

**I PRIEDAS**  
**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

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

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Mysimba 8 mg/90 mg pailginto atpalaidavimo tabletės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

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

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas:

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

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Pailginto atpalaidavimo tabletė.

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

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

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

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

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

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

#### Dozavimas

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

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

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

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

#### *Praleidus dozę*

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

#### Ypatingos populiacijos

##### *Senyviems pacientams (vyresniems kaip 65 metų)*

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

##### *Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi*

Pacientams, kuriems yra galutinės stadijos inkstų nepakankamumas, naltreksono ir bupropiono derinio vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių). Pacientams, kuriems yra vidutinis arba sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, didžiausia rekomenduojama naltreksono ir bupropiono paros dozė yra dvi tabletės (viena tabletė ryte ir viena tabletė vakare) (žr. 4.4, 4.8 ir 5.2 skyrius). Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo arba sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, gydymą rekomenduojama pradėti nuo vienos tabletės ryte (pirmąją gydymo savaitę), o nuo 2-osios savaitės padidinti dozę iki vienos tabletės ryte ir vienos tabletės vakare. Pacientams, kuriems yra lengvas inkstų funkcijos sutrikimas, dozės mažinti nereikia. Asmenims, kuriems yra padidėjusi inkstų funkcijos sutrikimo rizika, ypač cukriniu diabetu sergantiems pacientams arba senyviems asmenims, prieš pradėdant gydymą naltreksono ir bupropiono deriniu, reikia įvertinti apskaičiuotą glomerulų filtracijos greitį (aGFG).

##### *Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi*

Pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, naltreksono ir bupropiono derinio vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių). Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, naltreksono ir bupropiono derinio vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius). Pacientams, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas, didžiausia rekomenduojama naltreksono ir bupropiono derinio paros dozė yra dvi tabletės (viena tabletė ryte ir viena tabletė vakare) (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius). Pacientams, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas, gydymą rekomenduojama pradėti nuo vienos tabletės ryte (pirmąją gydymo savaitę), o nuo 2-osios savaitės padidinti dozę iki vienos tabletės ryte ir vienos tabletės vakare. Kepenų funkcijos sutrikimo laipsnį reikia vertinti pagal *Child-Pugh* skalę.

##### *Vaikų populiacija*

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

#### Vartojimo metodas

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

### **4.3 Kontraindikacijos**

- Padidėjęs jautrumas veikliajai (-osioms) arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Pacientai, sergantys nekontroliuojama arterine hipertenzija (žr. 4.4 skyrių).
- Pacientai, kuriems yra traukulius sukeliantis sutrikimas arba yra buvę traukulių (žr. 4.4 skyrių).
- Pacientai, kuriems yra nustatytas centrinės nervų sistemos navikas.
- Pacientai, patiriantys ūminę alkoholio arba benzodiazepinų abstinencijos būklę.
- Pacientai, kuriems yra buvęs bipolinis sutrikimas.

- Pacientai, tuo pačiu metu gydomi bet kuriais bupropiono arba naltreksono turinčiais vaistiniais preparatais.
- Pacientai, kuriems yra arba anksčiau buvo diagnozuota bulimija arba nervinė anoreksija.
- Pacientai, dabartiniu metu priklausomi nuo nuolatinio opioidų (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius) arba opioidinių receptorių agonistų (pvz., metadono) vartojimo, arba pacientai, patiriantys ūminę opiatų abstinencijos būklę.
- Pacientai, kuriems tuo pačiu metu skiriama monoamino oksidazės inhibitorių (MAOI). Nuo MAOI vartojimo nutraukimo iki gydymo naltreksono ir bupropiono deriniu pradžios turi praėti mažiausiai 14 parų (žr. 4.5 skyrių).
- Pacientai, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).
- Pacientai, kuriems yra galutinės stadijos inkstų nepakankamumas (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

#### 4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Reikia periodiškai vertinti naltreksono ir bupropiono derinio saugumą ir toleravimą.

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

##### Savižudybė ir savižudiškas elgesys

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

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

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

##### Traukuliai

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

Traukulių rizika yra susijusi ir su paciento veiksniais, klinikinėmis situacijomis ir kartu vartojamais vaistiniais preparatais, į kuriuos reikia atsižvelgti, atliekant naltreksono ir bupropiono deriniu gydomų pacientų atranką. Pacientams, kurie taikant gydymą naltreksono ir bupropiono deriniu patiria traukulius, šio

vaistinio preparato vartojimą reikia nutraukti ir negalima atnaujinti. Reikia imtis atsargumo priemonių, kai naltreksono ir bupropiono derinio skiriama pacientams, turintiems predisponuojančių veiksnių, kurie gali didinti traukulių riziką, įskaitant:

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

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

#### Pacientai, vartojantys opioidinių analgetikų

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

#### Mėginimas įveikti blokuojantį poveikį

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

#### Alerginės reakcijos

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

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

#### Kraujospūdžio padidėjimas

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

atvejais sunkią ir reikalingą skubaus gydymo. Be to, po pateikimo rinkai buvo gauta pranešimų apie hipertenzinės krizės atvejus per pradinę naltreksono / bupropiono titravimo fazę.

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

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

#### Širdies ir kraujagyslių liga

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

#### Brugada sindromas

Vartojant bupropioną, gali išryškėti slaptos eigos Brugada sindromas. Tai yra reta paveldima širdies liga dėl natrio jonų kanalų sutrikimo, pasireiškianti būdingais EKG pokyčiais (dešinėsios Hiso pluošto kojų blokada ir ST segmento pakilimas dešinės pusės prieširdinėse derivacijose), dėl kurių gali sustoti širdis arba ištykti staigi mirtis. Gydant pacientus, kuriems yra diagnozuotas Brugada sindromas arba kurių giminės anamnezėje yra buvę širdies sustojimas ar staigi mirtis, reikia imtis atsargumo priemonių.

#### Hepatotoksinis poveikis

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

#### Senyvi pacientai

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

#### Sutrikusi inkstų funkcija

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

#### Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas, naltreksono ir bupropiono derinio poveikis nėra išsamiai įvertintas. Pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, naltreksono ir bupropiono derinio vartoti negalima, o pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, šis

vaistinis preparatas nerekomenduojamas (žr. 4.2, 4.3 ir 5.2 skyrius). Pacientams, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas, didžiausią rekomenduojamą naltreksono ir bupropiono derinio dozę reikia sumažinti, nes tokių pacientų organizme gali susidaryti didesnė vaistinių preparatų koncentracija, todėl gali padaugėti nepageidaujamų reakcijų į vaistinius preparatus (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

#### Serotonino sindromas

Po pateikimo rinkai gauta pranešimų apie serotonino sindromą – pavojų gyvybei galinčią sukelti būklę, kai naltreksonas / bupropionas buvo vartojami kartu su serotonergine medžiaga, tokia kaip selektyvieji serotonino reabsorbcijos inhibitoriai (SSRI) arba serotonino ir norepinefrino reabsorbcijos inhibitoriai (SNRI) (žr. 4.5 ir 4.8 skyrius). Jeigu vartojimas su kitomis serotonerginėmis medžiagomis kliniškai būtinas, patariama atidžiai stebėti pacientą, ypač pradėdant gydymą ir didinant dozę.

Serotonino sindromas gali sukelti psichinės būklės pokyčių (pvz., susijaudinimą, haliucinacijas, komą), autonominių nestabilumą (pvz., tachikardiją, labilų kraujospūdį, hipertermiją), nervų bei raumenų anomalijas (pvz., hiperfleksiją, nekoordinuotumą, rigidiškumą) ir (arba) virškinimo trakto simptomus (pvz., pykinimą, vėmimą, viduriavimą). Jeigu įtariamas serotonino sindromas, reikia apsvarstyti, ar nereikia nutraukti gydymo.

