstil otsustada, kas see ravim on teile sobiv või kas on vaja annust muuta.

See ravim on suukaudne. Neelake tabletid tervelt alla. Ärge neid tükeldage, närige ega purustage. Tabletid on soovitatav võtta koos toiduga.

Kui te võtate Mysimba't rohkem kui ette nähtud

Kui te võtate liiga palju tablette, võib teil suurema tõenäosusega esineda krambihooge või muid kõrvaltoimeid (vt allolev lõik 4). **Ärge viivitage**, võtke ühendust oma arstiga või pöörduge abi saamiseks kohe lähimasse esmaabi osakonda.

Kui te unustate Mysimba't võtta

Jätke ununenud annus vahele ning võtke järgmine annus tavalisel ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Mysimba võtmise

Täieliku toime saavutamiseks tuleb Mysimba't võtta vähemalt 16 nädalat. **Ärge lõpetage Mysimba võtmist esmalt arstiga nõu pidamata.**

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tõsised kõrvaltoimed

Pöörduge kohe arsti poole, kui märkate mõnda järgmistest tõsistest kõrvaltoimetest.

* Enesetapukavatsused ja masendustunne

Kõrvaltoimete, nagu enesetapukatsed, suitsidaalne käitumine, enesetapukavatsused ja masendustunne, esinemissagedus Mysimba't kasutavatel isikutel on teadmata ja seda ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel.

Ravi ajal Mysimba'ga on esinenud depressiooni, enesetapukavatsusi ja enesetapukatseid. Kui mõtlete enese vigastamisest või on teil muid kurbi mõtteid või märke, et tunnete end halvemini või et teil on tekkinud uusi sümptomeid, **võtke ühendust oma arstiga või pöörduge otse haiglasse.**

* **Krambihood**

Harv – võib esineda kuni ühel Mysimba't võtval, krambihoogude soodumusega inimesel 1000-st.

Krambihoogude puhul kaasneb krampidega tavaliselt ka teadvusekaotus. Krambihoogudele järgneb tavaliselt segasus seisund ja inimene ei pruugi mäletada, mis temaga juhtus.

Krambihoogude esinemise tõenäosus on suurem, kui te võtate liiga palju ravimit või kui te kasutate samaaegselt muid ravimeid või kui teid ohustab suurem krambihoogude tekkerisk (vt lõik 2).

* **Mitmekujuline erüteem ja Stevensi-Johnsoni sündroom**

Teadmata – esinemissagedust Mysimba't kasutavatel isikutel ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel.

Mitmekujuline erüteem on raske nahaseisund, mis võib kahjustada suud ja muid kehaosi ja mille korral tekib alates jäsemetest nahale punetavaid, sageli sügelevaid laike. Stevensi-Johnsoni sündroom on harv nahaseisund raskete villide ja veritsemisega huulte, silmade, nina ja suguelundite piirkonnas.

* **Äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos**

Teadmata – esinemissagedust ei saa hinnata Mysimbat võtvate inimeste kohta olemas olevate andmete alusel. Ulatuslik punetav ja ketendav lööve nahaaluste sõlmekeste ja villidega, millega kaasneb palavik. Sümptomid ilmnevad tavaliselt ravi alguses.

* **Rabdomüolüüs**

Teadmata – esinemissagedust Mysimba't kasutavatel isikutel ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel.

Rabdomüolüüs on lihaskoe ebanormaalne lagunemine, mis võib põhjustada neeruhäireid.

Sümptomiteks on rasked lihaskrambid, lihasvalu või lihasnõrkus.

* **Luupusega seotud nahalööve või luupuse sümptomite süvenemine**

esinemissagedust Mysimba't kasutavatel isikutel ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel.

Luupus on nahka ja teisi organeid kahjustav immuunsüsteemi häire. Kui Mysimba võtmise ajal tekivad luupuse ägenemine, nahalööve või -kahjustused (eelkõige päikesele avatud nahapiirkondades), võtke kohe arstiga ühendust, kuna võib osutuda vajalikuks ravi lõpetada.

- **Serotoniinisündroom**, mis võib avalduda vaimse seisundi muutustena (nt agiteeritus, hallutsinatsioonid, kooma) ja muude toimetena, nagu kehatemperatuuri tõus üle 38 °C, südame löögisageduse kiirenemine, ebastabiilne vererõhk ja reflekside liigne väljendumine, lihasjäikus, koordinatsioonihäired ja/või seedetraktiga seotud sümptomid (nt iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus) Mysimba kasutamisel koos teiste depressiooniravimitega (nagu paroksetiin, tsitalopraam, esitalopraam, fluoksetiin ja venlafaksiin ja opioidid (vt lõik 2).