#### Neuropsichiniai simptomai ir manijos suaktyvėjimas

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

Vartojant naltreksoną / bupropioną buvo gauta pranešimų apie panikos priepuolius, ypač pacientų, kurie anksčiau yra turėję psichikos sutrikimų. Daugiausia atvejų pasitaikė per pradinę dozės didinimo fazę ir paskesnius dozės keitimus. Naltreksoną / bupropiono turi atsargiai vartoti pacientai, kurie anksčiau yra turėję psichikos sutrikimų.

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

#### Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Naltreksono / bupropiono vartojimas buvo siejamas su mieguistumu ir sąmonės netekimu, kartais sukelti priepuolio, epizodais. Pacientams turi būti patarta būti budriems, kai jie vairuoja ar valdo mechanizmus gydymo naltreksonu / bupropionu metu, ypač gydymo pradžioje arba dozės parinkimo metu. Galvos svaigimą, mieguistumą, sąmonės netekimą arba priepuolį patiriantiems pacientams turi būti patarta vengti vairuoti arba valdyti mechanizmus, kol tas nepageidaujamas poveikis praeis. Antraip gali būti svarstoma nutraukti gydymą (žr. 4.7 ir 4.8 skyrius).

#### Laktozė

Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

#### Monoaminooksidazės inhibitoriai (MAOI)

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

#### Opioidiniai analgetikai

Pacientams, dabartiniu metu priklausomiems nuo nuolatinio opioidų arba opioidinių receptorių agonistų (pvz., metadono) vartojimo, arba pacientams, patiriantiems ūminę opiatų abstinencijos būklę, naltreksono ir

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

#### Citochromo P450 (CYP) fermentų metabolizuojami vaistiniai preparatai

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

#### CYP2D6 substratai

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

Bupropioną reikia skirti atsargiai kartu su vaistiniais preparatais, kuriuos metabolizuoja CYP2D6 izofermentas, įskaitant tam tikrus antidepresantus (SSRI ir daugelį triciklių antidepresantų, pvz., dezipraminą, imipraminą, paroksetiną), antipsichozinius vaistinius preparatus (pvz., haloperidolį, risperidoną ir tioridaziną), beta adrenoreceptorių blokatorius (pvz., metoprololį) ir 1C klasės antiaritminius vaistinius preparatus (pvz., propafenoną ir flekainidą), ir kartu vartojamą vaistinį preparatą reikia pradėti skirti nuo mažiausios rekomenduojamos dozės. Nors citalopramas nėra daugiausia metabolizuojamas CYP2D6, vieno tyrimo metu bupropionas padidino citalopramo  $C_{max}$  ir AUC atitinkamai 30% ir 40%.

Po pateikimo rinkai gauta pranešimų apie serotonino sindromą – pavojų gyvybei galinčią sukelti būklę, kai naltreksonas / bupropionas buvo vartojami kartu su serotonergine medžiaga, tokia kaip selektyvieji serotonino reabsorbcijos inhibitoriai (SSRI) arba serotonino ir norepinefrino reabsorbcijos inhibitoriai (SNRI) (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

Vaistinių preparatų, kuriems būtinas metabolinis suaktyvinimas veikiant CYP2D6, kad jie būtų veiksmingi (pvz., tamoksifeno), veiksmingumas gali būti silpnesnis, kai jie skiriami kartu su CYP2D6 inhibitoriais. Jei paciento, jau vartojančio CYP2D6 metabolizuojamą vaistinį preparatą, gydymo režimas papildomas naltreksono ir bupropiono deriniu, reikia apsvarstyti poreikį sumažinti pirmiau pradėto vartoti vaistinio preparato dozę, ypač jei šio kartu vartojamo vaistinio preparato terapinis indeksas yra siauras. Vartojant vaistinių preparatų, kurių terapinis indeksas yra siauras, pavyzdžiui, triciklių antidepresantų, kai įmanoma, reikia apsvarstyti terapinio vaistų monitoringo galimybę.

#### CYP2B6 induktoriai, inhibitoriai ir substratai

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

Kadangi bupropionas yra ekstensyviai metabolizuojamas, patariama imtis atsargumo priemonių, kai naltreksono ir bupropiono derinys skiriamas kartu su vaistiniais preparatais, kurie žinomi kaip CYP2B6 induktoriai (pvz., karbamazepinu, fenitoinu, ritonaviru, efavirenzu), nes jie gali paveikti klinikinį naltreksono ir bupropiono derinio veiksmingumą. Daugelyje tyrimų su sveikais savanoriais ritonaviras (po 100 mg du kartus per parą arba po 600 mg du kartus per parą) arba po 100 mg ritonaviro ir 400 mg



lopinaviro du kartus per parą, priklausomai nuo dozės, nuo 20 iki 80% sumažino bupropiono ir svarbiausių jo metabolitų ekspoziciją. Panašiai, dvi savaites kartą per parą po 600 mg vartojamas efavirenzas sveikiems savanoriams maždaug 55% sumažino bupropiono ekspoziciją.

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

#### OCT2 substratai

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

#### Kitos sąveikos

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

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

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

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

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

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

Naltreksoną / bupropioną vartojant kartu su digoksinu gali sumažėti digoksino koncentracija plazmoje. Stebėkite digoksino koncentraciją kraujo plazmoje tų pacientų, kurie vienu metu gydomi naltreksonu / bupropionu ir digoksinu. Gydytojai praktikai turėtų žinoti, kad, nutraukus naltreksono / bupropiono vartojimą, gali padidėti digoksino koncentracija, todėl pacientą reikia stebėti dėl galimo digoksino toksiškumo.

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

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

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

#### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

##### Nėštumas

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

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

##### Žindymas

Naltreksonas ir bupropionas bei jų metabolitai išsiskiria į moters pieną.

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

##### Vaisingumas

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

#### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Naltreksono ir bupropiono derinys veikia gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Vairuojant transporto priemones arba valdant mechanizmus, reikia nepamiršti, kad gydymo metu gali pasireikšti galvos svaigimas, mieguistumas, sąmonės netekimas ir priepuolis

Pacientai turi būti perspėjami dėl vairavimo arba pavojingų mechanizmų valdymo, jeigu naltreksonas / bupropionas gali pakenkti jų gebėjimui užsiimti tokia veikla (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

#### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

##### Saugumo duomenų santrauka

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

## Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

1 lentelėje apibendrinti naltreksono ir bupropiono derinio (NB) saugumo duomenys yra pagrįsti klinikiniais tyrimais, kurių metu buvo vartojamas fiksuotas dozių derinys (nepageidaujamų reakcijų dažnis buvo ne mažesnis kaip 0,1% ir du kartus didesnis negu vartojant placebą), ir (arba) po pateikimo rinkai gaunamų duomenų šaltiniais. 2 lentelėje pateiktame terminų sąrašė nurodoma informacija apie atskirų komponentų – naltreksono (N) ir bupropiono (B) – sukeltas nepageidaujamas reakcijas, nustatytas jų atitinkamose patvirtintose PCS pagal skirtingas indikacijas.

Nepageidaujamų reakcijų atvejų dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ( $\geq 1/10$ ), dažnas (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ); nedažnas (nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ ); retas (nuo  $\geq 1/10\ 000$  iki  $< 1/1\ 000$ ); labai retas ( $< 1/10\ 000$ ), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

### **1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos tiriamiesiems, kurie vartojo fiksuotų dozių naltreksono ir bupropiono derinį**

<b>Organų sistemos klasė</b>	<b>Dažnis</b>	<b>Nepageidaujama reakcija</b>
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Retas	Sumažėjęs hematokritas, limfocitų skaičiaus sumažėjimas
	Dažnis nežinomas	Limfadenopatija
Imuninės sistemos sutrikimai	Nedažnas	Padidėjęs jautrumas, dilgėlinė
	Retas	Angioneurozinė edema
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Retas	Dehidratacija
Psichikos sutrikimai	Dažnas	Nerimas nemiga
	Nedažnas	Nenormalūs sapnai sujaudinimas nuotaikų svyravimai nervingumas įtampa disociacija (atotrūkio nuo realybės pojūtis)
	Retas	Haliucinacijos
	Dažnis nežinomas	Panikos priepuolis
	Dažnis nežinomas	Afektiniai sutrikimai agresija sumišimo būklė kliesiai depresija dezorientacija dėmesio sutrikimas priešiškumas lytinio potraukio praradimas košmarai paranoja psichozinis sutrikimas mintys apie savižudybę* mėginimas nusižudyti savižudiškas elgesys
Nervų sistemos sutrikimai	Labai dažnas	Galvos skausmas

Organų sistemos klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
	Dažnas	Galvos svaigimas tremoras disgeuzija letargija mieguistumas
	Nedažnas	Intencinis tremoras pusiausvyros sutrikimas amnezija
	Retas	Sąmonės netekimas parestezija presinkopė traukuliai** sinkopė
	Dažnis nežinomas	Distonija atminties sutrikimas parkinsonizmas negalėjimas nustygti vietoje serotonino sindromas****
Akių sutrikimai	Dažnis nežinomas	Akių sudirginimas akių skausmas arba astenopija akių pabrinkimas sustiprėjęs ašarojimas fotofobija neryškus regėjimas
Ausų ir labirintų sutrikimai	Dažnas	Tinitas svaigulys ( <i>vertigo</i> )
	Nedažnas	Jūros liga
	Dažnis nežinomas	Ausies diskomfortas ausies skausmas
Širdies sutrikimai	Dažnas	Palpitacija padidėjęs širdies susitraukimų dažnis
	Nedažnas	Tachikardija
Kraujagyslių sutrikimai	Dažnas	Karščio pylimas hipertenzija***** padidėjęs kraujospūdis
	Dažnis nežinomas	Kraujospūdzio svyravimas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Dažnis nežinomas	Kosulys disfonija dusulys nosies užgulimas nosies diskomfortas burnos ir gerklės skausmas rinorėja sinusų sutrikimas čiaudulys žiovulys
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažnas	Pykinimas vidurių užkietėjimas vėmimas
	Dažnas	Burnos džiūvimas viršutinės pilvo dalies skausmas pilvo skausmas

Organų sistemos klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
	Nedažnas	Diskomforto pojūtis pilve dispepsija raugėjimas
	Retas	Hematochezija išvarža lūpų patinimas apatinės pilvo dalies skausmas dantų ėduonis*** dantų skausmas***
	Dažnis nežinomas	Viduriavimas dujų kaupimasis hemorojus opa
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Nedažnas	Cholecistitas padidėjęs ALT aktyvumas padidėjęs AST aktyvumas padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas
	Retas	Medikamentinis kepenų pažeidimas
	Dažnis nežinomas	Hepatitis
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Dažnas	Hiperhidrozė niežėjimas alopecija bėrimas
	Dažnis nežinomas	Aknė daugiaformė eritema ir Stivenso-Džonsono ( <i>Stevens-Johnson</i> ) sindromas Odos raudonoji vilkligė Pablogėjusi sisteminė raudonoji vilkligė
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Retas	Žandikaulio skausmas
	Dažnis nežinomas	Artralgija kirkšnies skausmas mialgija rabdmiolizė
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Nedažnas	Padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje
	Retas	Šlapimo nesulaikymas
	Dažnis nežinomas	Dizurija poliakiurija dažnas šlapinimasis ir (arba) šlapimo susilaikymas
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	Nedažnas	Erekcijos sutrikimas
	Retas	Nereguliarios menstruacijos kraujavimas iš makšties vulvovaginalinis sausumas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Dažnas	Nuovargis dirglumo pojūtis dirglumas
	Nedažnas	Astenija nenormalios būsenos pojūtis karščio pojūtis padidėjęs apetitas troškulys

Organų sistemos klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
	Retas	Krūtinės skausmas galūnių šalimas karščiavimas
	Dažnis nežinomas	Šaltkrėtis padidėjęs energingumas

- \* Gydant NB, buvo gauta pranešimų apie minčių apie savižudybę bei savižudiško elgesio atvejus (žr. 4.4 skyrių).
- \*\* Traukulių dažnis yra maždaug 0,1 % (1 iš 1 000). Dažniausias traukulių tipas yra generalizuoti toniniai-kloniniai traukuliai – tokio tipo traukuliai, kurie kai kada po priepuolio gali sukelti sumišimą arba atminties sutrikimą (žr. 4.4 skyrių).
- \*\*\* Dantų skausmas ir ėduonis, nors ir neatitinka įtraukimo į šią lentelę kriterijų, yra joje nurodyti remiantis pacientų, kuriems pasireiškė burnos dziūvimas, pogrupiu, kuriame NB gydytiems pacientams nustatytas didesnis dantų skausmo ir ėduonies dažnis, palyginti su vartojusiais placebo.
- \*\*\*\* Serotonino sindromas gali atsirasti dėl bupropiono ir serotonerginio vaistinio preparato, tokio kaip selektyvieji serotonino reabsorbcijos inhibitoriai (SSRI) arba serotonino ir norepinefrino reabsorbcijos inhibitoriai (SNRI), sąveikos (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).
- \*\*\*\*\* Po pateikimo rinkai gauta pranešimų apie hipertenzijos krizę per pradinę titravimo fazę.

Kadangi NB yra dviejų veikliųjų komponentų fiksuotų dozių derinys, be išvardytųjų 1 lentelėje gali pasireikšti papildomų nepageidaujamų reakcijų, nustatytų vartojant vieną iš veikliųjų medžiagų. Papildomi nepageidaujami reiškiniai, pasireiškiantys bet kurį iš atskirų komponentų (bupropioną ar naltreksoną) vartojant ne pagal nutukimui gydyti skirtą indikaciją, apibendrinti 2 lentelėje.

**2 lentelė. Atskirų komponentų – naltreksono ir bupropiono – sukeltos nepageidaujamos reakcijos, nurodytos atitinkamose patvirtintose PCS**

Organų sistemos klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
Infekcijos ir infestacijos	Nedažnas	Burnos pūslelinė (N) <i>tinea pedis</i> (N)
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Nedažnas	Idiopatinė trombocitopeninė purpura (N),
Imuninės sistemos sutrikimai	Labai retas	Sunkesnės padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant angioneurozinę edemą, dusulį / bronchų spazmą ir anafilaksinį šoką. Buvo pranešta ir apie artralgią, mialgią ir karščiavimą, susijusius su bėrimu bei kitais simptomais, leidžiančiais įtarti vėlyvąsias padidėjusio jautrumo reakcijas. Šie simptomai gali būti panašūs į seruminę ligą. (B).
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Dažnas	Sumažėjęs apatitas (N)
	Nedažnas	Anoreksija (B) gliukozės koncentracijos kraujyje pokyčiai (B)
Psichikos sutrikimai	Dažnas	Negalėjimas susikaupti (B)
	Nedažnas	Kliedesiai (B) depersonalizacija (B) lytinio potraukio sutrikimas (N) paranojinės mintys (B)
Nervų sistemos sutrikimai	Nedažnas	Ataksija (B) koordinacijos sutrikimas (B)
Akių sutrikimai	Nedažnas	Regėjimo sutrikimas (B)
Širdies sutrikimai	Dažnas	Elektrokardiogramos pokyčiai (N)
Kraujagyslių sutrikimai	Nedažnas	Ortostatinė hipotenzija (B) vazodilatacija (B)
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Nedažnas	Padidėjęs skreplių kiekis (N)
Virškinimo trakto sutrikimai	Dažnas	Skonio sutrikimai (B)

Organų sistemos klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Nedažnas	Padidėjęs bilirubino kiekis kraujyje (N) gelta (B)
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Nedažnas	Psoriazės paūmėjimas (B) seborėja (N)
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Nedažnas	Trūkčiojimas (B)
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	Dažnas	Uždelsta ejakuliacija (N)
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Nedažnas	Padidėjęs svoris (N)