Teadmata – esinemissagedust Mysimba't kasutavatel isikutel ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel.

Teiste kõrvaltoimete hulka kuuluvad

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (võib esineda enam kui ühel inimesel 10-st):

- * tunne, et süda on paha (iiveldus), oksendamine;
- * kõhukinnisus;
- * peavalu.

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 10-st):

- * ärevus;
- * pearinglus, pööratustunne (vertiigo);
- * värisnad (treemor);
- * magamishäired (ärge võtke Mysimba't enne magamaheitmist);
- * muutused maitsetajus (düsgeusia), suukuivus;
- * kontsentreerimisraskused;
- * väsimustunne (kurnatus) ja unisus, uimasus või energiapuudus (letargia);

- * helin kõrvus (tinnitus);
- * kiired või ebaregulaarsed südamelöögid;
- * kuumahood;
- * vererõhu tõus (mõnikord raskekujuline)
- * valu kõhu ülaosas;
- * valu kõhus;
- * liigne higistamine (hüperhidroos);
- * nahalööve, sügelus (pruriit);
- * juuste väljalangemine (alopecia);
- * ärrituvus;
- * närvilisustunne.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 100-st):

- * nõgestõbi (urtikaaria);
- * ülitundlikkus
- * häiritud uni
- * närvilisus, hajevilolek, pinge, erutusseisund, meeleolu kõikumised;
- * pea või jäsemete värisemine, mis teatud tegevuste teostamiskatsel suureneb (pingsusvärisemine);
- * tasakaaluhäired;
- * mälu kaotus (amneesia);
- * käte või jalgade surisemine või tuimus
- * merehaigus
- * rõhitud
- * ebamugavustunne kõhus
- * seedehäire;
- * sapipõie põletik (koletsüstiit);
- * kreatiniinisalduse tõus veres (viitab neerufunktsiooni aeglustumisele);
- * maksaensüümide aktiivsuse ja bilirubiinisalduse tõus, maksahäired;
- * erektsiooni tekkimise või säilitamise raskused;
- * ebataoline enesetunne, nõrkus (asteenia);
- * janu, kuumatunne;
- * valu rinnus;
- * söögiisu suurenemine, kehakaalu tõus.

Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 1000-st):

- * teatud tüüpi vere valgeliblede arvu vähenemine (lümfotsüütide arvu vähenemine);
- * hematokriti langus (viitab vere punaliblede hulga vähenemisele);
- * silmalaugude, nõi, huulte, keele või kõri paistetuse, mis võib tõsiselt raskendada hingamist (angioödeem);
- * kehavedeliku ülemäärane kadu (dehüdratsioon);
- * hallutsinatsioonid;
- * minestamine, teadvuse kaotus, peaaegu minestamine (presüünkoop);
- * krampid;
- * hele veri pärakust, tavaliselt koos väljaheitega (hematokeesia);
- * organi või organit ümbritseva koe väljatungimine läbi seda tavaliselt ümbritseva õõnsuse seinu (song);
- * hambavalu;
- * hambakaaries, hambaaukud;
- * valu alakõhus;
- * ravimitoksilisusest tingitud maksakahjustus;
- * lõualuu valu;
- * häire, mis seisneb äkilises pakilises soovis urineerida (urineerimispaikitsus)
- * ebaregulaarne menstruaaltsükkel, vaginaalne verejooks, naise häbeme ja tupe kuivus;
- * jäsemete (käte, jalgade) külmus.

Teadmata kõrvaltoimed (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- * lümfisõlmede paistetus kaelal, kaenla all või kubemes (lümfadenopaatia);
- * meeleoluhäired;
- * ebaratsionaalsed ideed (meelepetted);
- * psühhoos;
- * äge ja teovõimet pärssiv ärevustunne (paanikahoog);
- * sugutungi vähenemine;
- * vaenulik meeleolu;
- * tugev kahtlustamine (paranoia);
- * agressiivsus;
- * tähelepanuhäired;
- * painavad unenäod;
- * segasusseisund, orientatsioonihäired;
- * mälu halvenemine;
- * rahutus;
- * lihasjäikus, kontrollimatud liigutused, probleemid kõndimisel või koordinatsioonihäired;
- * nägemise hägustumine, silmavalu, silmaärritus, silmade paistetus, vesised silmad, suurenenud valgustundlikkus (fotofoobia);
- * kõrva valu, ebamugavustunne kõrvas;
- * hingamisraskus;
- * ebamugavustunne ninas, ninakinnisus, vesine nina, aevastamine, põskkoobaste häired;
- * valu kurgus, hääle häired, köha, haigutamine;
- * hemorroidid, haavand;
- * kõhulahtisus;
- * puhitus;
- * hepatiit;
- * akne;
- * kubemevalu;
- * lihasevalu;
- liigesevalu;
- * ebanormaalselt sage urineerimine, valulik urineerimine;
- * külmavärinad;
- * energiataseme tõus.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Mysimba't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blisterpakendil pärast märget „EXP”. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Mysimba sisaldab