#### *Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas*

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

*Nepageidaujamos virškinimo trakto reakcijos.* Daugumai naltreksono ir bupropiono deriniu gydytų tiriamųjų, kuriems pasireiškė pykinimas, šis reiškinys nustatytas per 4 savaites nuo gydymo pradžios. Reiškiniai paprastai išnykdavo savaime; dauguma reiškinių išnyko per 4 savaites ir beveik visi – iki 24 savaitės. Panašiai, dauguma vidurių užkietėjimo atvejų, pasireiškusių naltreksono ir bupropiono deriniu gydytiems tiriamiesiems, nustatyti dozės didinimo laikotarpiu. Laikas, per kurį naltreksono ir bupropiono deriniu gydytiems tiriamiesiems ir placebo gavusiesiems tiriamiesiems išnyko vidurių užkietėjimas, buvo panašus. Maždaug pusė naltreksono ir bupropiono deriniu gydytų tiriamųjų, kuriems pasireiškė vėmimas, šį reiškinį pirmą kartą patyrė dozės didinimo laikotarpiu. Dažniausiai vėmimas greitai (per vieną savaitę) išnykdavo, ir per 4 savaites išnyko beveik visi reiškiniai. Šių dažnų virškinimo trakto nepageidaujamų reakcijų dažnis naltreksono ir bupropiono deriniu gydytiems tiriamiesiems, palyginti su vartojusiais placebo, buvo toks: pykinimas (31,8% palyginti su 6,7%), vidurių užkietėjimas (18,1% palyginti su 7,2%) ir vėmimas (9,9% palyginti su 2,9%). Sunkaus pykinimo, sunkaus vidurių užkietėjimo ir sunkaus vėmimo dažnis buvo mažas, tačiau naltreksono ir bupropiono deriniu gydytiems tiriamiesiems jis buvo didesnis, palyginti su placebo gavusiais tiriamiesiems (sunkus pykinimas: naltreksono ir bupropiono derinio grupėje 1,9 %, placebo grupėje <0,1 %; sunkus vidurių užkietėjimas: naltreksono ir bupropiono derinio grupėje 0,6 %, placebo grupėje 0,1 %; sunkus vėmimas: naltreksono ir bupropiono derinio grupėje 0,7 %, placebo grupėje 0,3 %). Nė vienas pykinimo, vidurių užkietėjimo ar vėmimo atvejis nebuvo laikomas pavojingu.

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

#### *Senyvi pacientai*

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

## *2 tipo cukrinis diabetas*

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

## *Sutrikusi inkstų funkcija*

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

## Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

## **4.9 Perdozavimas**

### Perdozavimo žmonėms patirtis

Klinikinės bupropiono ir naltreksono derinio perdozavimo patirties nėra. Didžiausia bupropiono ir naltreksono derinio paros dozė, vartota klinikinių tyrimų metu, buvo 50 mg naltreksono hidrochlorido ir 400 mg bupropiono hidrochlorido. Sunkiausios klinikinės pasekmės, perdozavus bupropiono ir naltreksono derinio, tikėtina, yra susijusios su bupropionu.

### *Bupropionas*

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

Nors dauguma pacientų pasveiko be pasekmių, buvo pranešta apie mirties atvejus, susijusius su vieno bupropiono perdozavimu, išgėrus dideles jo dozes. Taip pat gauta pranešimų apie serotonininio sindromą.

### *Naltreksonas*

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

### Perdozavimo gydymas

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



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

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

## 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

### 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – Vaistiniai preparatai nuo nutukimo, išskyrus dietinius produktus, centrinio poveikio produktai nuo nutukimo,  
ATC kodas – A08AA62.

#### Veikimo mechanizmas ir farmakodinaminis poveikis

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

Pagumburio lankiniame branduolyje bupropionas stimuliuoja proopiomelanokortino (POMK) neuronus, atpalaiduojančius alfa melanocitus stimuliuojantį hormoną ( $\alpha$ -MSH), kuris savo ruožtu prisijungia prie melanocitų 4 receptorių (MK4-R) ir juos stimuliuoja. Kai atpalaiduojamas  $\alpha$ -MSH, POMK neuronai tuo pačiu metu atpalaiduoja  $\beta$ -endorfiną, endogeninį miu-opioidų receptorių agonistą.  $\beta$ -endorfino prisijungimas prie POMK neuronuose randamų miu-opioidų receptorių sukelia neigiamą grįžtamąją POMK neuronų reakciją, lemiančią  $\alpha$ -MSH atpalaidavimo sumažėjimą. Šios slopinamosios grįžtamosios reakcijos užblokavimas naltreksonu skatina stipresnę ir ilgiau trunkančią POMK neuronų aktyvaciją, taip sustiprinant bupropiono poveikį energijos pusiausvyrai. Iki klinikiniai duomenys leidžia manyti, kad naltreksonas ir bupropionas, kai yra skiriami kartu, šioje srityje gali sukelti stipresnę nei suminį poveikį, mažinant maisto suvartojimą.

#### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Naltreksono ir bupropiono derinio poveikis svorio mažėjimui, svorio palaikymui, liemens apimčiai, kūno sandarai, su nutukimu siejamiems širdies ir kraujagyslių bei metaboliniams parametrams ir pacientų pateikiamiems vertinimams buvo tiriama dvigubai koduotą, placebo kontroliuojamą nutukimo II ir III fazės 16-56 savaičių trukusių tyrimų metu (KMI ribos: 27-45 kg/m<sup>2</sup>), kur atsitiktinės atrankos būdu buvo skiriama naltreksono hidrochlorido (16-50 mg per parą) ir (arba) bupropiono hidrochlorido (300-400 mg per parą) arba placebo.

#### *Poveikis svorio mažėjimui ir svorio palaikymui*

Siekiant įvertinti naltreksono ir bupropiono derinio, derinamo su gyvenimo būdo pokyčiais, poveikį, buvo atlikti keturi daugiacentriai, dvigubai koduoti, placebo kontroliuojami nutukimą vertinantys III fazės tyrimai (NB-301, NB-302, NB-303 ir NB-304), kuriuose dalyvavo 4 536 tiriamieji, atsitiktinės atrankos būdu vartoję naltreksono ir bupropiono derinį arba placebo. Gydymas buvo pradėtas nuo dozės didinimo laikotarpio. Trijuose iš šių tyrimų (NB-301, NB-302 ir NB-304) pagrindinė vertinamoji baigtis buvo numatyta po 56 savaičių, 1 tyrime (NB-303) pagrindinė vertinamoji baigtis buvo numatyta 28 savaitę, bet tyrimas buvo tęsiamas 56 savaites. Tyrimų NB-301, NB-303 ir NB-304 metu tyrimų vietose buvo periodiškai pateikiamos instrukcijos, kaip sumažinti suvartojamų kalorijų kiekį ir padidinti fizinį aktyvumą, o tyrimo NB-302 metu buvo vykdoma intensyvi elgsenos keitimo programa, kurią sudarė 56 savaites vykusių 28 grupinio konsultavimo sesijos ir griežta dieta bei fizinio aktyvumo režimas. Tyrimo NB-304 metu buvo vertinami 2 tipo cukriniu diabetu sergantys ir tikslinės glikemijos – HbA1c <7 %

(53 mmol/mol) – negalintys pasiekti tiriamieji, gydomi geriamaisiais antidiabetiniais vaistinais preparatais arba tik dieta ir fiziniu aktyvumu. Atliekant tyrimą NB-303, 28 savaitę koduotu būdu buvo dar kartą atlikta atsitiktinė atranka ir pusei aktyvaus gydymo grupės tiriamųjų, kuriems gydymo poveikis nebuvo pakankamas, buvo paskirta didesnė naltreksono dozė (48 mg naltreksono hidrochlorido ir 360 mg bupropiono hidrochlorido derinio); pagrindinė vertinamoji baigtis, kaip tokia, buvo nustatyta 28 savaitę, palyginus svorio pokyčius vartojusiems 32 mg naltreksono hidrochlorido ir 360 mg bupropiono hidrochlorido derinio bei vartojusiems placebo.

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

Jungtiniais III fazės tyrimų duomenimis, vidutinis tiriamųjų amžius buvo 46 metai, 83% buvo moterys, 77% – baltieji, 18% – juodaodžiai ir 5% – kitų rasių atstovai. Tyrimo pradžioje vidutinis KMI buvo  $36 \text{ kg/m}^2$ , o vidutinė liemens apimtis – 110 cm. Dvi gretutinės pagrindinės vertinamosios baigtys buvo procentinis kūno svorio pokytis nuo tyrimo pradžios ir tiriamųjų dalis, pasiekusi  $\geq 5\%$  bendrą kūno svorio sumažėjimą. Kūno svorio vidutinio pokyčio duomenų santrauka rodo ketintos gydyti (angl. *Intent-to-Treat*, ITT) populiacijos duomenis (ši populiacija apibrėžiama kaip tiriamieji, kurie buvo suskirstyti atsitiktinės atrankos būdu ir kuriems buvo nustatytas kūno svoris tyrimo pradžioje ir bent vieną kartą jau pradėjus tyrimą, apibrėžtos gydymo fazės laikotarpiu), taikant paskutinio stebėjimo duomenų perkėlimo (angl. *last observation carried forward*, LOCF) analizę ir tyrimą užbaigusią tiriamųjų analizę.  $\geq 5\%$  arba  $\geq 10\%$  kūno svorio sumažėjimą pasiekusių tiriamųjų dalies duomenų santraukoje naudojama visų atsitiktinės atrankos būdu pasirinktų tiriamųjų pirminio stebėjimo duomenų perkėlimo (angl. *baseline observation carried forward*, BOCF) analizė. Bendras gydymo režimo laikymasis skirtinguose tyrimuose ir gydymo grupėse buvo panašus. Gydymo režimo laikymosi rodikliai integruotų III fazės klinikinių tyrimų metu buvo tokie: po 16 savaičių: 67 % NB palyginti su 74% placebo, po 26 savaičių: 63 % NB palyginti su 65 % placebo, po 52 savaičių: 55 % NB palyginti su 55 % placebo.

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

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

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

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

	56 savaitės duomenys						28 savaitės duomenys	
	NB-301		NB-302		NB-304		NB-303	
	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO
<b>Ketinta gydyti analizės grupė<sup>+</sup></b>								
N	538	536	565	196	321	166	943	474
Svoris tyrimo pradžioje (kg)	99,8	99,5	100,3	101,8	104,2	105,3	100,4	99,4
MK vidurkio (95% PI) % pokytis nuo tyrimo pradžios	-5,4* (-6,0, -4,8)	-1,3 (-1,9, -0,7)	-8,1* (-8,8, -7,4)	-4,9 (-6,1, -3,7)	-3,7* (-4,3, -3,1)	-1,7 (-2,5, -0,9)	-5,7* (-6,1, -5,3)	-1,9 (-2,4, -1,4)
<b>Tyrimą užbaigusiujų analizės grupė<sup>++</sup></b>								
N	296	290	301	106	175	100	619	319
Svoris tyrimo pradžioje (kg)	99,8	99,2	101,2	100,4	107,0	105,1	101,2	99,0
MK vidurkio (95% PI) % pokytis nuo tyrimo pradžios	-8,1 (-9,0, -7,2)	-1,8 (-2,7, -0,9)	-11,5 (-12,6, -10,4)	-7,3 (-9,0, -5,6)	-5,9 (-6,8, -5,0)	-2,2 (-3,4, -1,0)	-7,8 (-8,3, -7,3)	-2,4 (-3,0, -1,8)

PI – pasiklivimo intervalas; MK – mažiausi kvadratai.

95% pasiklivimo intervalas apskaičiuojamas kaip MK vidurkis  $\pm 1,96$  x standartinė paklaida

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

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

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

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

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

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

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

<sup>+</sup> Taikant pirminio stebėjimo duomenų perkėlimą (BOCF)

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

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

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

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

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

#### *Poveikis širdies ir kraujagyslių sistemai ir metabolizmo parametrms*

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

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

*Poveikis 2 tipo cukriniu diabetu sergančių nutukusių tiriamųjų glikemijos kontrolei*

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

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

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

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

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

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

### *Poveikis kūno sandarai*

Tiriamųjų pogrupyje kūno sandara buvo vertinama naudojant dvigubos energijos rentgeno absorbcimetriją (DEXA) (79 tiriamieji vartojo naltreksono ir bupropiono derinį, 45 tiriamieji – placebo) ir skenavimą, taikant daugiapjūvę kompiuterinę tomografiją (KT) (34 tiriamieji vartojo naltreksono ir bupropiono derinį, 24 tiriamieji – placebo). DEXA vertinimas parodė, kad gydymas naltreksono ir bupropiono deriniu yra susijęs su didesniu viso kūno riebalų ir vidurių riebalinio audinio sumažėjimu nuo tyrimo pradžios, negu placebo vartojimas. Kaip ir tikėtasi, naltreksono ir bupropiono deriniu gydytų tiriamųjų liesos kūno masės procentinė dalis nuo tyrimo pradžios vidutiniškai padidėjo labiau, negu placebo gavusių pacientų. Šie rezultatai leidžia manyti, kad didžiausią netekto svorio dalį reikėtų sieti su riebalinio audinio sumažėjimu, įskaitant vidurių riebalinį audinį.

### Vaikų populiacija

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

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

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

### *Absorbicija*

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

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

### *Maisto poveikis*

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

### *Pasiskirstymas*

Naltreksono ir bupropiono, pavartotų per burną naltreksono ir bupropiono derinio pavidalu, vidutinis pasiskirstymo tūris nusistovėjęs pusiausvyrinei apykaitai,  $V_{ss}/F$ , atitinkamai buvo 5697 litrai ir 880 litrų. Naltreksono ir bupropiono junginiais prie kraujo plazmos baltymų nėra ekstensyvus (atitinkamai 21 % ir 84 %), o tai rodo mažą vaistų sąveikas dėl išstūmimo iš prisijungimo vietų galimybę.

### *Biotransformacija ir eliminacija*

Sveikiems tiriamiesiems vieną kartą per burną pavartojus naltreksono derinio su bupropionu tablečių,

vidutinis naltreksono pusinės eliminacijos laikas ( $T_{1/2}$ ) buvo maždaug 5 valandos, bupropiono – 21 valanda.

### Naltreksonas

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

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

### Bupropionas

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

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

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

### Kaupimasis

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

### Ypatingos populiacijos

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

*Senyvo amžiaus žmonės.* Senyvo amžiaus žmonėms naltreksono ir bupropiono derinio farmakokinetika nėra įvertinta. Kadangi naltreksono ir bupropiono metaboliniai produktai išskiriami su šlapimu ir labiau tikėtina, kad senyvų žmonių inkstų funkcija gali būti susilpnėjusi, jiems reikia rūpestingai parinkti dozę ir gali būti naudinga stebėti inkstų funkciją. Naltreksono ir bupropiono derinys nerekomenduojamas vyresniems kaip 75 metų pacientams.