- * **Toimeained** on naltreksoonvesinikkloriid ja bupropioonvesinikkloriid. Üks tablett sisaldab 8 milligrammi naltreksoonvesinikkloriidi, mis vastab 7,2 milligrammile naltreksoonile, ning 90 milligrammi bupropioonvesinikkloriidi, mis vastab 78 milligrammile bupropioonile.
- * **Teised koostisosad (abiained) on:**
tableti sisu: mikrokristalliline tselluloos, hüdroksüpropüülselluloos, veevaba laktoos, laktoosmonohüdraat (vt lõik 2 „Mysimba sisaldab laktoosi”), tsüsteiinvesinikkloriid, A-tüüpi krospovidoon, magneesiumstearaat, hüpromelloos, dinaatriumedetaat, veevaba kolloidne ränidioksiid ja indigokarmiini alumiiniumlakk (E132). **Õhuke polümeerikate:** polü(vinüülalkohol), titaandioksiid (E171), makrogool (3350), talk ja indigokarmiini alumiiniumlakk (E132).

Kuidas Mysimba välja näeb ja pakendi sisu

Mysimba toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid on sinised kaksikkumerad ümarad tabletid, mille ühele küljel on pimetrükk „NB-890”. Mysimba on saadaval pakendis, mis sisaldab 28, 112 tabletti. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja ja tootja

Orexigen Therapeutics Ireland Limited
 9-10 Fenian Street,
 Dublin 2,
 D02 RX24
 Iirimaa

MIAS Pharma Ltd
 Suite 1 Stafford House, Strand Road, Portmarnock, Co. Dublin,
 Iirimaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

Belgique/België/Belgien
 GOODLIFE Pharma SA/NV
 Tel. +3280079510

Lietuva
 B-LINK PHARMA UAB
 Tel: 0880033407

България
 PharmaSwiss EOOD
 Тел.: 08002100278

Luxembourg/Luxemburg
 GOODLIFE Pharma SA/NV
 Tel. +352 800 23603

Česká republika
 PharmaSwiss Česká republika s.r.o.
 Tel: +42800202135

Magyarország
 Bausch Health Magyarország Kft.
 Tel: +36 680014337

Danmark
 Navamedic AB
 Tel. +4580253432

Malta
 Vivian Corporation Limited
 Tel. +356 80062176

Deutschland
 Orexigen Therapeutics Ireland Limited
 Tel. +44 1223771222

Nederland
 Goodlife Pharma B.V
 Tel. 8000200800

Eesti
 B-LINK PHARMA UAB
 Tel: 8000112023

Norge
 Navamedic AB
 Tel. 800 315 11

Ελλάδα

Österreich

Win Medica Pharmaceutical S.A.
Τηλ: +30 8003252735

Kwizda Pharma GmbH
Tel. +43800232905

España

Orexigen Therapeutics Ireland Limited
Tel. +34 900 808 093

Polska

Bausch Health Poland sp. z o.o.
Tel.: +48 800999969

France

Orexigen Therapeutics Ireland Limited
Tel. +33 805543871

Portugal

Laboratório Medinfar - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel. +351800509600

Hrvatska

Orexigen Therapeutics Ireland Limited
Tel. 0800200448

România

Orexigen Therapeutics Ireland Limited
Tel. 0040800896562

Ireland

Consilient Health Limited
Tel. +3531800849099

Slovenija

Orexigen Therapeutics Ireland Limited
Tel. +38680083132

Ísland

Navamedic AB
Tel. 8004383

Slovenská republika

Bausch Health Slovakia s.r.o.
Tel: +42800601203

Italia

Bruno Farmaceutici S.p.A.
Tel. +39800187271

Suomi/Finland

Navamedic AB
Puh. 0800416203

Κύπρος

C.G.Papaloisou Ltd
Tel: +35780091128

Sverige

Navamedic AB
Tel. +46200336733

Latvija

B-LINK PHARMA UAB
Tel: 80005400

United Kingdom (Northern Ireland)

Orexigen Therapeutics Ireland Limited
Tel. +44 20 3966 0116

Liechtenstein

Orexigen Therapeutics Ireland Limited
Tel. +49 89121409178

Infoleht on viimati uuendatud .

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.