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

*Sutrikusi kepenų funkcija.* Su pacientais, kurių kepenų funkcija sutrikusi, buvo atliktas vienos dozės naltreksono ir bupropiono farmakokinetikos tyrimas. Šio tyrimo rezultatai parodė, kad pacientų, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (*Child-Pugh* rodiklis 5–6 [A klasė]), organizme naltreksono koncentracija šiek tiek padidėjo, tačiau bupropiono ir daugumos kitų metabolitų koncentracijų vertės dažniausiai buvo panašios ir ne daugiau kaip du kartus viršijo vertes, susidariusias pacientų, kurių kepenų funkcija normali, organizme. Pacientų, kuriems yra vidutinio sunkumo (*Child-Pugh* rodiklis 7–9 [B klasė]) ir sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (*Child-Pugh* rodiklis 10 ar didesnis [C klasė]), organizme stebėta atitinkamai apie 6 ir apie 30 kartų išaugusi maksimali naltreksono koncentracija, o bupropiono koncentracija abejuose grupėse padidėjo apie 2 kartus. Pacientų, kuriems yra vidutinio sunkumo ir sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, organizme stebėta atitinkamai apie 2 ir apie 4 kartus didesnis bupropiono ploto po kreive rodmuo. Priklausomai nuo skirtingų kepenų funkcijos sutrikimų laipsnių nuoseklių naltreksono ar bupropiono metabolitų pokyčių nenustatyta. Pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, naltreksono ir bupropiono derinio vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių), o pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, šis derinys nerekomenduojamas (žr. 4.4 skyrių). Pacientams, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas, reikia mažinti didžiausią rekomenduojamą naltreksono ir bupropiono derinio dozę (žr. 4.2 skyrių).

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

### 5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Bupropiono ir naltreksono derinio poveikis gyvūnams neištirtas.

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

#### Toksinis poveikis reprodukcijai

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



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

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

#### Genotoksiškumas

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

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

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

#### Tabletės šerdis:

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

#### Tabletės plėvelė:

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

### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtinai.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

30 mėnesių.

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

#### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

PVC/PCTFE/PVC/aliuminio lizdinės plokštelės.

Pakuotės dydis: 28, 112 tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

#### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Specialių reikalavimų nėra.

### **7. REGISTRUOTOJAS**

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

### **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/14/988/001-002

### **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data: 2015 m. kovo 26 d.

Paskutinio atnaujinimo data: 2020 m. sausio 16 d.

### **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

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

## **II PRIEDAS**

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

## **A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

## **B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Receptinis vaistinis preparatas.

## **C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

### **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

## **D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

### **• Rizikos valdymo planas (RVP)**

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

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

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

### **• Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

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

Vaistinį preparatą išrašančiojo gydytojo vadove turi būti šios svarbiausios dalys:

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

- **Įpareigojimas vykdyti poregistracines užduotis**

Registruotojas per nustatytus terminus turi įvykdyti šias užduotis.

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

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **IŠORINĖ DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Mysimba 8 mg/90 mg pailginto atpalaidavimo tabletės  
naltreksono hidrochloridas / bupropiono hidrochloridas

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

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

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos skaitykite pakuotės lapelyje.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

112 pailginto atpalaidavimo tablečių  
28 pailginto atpalaidavimo tabletės

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

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

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30°C temperatūroje.



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

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

mysimba  
8 mg / 90 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

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

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Mysimba 8 mg/90 mg pailginto atpalaidavimo tabletės  
naltreksono hidrochloridas / bupropiono hidrochloridas

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Orexigen

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**

## Pakuotės lapelis: informacija pacientui

### Mysimba 8 mg/90 mg pailginto atpalaidavimo tabletės

naltreksono hidrochloridas / bupropiono hidrochloridas

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

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

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

#### **Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

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

#### **1. Kas yra Mysimba ir kam jis vartojamas**

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

Vyresnių kaip 18 metų suaugusių žmonių nutukimas apibūdinamas kaip būklė, kai kūno masės indeksas yra didesnis arba lygus 30, o vyresnių kaip 18 metų suaugusių žmonių antsvoris – kaip būklė, kai kūno masės indeksas yra didesnis arba lygus 27, bet mažesnis negu 30. Kūno masės indeksas yra apskaičiuojamas taip: išmatuotas kūno svoris (kg) padalinamas iš išmatuoto ūgio, pakelto kvadratu (m<sup>2</sup>).

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

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

#### **2. Kas žinotina prieš vartojant Mysimba**

##### **Mysimba vartoti draudžiama:**

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

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

### **Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Mysimba.

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

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

### **Priepuoliai (traukuliai)**

Nustatyta, kad iki 1 iš 1000 pacientų Mysimba sukelia priepuolius (traukulius) (taip pat žr. 4 skyrių).

Pasakykite savo gydytojui, prieš vartodami šį vaistą:

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

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

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

### **Pasitarkite su savo gydytoju, ypač jeigu:**

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

- Jums yra buvusi **manijs** (pakilumo arba pernelyg didelio susijaudinimo jausmas, lemiantis neįprastą elgesį).
- Jeigu vartojate vaistų nuo **depresijos**, šių vaistų vartojimas kartu su Mysimba gali sukelti serotonininio sindromą – pavojų gyvybei galinčią sukelti būklę (žr. šio skyriaus skiltį „Kiti vaistai ir Mysimba“ ir 4 skyrių).

### **Brugada sindromas**

- jeigu Jums yra diagnozuota liga, vadinama Brugada sindromu (tai yra retas paveldimas sindromas, dėl kurio sutrinka širdies plakimo ritmas) arba jeigu kam nors Jūsų giminėje buvo sustojusi širdis arba ištikusi staigi mirtis.

### **Senyviems žmonėms**

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

### **Vaikams ir paaugliams**

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

### **Kiti vaistai ir Mysimba**

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

### **Mysimba negalima vartoti kartu su:**

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

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

- vaistai, kurie gali, vartojami vieni arba kartu su naltreksono ir bupropiono deriniu, padidinti **priepuolių riziką**, pvz.:
  - vaistai nuo depresijos ir kitų psichikos sveikatos sutrikimų;
  - steroidai (išskyrus akių ir odos būklėms skirtus lašus, kremus arba losjonus arba inhaliatorius nuo kvėpavimo sutrikimų, pvz., astmos);
  - vaistai, vartojami maliarijos profilaktikai;
  - kvinolonai (antibiotikai, pvz., ciprofloksacinas, infekcijoms gydyti);
  - tramadolis (opiatų klasės skausmą malšinantis vaistas);
  - teofilinas (vartojamas astmai gydyti);
  - antihistamininiai vaistai (skirti gydyti šienligę, niežėjimą ir kitas alergines reakcijas), kurie sukelia mieguistumą (pvz., chlorfenaminas); vaistai, skirti cukraus koncentracijai kraujyje sumažinti (pvz., insulinas, sulfonilkarbamidai, pvz., gliburidas ar glibenklamidas, ir meglitinidai, pvz., nateglinidas ar repaglinidas);
  - užmigti padedantys vaistai (raminamieji, pvz., diazepamai);
- vaistai, skirti gydyti **depresiją** (pvz., amitriptilinas, dezipraminas, imipraminas, venlafaksinas, paroksetinas, fluoksetinas, citalopramas, escitalopramas) arba kitus psichikos sveikatos sutrikimus

(pvz., risperidonas, haloperidolis, tioridazinas). Mysimba gali sąveikauti su kai kuriais vaistais, vartojamais depresijai gydyti, ir galite patirti vadinamąjį serotonino sindromą. Simptomai gali būti psichinės būklės pokyčiai (pvz., susijaudinimas, haliucinacijos, koma) ir kitoks poveikis, toks kaip aukštesnė nei 38 °C kūno temperatūra, širdies susitraukimų dažnio padidėjimas, kraujospūdžio nepastovumas ir refleksų sustiprėjimas, raumenų rigidiškumas, koordinacijos stoka ir (arba) virškinimo trakto simptomai (pvz., pykinimas, vėmimas, viduriavimas) (žr. 4 skyrių);

- kai kurie vaistai nuo **padidėjusio kraujospūdžio** (beta adrenoblokatoriai, pvz., metoprololis, ir klonidinas, kuris yra centriniu būdu veikiantis vaistas nuo padidėjusio kraujospūdžio);
- kai kurie vaistai, vartojami **nereguliariam širdies ritmui gydyti** (pvz., propafenonas, flekainidas);
- kai kurie vaistai, vartojami gydant **vėžį** (pvz., ciklofosfamidas, ifosfamidas, tamoksifenas);
- kai kurie vaistai nuo **Parkinsono** ligos (pvz., levodopa, amantadinas ar orfenadrinas);
- tiklopidinas ar klopidoogrelis, daugiausia vartojami gydant **širdies ligą ar insultą**;
- vaistai, vartojami gydant **ŽIV infekciją ir AIDS**, pvz., efavirenzas ir ritonaviras;
- vaistai, vartojami gydant epilepsiją, pvz., valproatas, karbamazepinas, fenitoinas ar fenobarbitalis.

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

#### **Dėl Mysimba vartojimo kiti vaistai gali būti mažiau veiksmingi:**

- **Jei vartojate digoksiną širdies ligoms gydyti**

Jei tai tinka Jums, pasakykite gydytojui. Gydytojas gali nuspręsti pakoreguoti digoksino dozę.

#### **Mysimba vartojimas su alkoholiu**

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

#### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

Nėštumo arba žindymo laikotarpiu ir planuojant pastoti Mysimba vartoti negalima.

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

#### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Prieš vairuodami ir valdydami mechanizmus, pasiteiraukite gydytojo, nes Mysimba gali sukelti galvos svaigimo pojūtį ir mieguistumą, kuris gali pabloginti Jūsų gebėjimą susikaupti ir reaguoti.

Nevairuokite, nesinaudokite jokiais įrankiais bei mechanizmais ir neužsiimkite jokia pavojinga veikla, kol nežinote, kaip Jus veikia šis vaistinis preparatas.

Jeigu gydymo metu patiriate alpulį, raumenų silpnumą ar traukulius, nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų.

Jeigu abejojate, pasitarkite su gydytoju, kuris, atsižvelgdamas į Jūsų aplinkybes, gali nuspręsti nutraukti gydymą.

#### **Mysimba sudėtyje yra laktozės**

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

### **3. Kaip vartoti Mysimba**

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

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

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

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

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

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

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

#### **Ką daryti pavartojus per didelę Mysimba dozę?**

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

#### **Pamiršus pavartoti Mysimba**

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

#### **Nustojus vartoti Mysimba**

Jums gali reikėti vartoti Mysimba mažiausiai 16 savaitėms, kad būtų pasiektas visas poveikis. **Nenutraukite Mysimba vartojimo, prieš tai nepasitarę su gydytoju.**

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

## **4. Galimas šalutinis poveikis**

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

#### **Sunkus šalutinis poveikis**

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

##### **- Mintys apie savižudybę ir depresija**

Tokio šalutinio poveikio kaip bandymai nusižudyti, savižudiškas elgesys, mintys apie savižudybę ir depresija dažnis nežinomas ir negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis apie Mysimba vartojančius žmones.

Gauta pranešimų apie depresiją, mintis apie savižudybę ir bandymus nusižudyti gydantis Mysimba. Jeigu Jums kyla minčių apie pakenkimą sau ar kitų neraminančių minčių, arba patiriate depresiją ir pastebite, kad savijauta blogėja arba atsiranda naujų simptomų, **nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba ligoninę.**

##### **- Priepuoliai (traukuliai):**

Retas – gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1000 Mysimba vartojančių asmenų, kuriems yra priepuolių rizika.

Priepuolio simptomai yra traukuliai ir paprastai sąmonės netekimas. Žmogus, kuriam buvo pasireiškęs priepuolis, vėliau gali būti sumišęs ir neprisiminti, kas atsitiko. Priepuoliai labiau tikėtini, jei vartojate



per daug vaisto, jei vartojate kai kurių kitų vaistų arba jeigu Jums yra didesnė negu įprasta priepuolių rizika (žr. 2 skyrių).

- **Daugiaformė eritema ir Stivenso-Džonsono (Stevens-Johnson) sindromas**  
Dažnis nežinomas – dažnis negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis apie Mysimba vartojančius žmones.  
Daugiaformė eritema yra sunki odos liga, galinti paveikti burną ir kitas kūno dalis, kurios išberiamos raudonomis dažnai niežtinčiomis dėmelėmis, pradedant nuo galūnių. Stivenso-Džonsono (Stevens-Johnson) sindromas – tai reta odos liga, pasižyminti smarkiu bėrimu pūslelėmis ir kraujavimu iš lūpų, akių, burnos, nosies ir lytinių organų.
- **Rabdomiolizė**  
Dažnis nežinomas – negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis apie Mysimba vartojančius žmones.  
Rabdomiolizė – tai nenormalus raumenų audinio irimas, galintis sukelti inkstų sutrikimų. Simptomai yra sunkūs raumenų spazmai, raumenų skausmas ir jų silpnumas.
- **Vilkligės odos išbėrimas arba vilkligės simptomų pasunkėjimas**  
Dažnis nežinomas – negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis apie Mysimba vartojančius žmones.  
Vilkligė – tai imuninės sistemos sutrikimas, veikiantis odos ir kitų organų būklę. Jei vartojant Mysimba paūmėja vilkligė, išberia odą arba atsiranda žaizdų (ypač vietose, kurias veikia saulės spinduliai), iškart kreipkitės į savo gydytoją, kadangi gali reikėti nutraukti gydymą.
- **Serotonino sindromas**, kuris gali pasireikšti kaip psichinės būklės pokyčiai (pvz., susijaudinimas, haliucinacijos, koma) ir kitoks poveikis, toks kaip aukštesnė nei 38 °C temperatūra, širdies susitraukimų dažnio padidėjimas, kraujospūdžio nepastovumas ir refleksų sustiprėjimas, raumenų standumas, koordinacijos stoka ir (arba) virškinimo trakto simptomai (pvz., pykinimas, vėmimas, viduriavimas), kai Mysimba vartojamas kartu antidepresantais (tokiais kaip paroksetinas, citalopramas, escitalopramas, fluoksetinas ir venlafaksinas (žr. 2 skyrių).  
Dažnis nežinomas – dažnis negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis apie Mysimba vartojančius žmones.

#### **Kitas šalutinis poveikis gali būti:**

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

- šleikštulys (pykinimas), vėmimas;
- vidurių užkietėjimas;
- galvos skausmas.

**Dažnas** šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- nerimas;
- galvos svaigimas, svaigimo pojūtis arba galvos sukimasis (*vertigo*);
- drebėjimo pojūtis (tremoras);
- negalėjimas užmigti (pasirūpinkite, kad Mysimba nevirtotumėte prieš miegą);
- maisto skonio pokyčiai (disgeuzija), burnos džiūvimas;
- sunkumas susikaupti;
- nuovargio pojūtis (nuovargis), mieguistumas arba energijos stoka (letargija);
- spengimas ausyse (tinitas);
- dažnas arba neritmiškas širdies plakimas;
- karščio pylimas;
- padidėjęs kraujospūdis (kartais smarkiai);
- viršutinės pilvo dalies skausmas;
- pilvo skausmas;
- pernelyg gausus prakaitavimas (hiperhidrozė);
- bėrimas, niežėjimas;
- plikimas (alopecija);
- dirglumas;
- dirglumo pojūtis.

**Nedažnas** šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- dilgėlinė (urtikarija);
- padidėjęs jautrumas;
- nenormalūs sapnai;
- nervingumo pojūtis, atotrūkio nuo realybės pojūtis, įtampa, sujaudinimas, nuotaikos svyravimai;
- galvos arba galūnės drebėjimas, kuris sustiprėja stengiantis atlikti konkrečią funkciją (intencinis tremoras);
- pusiausvyros sutrikimas;
- atminties netekimas (amnezija);
- plaštakų arba pėdų dilgčiojimas arba tirpulus;
- jūros liga;
- raugėjimas;
- diskomforto pojūtis pilve;
- nevirškinimas;
- tulžies pūslės uždegimas (cholecistitas);
- padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje (rodanti inkstų funkcijos susilpnėjimą);
- padidėję kepenų fermentų aktyvumas ir bilirubino koncentracija, kepenų sutrikimai;
- sunkumas pasiekti ir išlaikyti erekciją;
- nenormalios būsenos pojūtis, silpnumas (astenija);
- troškulys, karščio pojūtis;
- krūtinės skausmas;
- padidėjęs apetitas, svorio padidėjimas.

**Retas** šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų):

- sumažėjęs tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių kiekis (sumažėjęs limfocitų skaičius);
- sumažėjęs hematokritas (rodantis sumažėjusį raudonųjų kraujo ląstelių kiekį);
- akių vokų, veido, liežuvio arba gerklės tinimas, dėl kurio gali būti labai sunku kvėpuoti (angioneurozinė edema);
- pernelyg intensyvus organizmo vandens netekimas (dehidratacija);
- haliucinacijos;
- alpimas, jausmas, kad tuoj apalpsite (presinkopė), sąmonės netekimas;
- traukuliai;
- šviežio kraujo pratekėjimas per išangę – paprastai tai vyksta tuštinantis arba kraujas matomas išmatose (hematochezija);
- organo arba organą supančio audinio išsikišimas per ertmės, kurioje normaliai jis visas turėtų būti, sienelę (išvarža);
- dantų skausmas;
- dantų ėduonis, kiaurymės;
- skausmas apatinėje pilvo dalyje;
- kepenų pažeidimas dėl vaistų toksinio poveikio;
- žandikaulio skausmas;
- sutrikimas, kuriam būdingas nenumaldomas, skubus noras šlapintis (šlapimo nesulaikymas);
- nereguliarus mėnesinių ciklas, kraujavimas iš makšties, moters išorinių lyties organų ir makšties sausumas;
- galūnių (rankų, kojų) šalimas.

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

- kaklo, pažastų ir kirkšnių limfmazgių padidėjimas (limfadenopatija);
- nuotaikos sutrikimai;
- neprotingos idėjos (kliesesiai);
- psichozę;
- ūmas ir jėgas atimančio nerimo jausmas (panikos priepuolis);
- lytinio potraukio netekimas;
- priešiškumo jausmas;
- didelis įtarumas (paranoja);

- agresija;
- dėmesio sutrikimai;
- košmarai;
- sumišimas, nesiorientavimas;
- atminties suprastėjimas;
- nerimastingumas;
- raumenų sąstingis, nevaldomi judesiai, ėjimo ir koordinacijos sutrikimai;
- neryškus regėjimas, akių skausmas, akių sudirginimas, akių patinimas, pavandenijusios akys, padidėjęs jautrumas šviesai (fotofobija);
- ausų skausmas, nemalonus pojūtis ausyse;
- sunkumas kvėpuoti;
- nemalonus pojūtis nosyje, užsikimšimas, sloga, čiaudulys, sinusų sutrikimas;
- perštinti gerklė, balso sutrikimas, kosulys, žiovilys;
- hemorojus, opos;
- viduriavimas;
- vėjavimas (dujų kaupimasis);
- hepatitas;
- spuogai;
- kirkšnies skausmas;
- raumenų skausmas;
- sąnarių skausmas;
- nenormaliai dažnas šlapinimasis, skausmingas šlapinimasis;
- šaltkrėtis;
- padidėjęs energingumas.

#### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

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

#### **5. Kaip laikyti Mysimba**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30°C temperatūroje.

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

#### **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

##### **Mysimba sudėtis**

- **Veikliosios medžiagos yra** naltreksono hidrochloridas ir bupropiono hidrochloridas. Kiekvienoje tabletėje yra 8 miligramai naltreksono hidrochlorido, atitinkančio 7,2 miligramus naltreksono, ir 90 miligramų bupropiono hidrochlorido, atitinkančio 78 miligramus bupropiono.
- **Kitos sudėtinės dalys (pagalbinės medžiagos) yra:**  
**Tabletės šerdis:** mikrokristalinė celiuliozė, hidroksipropilceliuliozė, bevandenė laktozė, laktozė monohidratas (žr. 2 skyrių, „Mysimba sudėtyje yra laktozės“), cisteino hidrochloridas, A tipo krospovidonas, magnio stearatas, hipromeliozė, dinatrio edetatas, koloidinis silicio dioksidas ir

indigokarminas (E132). **Tabletės plėvelė:** polivinilo alkoholis, titano dioksidas (E171), makrogolis (3350), talkas ir indigokarminas (E132).

### **Mysimba išvaizda ir kiekis pakuotėje**

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

### **Registruotojas**

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

### **Gamintojas**

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

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

#### **Belgique/België/Belgien**

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

#### **България**

PharmaSwiss EOOD  
Тел.: 00 800 21 00 173

#### **Česká republika**

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

#### **Danmark**

Navamedic AB  
Tel. 8025-3432

#### **Deutschland**

Orexigen Therapeutics Ireland Limited  
Tel. +44 1223771222

#### **Eesti**

B-LINK PHARMA UAB  
Tel: +37062010036

#### **Ελλάδα**

WIN MEDICA S.A.  
Τηλ: +30 210 7488 821

#### **España**

Orexigen Therapeutics Ireland Limited  
Tel. +44 1223771222

#### **France**

Orexigen Therapeutics Ireland Limited  
Tel. 0800-917765

#### **Hrvatska**

Orexigen Therapeutics Ireland Limited  
Tel. +44 1223771222

#### **Lietuva**

B-LINK PHARMA UAB  
Tel: +37062010036

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Magyarország**

Bausch Health Magyarország Kft.  
Tel: 06 8 010 9471

#### **Malta**

Orexigen Therapeutics Ireland Limited  
Tel. +44 1223771222

#### **Nederland**

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

#### **Norge**

Navamedic AB  
Tel. 800-69-888

#### **Österreich**

Kwizda Pharma GmbH  
Tel. 0800-298-403

#### **Polska**

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

#### **Portugal**

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

#### **România**

Orexigen Therapeutics Ireland Limited  
Tel. +44 1223771222

**Ireland**

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

**Ísland**

Navamedic AB  
Tel. +45 89871665

**Italia**

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

**Κύπρος**

C.G.Papaloisou Ltd  
Tel: +357 2249 0305

**Latvija**

B-LINK PHARMA UAB  
Tel: +37062010036

**Liechtenstein**

Orexigen Therapeutics Ireland Limited  
Tel. +49 89121409178

**Slovenija**

Orexigen Therapeutics Ireland Limited  
Tel. +44 1223771222

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Navamedic AB  
Puh. 0800-912-717

**Sverige**

Navamedic AB  
Tel. 0200-336-733

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Orexigen Therapeutics Ireland Limited  
Tel. 0800-051-6402

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

**Kiti informacijos šaltiniai**

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

#### **IV priedas**

**Mokslinės išvados ir registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygų keitimo pagrindas**

## **Mokslinės išvados**

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (*CHMP*), atsižvelgdamas į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (*PRAC*) naltreksono / bupropiono periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarė toliau išdėstytas mokslines išvadas:

Atsižvelgdamas į iš klinikinių tyrimų ir pavienių pranešimų turimus duomenis apie panikos priepuolius *PRAC* mano, kad naltreksono / bupropiono ir panikos priepuolių priežastinis ryšys yra bent pagrįstai tikėtinas.

*PRAC* padarė išvadą, kad informacija apie vaistinius preparatus, kurių sudėtyje yra naltreksono / bupropiono, turėtų būti atitinkamai pataisyta.

*CHMP* pritaria *PRAC* mokslinėms išvadoms.

## **Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas**

*CHMP*, remdamasis mokslinėmis išvadomis dėl naltreksono / bupropiono, laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra naltreksono / bupropiono, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

*CHMP* rekomenduoja pakeisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas.