ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

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

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Mysimba 8 mg/90 mg таблетки с удължено освобождаване

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Помощни вещества с известно действие:
Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 73,2 mg лактоза (вж. точка 4.4).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка с удължено освобождаване

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

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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

- ≥30 kg/m^2 (затлъстяване), или
- ≥27 kg/m^2 до <30 kg/m^2 (наднормено тегло) при наличие на едно или повече свързани с теглото съпровождащи заболявания (напр. диабет тип 2, дислипидемия или контролирана хипертония).

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

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

- Седмица 1: Една таблетка сутрин
- Седмица 2: Една таблетка сутрин и една таблетка вечер
- Седмица 3: Две таблетки сутрин и една таблетка вечер
- Седмица 4 и след това: Две таблетки сутрин и две таблетки вечер

Максималната препоръчителна дневна доза Mysimba е по две таблетки, приемани два пъти дневно за обща доза 32 mg налтрексонов хидрохлорид и 360 mg бупропионов хидрохлорид.
Необходимостта от продължително лечение трябва да се оцени след 16 седмици (вж. точка 4.1) и след това да се оценява отново ежегодно. Сърдечносъдовите рискове от Mysimba, когато се прилага за повече от една година, не са напълно определени. Лечението с Mysimba трябва да се прекрати след една година, ако пациентите не са поддържали загуба на поне 5% от първоначалното си телесно тегло (вж. точка 4.1). Годишната оценка трябва да се извършва от медицинския специалист след обсъждане с пациента, когато се обмисля продължаване на лечението, за да се гарантира, че няма неблагоприятна промяна в сърдечносъдовия риск (вж. точка 4.4) и поддържане на загубата на тегло, както е определено в този раздел.

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

Специални популации

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

Пациенти с бъбречно увреждане
Налтрексон/бупропион е противопоказан при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.3). При пациенти с умерена или тежка степен на бъбречно увреждане максималната препоръчителна дневна доза налтрексон/бупропион е две таблетки (една таблетка сутрин и една таблетка вечер) (вж. точки 4.4, 4.8 и 5.2). Препоръчва се пациентите с умерена или тежка степен на бъбречно увреждане да започнат лечение с по една таблетка сутрин през първата седмица от лечението и да увеличат до една таблетка сутрин и една таблетка вечер от седмица 2 нататък. Намаление на дозата не се изисква при пациенти с лека степен на бъбречно увреждане. При индивиди, които са с повишен риск от бъбречно увреждане, и особено при пациенти с диабет или в старческа възраст, скоростта на гломерулна филтрация (eGFR) трябва да се изчислява и оценява преди започване на лечение с налтрексон/бупропион.

Пациенти с чернодробно увреждане
Налтрексон/бупропион е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.3). Налтрексон/бупропион не се препоръчва при пациенти с умерено чернодробно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2). При пациентите с леко чернодробно увреждане максималната препоръчителна дневна доза налтрексон/бупропион е две таблетки (една таблетка сутрин и една таблетка вечер) (вж. точки 4.4 и 5.2). Препоръчва се пациентите с леко чернодробно увреждане да започнат лечение с по една таблетка сутрин през първата седмица от лечението и да увеличат до една таблетка сутрин и една таблетка вечер от седмица 2 нататък. Степента на чернодробното увреждане трябва да се оценява с помощта на критериите на Child-Pugh.

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

Начин на приложение

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

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното(ите) вещество(а) или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Пациенти с неконтролирана хипертония (вж. точка 4.4)
- Пациенти в гърчово състояние или с анамнеза за гърчове (вж. точка 4.4)
- Пациенти с доказан тумор на централната нервна система
- Пациенти в остра алкохолна или бензодиазепинова абстиненция
- Пациенти с анамнеза за биполярно разстройство
- Пациенти на съпътстващо лечение с продукт, съдържащ бупропион или налтрексон
- Пациенти с текуща или предходна диагноза булимия или нервна анорексия
- Пациенти със зависимост от опиоиди, включително опиоид-съдържащи лекарства, пациенти на опиоидни агонисти, използвани при опиоидна зависимост (напр. метадон, бупренорфин), или пациенти с остра опиоидна абстиненция (вж. точки 4.4 и 4.5)
- Пациенти на съпътстващо лечение с моноаминооксидазни инхибитори (МАО инхибитори). Трябва да минат най-малко 14 дни между спирането на МАО инхибитори и започването на лечение с налтрексон/бупропион (вж. точка 4.5)
- Пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.2 и 5.2)
- Пациенти с терминална бъбречна недостатъчност (вж. точки 4.2 и 5.2)

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

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

Самоубийство и суицидно поведение

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

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

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

Гърчове

Бупропион е свързан с дозозависим риск от гърчове, като при бупропион със забавено освобождаване (SR) 300 mg е установена честота на гърчовете 0,1%. Плазмените концентрации

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

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

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

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

Пациенти, получаващи опиоиди

Пациентите трябва да бъдат предупредени да избягват съпътстващата употреба на опиоиди по време на лечение с налтрексон/бупропион (вж. точки 4.3 и 4.5).

Налтрексон/бупропион не трябва да се прилага при пациенти, зависими понастоящем от опиоиди, включително опиоид-съдържащо лекарство или пациенти на опиоидни агонисти, използвани при опиоидна зависимост (напр. метадон, бупренорфин) или при пациенти с остра опиоидна абстиненция (вж. точки 4.3 и 4.5).

Налтрексон/бупропион може да се използва внимателно след спиране на употребата на опиоиди за най-малко 7 до 10 дни, за да се предотврати отключване на симптоми на абстиненция. Когато има съмнения за употреба на опиоиди, трябва да се направи тест за проверка за остатъчни количества от опиоидното лекарство, преди да се започне лечението с налтрексон/бупропион. Ако се налага лечение с опиоид след началото на лечението, лечението с налтрексон/бупропион трябва да се спре. След съпътстващо приложение на налтрексон/бупропион и опиоиди са наблюдавани сериозни животозастрашаващи реакции, като гърч и серотонинов синдром. Съобщава се е и за недостатъчен ефект от интра-/постоперативна аналгезия с опиоиди по време на лечение с налтрексон/бупропион.

При пациенти на интермитентно лечение с опиоиди (напр. във връзка с хирургична процедура), лечението с налтрексон/бупропион трябва да се спре за период от минимум 3 дни и дозата на опиоидите не трябва да се повишава над стандартната доза. По време на клиничните проучвания с налтрексон/бупропион едновременната употреба на опиоиди или подобни на опиоиди лекарствени продукти, включително аналгетици или антитусивни лекарства, е била изключена. Приблизително 12% от участниците обаче са приемали едновременно опиоиди или подобни на опиоиди лекарствени продукти при включването в клиничните проучвания на налтрексон/бупропион, като повечето от тях са продължили изпитваното лечение без да прекъсват приложението на налтрексон/бупропион и без нежелани последствия.

Индуцираната от налтрексон/бупропион блокада на опиоидните рецептори не трябва да се компенсира чрез приложение на големи количества екзогенни опиоиди, тъй като това може да доведе до летално предозиране или животозастрашаваща опиоидна интоксикация (напр. респираторен арест, циркулаторен колапс).

След прекратяване на лечението с налтрексон/бупроприон пациентите може да са по-чувствителни към опиоиди поради намалена толерантност, поради което може да са необходими по-ниски дози.

Алергични реакции

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

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

Тежки кожни нежелани реакции (Severe cutaneous adverse reactions, SCARs)

Във връзка с лечението с налтрексон/бупропион се съобщава за тежки кожни нежелани реакции (SCARs), като синдром на Стивънс-Джонсън (Stevens-Johnson syndrome, SJS) и остра генерализирана екзантематозна пустулоза (acute generalised exanthematous pustulosis, AGEP), които могат да бъдат животозастрашаващи или с летален изход..
Пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите и да бъдат внимателно наблюдавани за кожни реакции. Ако се появят признаци и симптоми, показателни за тези реакции, приемът на налтрексон/бупропион трябва незабавно да се прекрати и да се обмисли алтернативно лечение (ако е подходящо). Ако пациентът е развил сериозна реакция като SJS или AGEP при употребата на налтрексон/бупропион, лечението никога не трябва да се започва отново при този пациент.

Повишаване на кръвното налягане

Ранно, преходно средно повишение спрямо изходно ниво на систоличното и диастоличното налягане с до 1 mm Hg се наблюдава в клинични изпитвания Фаза 3 с налтрексон/бупропион. В изпитване за изходи по отношение на сърдечносъдовата система (CVOT) при пациенти с повишен риск от сърдечносъдово събитие, са наблюдавани също средни повишения спрямо изходното ниво на систоличното и диастолично кръвно налягане около 1 mmHg в сравнение с плацебо. В клиничната практика с други продукти, съдържащи бупропион, има съобщения за хипертония, в някои случаи тежка и налагаща спешно лечение. Освен това има съобщения за

постмаркетингови случаи на хипертонична криза по време на началната фаза на титриране с налтрексон/бупропион.

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

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

Сърдечносъдова болест

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

Синдром на Brugada
Бупропион може да демаскира синдром на Brugada, рядко наследствено заболяване на сърдечните натриеви канали с характерни промени в ЕКГ (десен бедрен блок и елевация на ST-сегмента в десните прекордиални отвеждания), което може да доведе до сърдечен арест или внезапна смърт. Препоръчва се повишено внимание при пациенти със синдром на Brugada или с фамилна анамнеза за сърдечен арест или внезапна смърт.

Хепатотоксичност

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

Пациенти в старческа възраст

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

Бъбречно увреждане

Налтрексон/бупропион не е цялостно оценен при пациенти с бъбречна недостатъчност. Налтрексон/бупропион е противопоказан при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност. При пациенти с умерена или тежка степен на бъбречно увреждане максималната препоръчителна дневна доза налтрексон/бупропион трябва да бъде намалена, тъй като при тези пациенти може да има по-високи лекарствени концентрации, което може да доведе до увеличаване на нежеланите лекарствени реакции (вж. точки 4.2, 4.8 и 5.2). За лица с повишен

риск за бъбречно увреждане, особено такива с диабет или в старческа възраст, преди започване на лечението с налтрексон/бупропион трябва да се извърши оценка на скоростта на гломерулна филтрация (eGFR).

Чернодробно увреждане

Налтрексон/бупропион не е цялостно оценен при пациенти с чернодробно увреждане. Налтрексон/бупропион е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане и не се препоръчва при пациенти с умерено чернодробно увреждане (вж. точки 4.2, 4.3 и 5.2). При пациентите с леко чернодробно увреждане, максималната препоръчителна дневна доза налтрексон/бупропион трябва да се намали, тъй като при тези пациенти може да има по-високи концентрации на лекарството, което би могло да доведе до увеличаване на нежеланите лекарствени реакции (вж. точки 4.2 и 5.2).

Серотонинов синдром

Има постмаркетингови съобщения за серотонинов синдром, потенциално животозастрашаващо състояние, при едновременно приложение на налтрексон/бупропион със серотонинергично средство, като например селективни инхибитори на реъптейка на серотонин (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, SSRI), инхибитори на реъптейка на серотонин и норепинефрин (Serotonin Norepinephrine Re-uptake Inhibitors, SNRI) и опиоиди (напр. трамадол, метадон) (вж. точки 4.5 и 4.8). Ако съпътстващото лечение с други серотонинергични средства е клинично обосновано, препоръчва се пациентът да бъде наблюдаван внимателно, особено в началото на лечението и при увеличаване на дозата.
Симптомите на серотонинов синдром може да включват промени в психичния статус (напр. възбуда, халюцинации, кома), нестабилност на вегетативната нервна система (напр. тахикардия, нестабилно кръвно налягане, хипертермия), невромускулни нарушения (напр. хиперрефлексия, некоординираност, скованост) и/или стомашно-чревни симптоми (напр. гадене, повръщане, диария). При съмнение за серотонинов синдром, трябва да се обмисли преустановяване на терапията.

Невропсихични симптоми и маниен епизод

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

Има съобщения за панически атаки при лечение с налтрексон/бупропион, особено при пациенти с анамнеза за психични разстройства. Случаите са възникнали главно по време на началната фаза на титриране и след промяна на дозата. Налтрексон/бупропион трябва да се използва внимателно при пациенти с анамнеза за психични разстройства.

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

Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Употребата на налтрексон/бупропион се свързва със сънливост и епизоди на загуба на съзнание, понякога причинени от гърч. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да внимават при шофиране или при работа с машини по време на лечение с налтрексон/бупропион, особено в началото на лечението или по време на фазата на титриране. Пациентите, които получават замаяност сънливост, загуба на съзнание или гърчове, трябва да бъдат посъветвани да избягват шофиране или работа с машини, докато тези нежелани реакции не отзвучат. Като

алтернатива може да се обмисли спиране на лечението (вж. точки 4.7 и 4.8).

Лактоза

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

Обучителни материали

Всички лекари, които възнамеряват да предписват Mysimba, трябва да се уверят, че са получили и са запознати с обучителния материал за лекари. Лекарите трябва да обяснят и обсъдят с пациента ползите и рисковете от терапията с Mysimba, както е предвидено в КХП и ръководството за предписване (Контролен лист за предписване за лекари).

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да носят винаги със себе си картата на пациента, която се предоставя с всяка опаковка Mysimba.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Моноаминооксидазни инхибитори (МАО инхибитори)

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

Опиоиди

Налтрексон/бупропион е противопоказан при пациенти, зависими от опиоиди, включително опиоид-съдържащо лекарство, пациенти на опиоидни агонисти, използвани при опиоидна зависимост (напр. метадон, бупренорфин), или пациенти с остра опиоидна абстиненция (вж. точки 4.3 и 4.4). Поради антагонистичния ефект на налтрексон върху опиоидния рецептор, при пациентите, които приемат налтрексон/бупропион, може да не се наблюдава пълен ефект от лечение със съдържащи опиоиди лекарствени продукти, като лекарства против кашлица и простуда, антидиарийни препарати и опиоидни аналгетици.

Лекарства, метаболизирани чрез цитохром P450 (CYP) ензими

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

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

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

халоперидол, рисперидон и тиоридазин), бета блокери (напр. метопролол) и антиаритмични средства клас Ic (напр. пропафенон и флекаинид), трябва да става внимателно и да се започва с доза в долния край на дозовия диапазон на едновременно прилагания лекарствен продукт.
Макар че циталопрам не се метаболизира основно чрез CYP2D6, в едно проучване бупропион повишава C_{max} и AUC на циталопрам съответно с 30% и 40%.

Има постмаркетингови съобщения за серотонинов синдром, потенциално животозастрашаващо състояние, при едновременно приложение на налтрексон/бупропион със серотонинергично средство, като например селективни инхибитори на реъптейка на серотонин (SSRI), инхибитори на реъптейка на серотонин и норепинефрин (SNRI) и опиоиди (напр. трамадол, метадон) (вж. точки 4.4 и 4.8).

Лекарства, при които се налага метаболитно активиране чрез CYP2D6, за да бъдат ефективни (напр. тамоксифен), може да бъдат с намалена ефикасност при едновременното им прилагане с инхибитори на CYP2D6 като бупропион. Ако налтрексон/бупропион се добави към схема на лечение на пациент, който вече получава лекарство, метаболизиращо се чрез CYP2D6, трябва да се има предвид необходимостта от понижаване на дозата на първоначалния лекарствен продукт, особено за съпътстващи лекарствени продукти с тесен терапевтичен индекс. Когато е възможно трябва да се прилага терапевтичен лекарствен мониторинг за лекарствени продукти с тесен терапевтичен индекс, като трициклични антидепресанти.

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

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

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

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

Други взаимодействия

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

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

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

Налтерксон/бупропион е противопоказан при пациенти, които получават съпътстващо лечение с моноаминооксидазни инхибитори, бупропион или налтрексон, пациенти с остра алкохолна, опиоидна или бензодиазепинова абстиненция, пациенти със зависимост от опиоиди (вж. точка 4.3).

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

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

Едновременното приложение на налтрексон/бупропион с дигоксин може да намали плазмените нива на дигоксин. Проследявайте плазмените нива на дигоксин при пациенти, лекувани съпътстващо с налтрексон/бупропион и дигоксин. Клиницистите трябва да знаят, че нивата на дигоксин може да се повишат при прекратяване на налтрексон/бупропион и пациентът трябва да се проследява за възможна дигоксинова токсичност.

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

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

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

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

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

Кърмене

Налтрексон/бупропион и техните метаболити се екскретират в кърмата.

Тъй като има ограничена информация за системната експозиция на налтрексон и бупропион при кърмачета/новородени на естествено хранене, риск за новородените/кърмачетата не може да бъде изключен. Налтрексон/бупропион не трябва да се използва в периода на кърмене.

Фертилитет

Липсват данни за фертилитета от комбинираната употреба на налтрексон и бупропион. Не е наблюдаван ефект върху фертилитета при проучвания за репродуктивна токсичност с бупропион. Прилаган перорално при плъхове, налтрексон причинява значително повишение на честотата на псевдобременност и понижение на честотата на бременност при доза, приблизително 30 пъти дозата на налтрексон в комбинацията налтрексон/бупропион. Значението на тези наблюдения за фертилитета при хора не е известно (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Налтрексон/бупропион повлиява способността за шофиране и работа с машини. При шофиране или работа с машини трябва да се има предвид, че по време на лечението може да се появи замаяност, сънливост, загуба на съзнание и гърчове.

Пациентите трябва да бъдат предупредени относно шофирането или работата с опасни машини, в случай че налтрексон/бупропион повлиява върху способността им да участват в такива дейности (вж. точки 4.4 и 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

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

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Профилът на безопасността на налтрексон/бупропион (NB), обобщен в Таблица 1 по-долу, е на базата на клинични проучвания с комбинация с фиксирани дози (нежелани лекарствени реакции с честота най-малко 0,1% и два пъти повече от тази при плацебо) и/или източници на постмаркетингови данни. Списъкът с термини в Таблица 2 предоставя информация за нежеланите реакции на отделните компоненти налтрексон (N) и бупропион (B), идентифицирани в съответните им одобрени КХП за различни показания.

Честотата на нежеланите лекарствени реакции е класифицирана по следния начин: много чести (≥1/10), чести (≥1/100 до <1/10), нечести (≥1/1000 до <1/100); редки (≥1/10 000 до <1/1 000); много редки (<1/10 000); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 1. Нежелани лекарствени реакции, съобщени при пациенти, получавали налтрексон/бупропион като комбинация с фиксирани дози

Системо-органен клас	**Честота**	**Нежелани лекарствени реакции**
Нарушения на кръвта и лимфната система	Редки	Понижен хематокрит Намален брой лимфоцити
	С неизвестна честота	Лимфаденопатия
Нарушения на имунната система	Нечести	Свръхчувствителност Уртикария
	Редки	Ангиоедем
Нарушения на метаболизма и храненето	Редки	Дехидратация
Психични нарушения	Чести	Тревожност Безсъние
	Нечести	Ярки сънища Ажитация Промени в настроението Нервност Напрежение Дисоциация (бягство от реалността)
	Редки	Халюцинации
	С неизвестна честота	Паническа атака
	С неизвестна честота	Афективни разстройства Агресия Състояние на обърканост Делюзии Депресия Дезориентация Нарушено внимание Враждебност Загуба на либидо Кошмари Параноя Психотично разстройство Суицидна идеация* Опит за самоубийство Суицидно поведение
Нарушения на нервната система	Много чести	Главоболие
	Чести	Замаяност Тремор Дизгеузия Летаргия Сънливост
	Нечести	Интенционен тремор Нарушено равновесие Амнезия
	Редки	Загуба на съзнание Парестезия Пресинкоп Гърч** Синкоп
	С неизвестна честота	Дистония Нарушение на паметта Паркинсонизъм Безпокойство Серотонинов синдром****

Системо-органен клас	**Честота**	**Нежелани лекарствени реакции**
Нарушения на очите	С неизвестна честота	Дразнене на окото Очна болка или астенопия Оток на очите Повишено сълзене Фотофобия Замъглено зрение
Нарушения на ухото и лабиринта	Чести	Шум в ушите Световъртеж
	Нечести	Кинетоза
	С неизвестна честота	Дискомфорт в ухото Болка в ухото
Сърдечни нарушения	Чести	Палпитации Повишена сърдечна честота
	Нечести	Тахикардия
Съдови нарушения	Чести	Горещи вълни Хипертония***** Повишено кръвно налягане
	С неизвестна честота	Флуктуации на кръвното налягане
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	С неизвестна честота	Кашлица Дисфония Диспнея Запушване на носа Дискомфорт в носа Орофарингеална болка Ринорея Нарушение на синусите Кихане Прозяване
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Гадене Запек Повръщане
	Чести	Сухота в устата Болка в горната част на корема Коремна болка
	Нечести	Дискомфорт в корема Диспепсия Оригване
	Редки	Хематохезия Херния Подуване на устните Болка в долната част на корема Зъбен кариес*** Зъбобол***
	С неизвестна честота	Диария Флатуленция Хемороиди Язва
Хепатобилиарни нарушения	Нечести	Холецистит Повишена АЛАТ Повишена АСАТ Повишени чернодробни ензими
	Редки	Предизвикано от лекарства чернодробно увреждане
	С неизвестна честота	Хепатит

Системо-органен клас	Честота	Нежелани лекарствени реакции
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Хиперхидроза Сърбеж Алопеция Обрив
	С неизвестна честота	Акне Еритема мултиформе и синдром на Stevens-Johnson Кожен лупус еритематодес Синдром на обостряне на системен лупус еритематодес Остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Редки	Болка в челюстта
	С неизвестна честота	Атралгия Болка в слабините Миалгия Рабдомиолиза
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Нечести	Повишен креатинин в кръвта
	Редки	Спешни позиви за уриниране
	С неизвестна честота	Дизурия Полакурия Често уриниране и/или задръжка на урина
Нарушения на репродуктивната система и гърдата	Нечести	Еректилна дисфункция
	Редки	Нередовна менструация Вагинален кръвоизлив Вулвовагинална сухота
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Умора Чувство на паника Раздразнителност
	Нечести	Астения Необичайно усещане Усещане за горещина Увеличен апетит Жажда
	Редки	Болка в гърдите Студени крайници Пирексия
	С неизвестна честота	Втрисане Повишена енергия

* По време на лечението с налтрексон/буприон (NB) се съобщава за случаи на склонност към самоубийство и самоубийствено поведение (вж. точка 4.4)

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

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

**** Серотонинов синдром може да настъпи вследствие на взаимодействие между бупропион и серотонинергичен лекарствен продукт (напр. селективни инхибитори на реъптейка на серотонин (SSRI) или инхибитори на реъптейка на серотонин и норепинефрин (SNRI) и опиоиди (вж. точки 4.4 и 4.5)).

***** Има постмаркетингови съобщения за случаи на хипертонична криза по време на началната фаза на титриране.

Тъй като NB е комбинация с фиксирани дози на две активни съставки, в допълнение към данните, изброени в Таблица 1, е възможно да възникнат други нежелани реакции,

наблюдавани при едно от активните вещества. Допълнителните нежелани реакции, настъпващи при който и да е от отделните компоненти (бупропион или налтрексон), когато те се използват при показания, които не са свързани с обезитет, са обобщени в Таблица 2.

Таблица 2. Нежелани реакции на отделните компоненти налтрексон и бупропион, идентифицирани в съответните КХП.

Системо-органен клас	**Честота**	**Нежелна реакция**
Инфекции и инфестации	Нечести	Херпес на устата (N) Тинеа педис (N)
Нарушения на кръвта и лимфната система	Нечести	Идиопатична тромбоцитопенична пурпура (N)
Нарушения на имунната система	Много	По-тежки реакции на свръхчувствителност,
	редки	включително ангиоедем, диспнея/бронхоспазъм и анафилактичен шок. Също така се съобщава за артралгия, миалгия и повишена температура във връзка с обрив и други симптоми, предполгащи свръхчувствителност от забавен тип. Тези симптоми могат да са израз на серумна болест.(B)
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	Понижен апетит (N)
	Нечести	Анорексия (B) Отклонения в нивата на глюкоза в кръвта (B)
Психични нарушения	Чести	Нарушена концентрация (B)
	Нечести	Делюзии (B) Деперсонализация (B) Нарушено либидо (N) Параноидна идеация (B)
Нарушения на нервната система	Нечести	Атаксия (B) Нарушена координация (B)
Нарушения на очите	Нечести	Зрително нарушение (B)
Сърдечни нарушения	Чести	Промяна в електрокардиограмата (N)
Съдови нарушения	Нечести	Ортостатична хипотония (B) Вазодилатация (B)
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Нечести	Увеличена продукция на храчки (N)
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Вкусови нарушения (B)
Хепатобилиарни нарушения	Нечести	Повишен билирубин в кръвта (N), Жълтеница (B)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Нечести	Обостране на псориазис (B) Себорея (N)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Нечести	Мускулно потрепване (B)
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Чести	Забавена еякулация (N)
Общи нарушения и нарушения на мястото на приложение	Нечести	Увеличено тегло (N)

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

Гърчове

Честотата на гърчовете при налтрексон/бупропион в хода на клиничната програма е 0,06% (2/3239 участници). Сред групата на участниците, лекувани с налтрексон/бупропион, и двата

случая на гърчове са били определени като сериозни и са довели до прекратяване на лечението (вж. точка 4.4). Няма случаи на гърч в групата на плацебо.

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

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

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

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

Бъбречно увреждане
При пациентите с умерена степен на бъбречно увреждане има по-висока честота на стомашно-чревни нежелани събития и нежелани реакции от страна на централната нервна система и следователно тези пациенти са с по-ниска поносимост към налтрексон/бупропион при обща дневна доза 32 mg налтрексонов хидрохлорид/360 mg бупропионов хидрохлорид, за което се счита, че се дължи на по-високи плазмени концентрации на активните метаболити. Събитията,

свързани с поносимостта, са сходни по характер със събитията, наблюдавани при пациенти с нормална бъбречна функция (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.2).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

4.9 Предозиране

Опит с предозиране при хора

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

Бупропион
Има съобщение за поглъщане на дози, надвишаващи 10 пъти максималната терапевтична доза бупропион (еквивалентно на приблизително 8 пъти превишаване на препоръчителната дневна доза налтрексон/бупропион). Гърч се съобщава при приблизително една трета от тези случаи на предозиране. Други сериозни реакции, съобщавани при предозиране само на бупропион, включват халюцинации, загуба на съзнание, синусова тахикардия и промени в ЕКГ, като нарушения на проводимостта (включително удължаване на QRS) или аритмии. Повишена температура, мускулна ригидност, рабдомиолиза, хипотония, ступор, кома и дихателна недостатъчност са съобщавани основно в случаи на предозиране с много лекарства като бупропион е бил едно от тях.

Макар че повечето пациенти се възстановяват без последствия, има съобщени смъртни случаи при предозиране само на бупропион, при пациенти, погълнали големи дози от лекарството. Съобщава се и за случаи на серотонинов синдром.

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

Лечение на предозиране

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

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

Поради свързания с дозата риск от гърчове при бупропион, при съмнение за предозиране с налтрексон/бупропион трябва да се обмисли необходимостта от хоспитализация. На базата на

проучвания при животни, препоръчително е гърчовете да се лекуват с интравенозно приложени бензодиазепини и други поддържащи мерки, според необходимостта.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарства против затлъстяване, с изключение на диетични продукти, централно действащи продукти против затлъстяване, АТС код: A08AA62.

Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

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

В *nucleus arcuatus* на хипоталамуса бупропион стимулира проопиомеланокортин (POMC)-екпресиращите неврони, които освобождават алфа-меланоцит-стимулиращ хормон (α-MSH), който от своя страна се свързва и стимулира меланокортин-4 рецепторите (MC4-R). Когато се освобождава α-MSH, POMC невроните едновременно освобождават β-ендорфин, ендогенен агонист на мю-опиоидните рецептори. Свързването на β-ендорфин към мю-опиоидните рецептори върху POMC невроните медиира отрицателна обратна връзка върху POMC невроните, което води до намалено освобождаване на α-MSH. Предполага се, че блокирането на тази инхибиторна обратна връзка с налтрексон спомага за по-мощно и по-продължително активиране на POMC невроните, с което се усилват ефектите на бупропион върху енергийния баланс. Предклиничните данни предполагат, че при едновременно приложение налтрексон и бупропион може да имат по-голям от адитивен ефект в този регион за намаляване на приема на храна.

Клинична ефикасност и безопасност

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

Ефект върху загубата на тегло и поддържането на теглото
Четири многоцентрови, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания фаза 3 при затлъстяване (NB-301, NB-302, NB-303 и NB-304) са проведени за оценка на ефекта на налтрексон/бупропион заедно с промяна в начина на живот при 4 536 участници, рандомизирани на налтрексон/бупропион или плацебо. Лечението започва с период на повишаване на дозата. В три от тези проучвания (NB-301, NB-302 и NB-304) първична крайна точка се определя на седмица 56, а 1 проучване (NB-303) първичната крайна точка се определя на седмица 28, но продължава 56 седмици. Проучвания NB-301, NB-303 и NB-304 включват периодични указания от изследователския център за намаляване на приема на калории и повишаване на физическата активност, докато NB-302 включва програма с интензивни промени в поведението, включваща 28 групови сесии за консултация за 56 седмици, както и предписание със стриктна схема за диета и физически упражнения. NB-304 оценява участници с диабет тип 2, които не са достигнали гликемичната цел HbA1c <7% (53 mmol/mol) с прием на перорални антидиабетни продукти или само с диета и физически упражнения. NB-303 включва повторна заслепена рандомизация и добавянето на по-висока доза налтрексон (налтрексонов

хидрохлорид 48 mg/бупропионов хидрохлорид 360 mg) на седмица 28 при половината от кохортата участници в рамото на активно лечение, които не отговарят адекватно на лечението, и така основната крайна точка в която се сравнява промяната на теглото при 32 mg налтрексонов хидрохлорид/360 mg бупропионов хидрохлорид спрямо плацебо, е оценена на седмица 28.

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

В комбинираните проучвания фаза 3 средната възраст е 46 години, 83% са жени, а 77% са бели, 18% са чернокожи и 5% са от други раси. Средната стойност на BMI на изходно ниво е 36 kg/m^2, а средната обиколка на талията е 110 cm. Двете съставни крайни точки са процентна промяна спрямо изходната стойност на телесното тегло и дял на участниците, които постигат ≥ 5% общо понижение на телесното тегло. Обобщените данни за средната промяна в телесното тегло отразяват Intent-to-Treat (ITT) популацията, определена като участници, които са били рандомизирани, изходно е било измерено телесното им тегло и са имали най-малко едно измерване на теглото след изходното по време на дефинираната фаза на лечение, като е извършен анализ, при който се използва последното наблюдение, пренесено напред (LOCF), както и анализ на завършилите проучването. По отношение на обобщените данни за дяла на участниците, постигнали ≥ 5 % или ≥ 10 % намаление на телесното тегло е извършен анализ, при който се използва наблюдението на изходно ниво пренесено напред (BOCF) на всички рандомизирани участници. Общото придържане към лечението е сходно между изпитванията, и сходно между лекуваните групи. Степента на придържане към лечението в интегрираните проучвания фаза 3 е: 67% NB спрямо 74% плацебо в 16 седмица, 63% NB спрямо 65% плацебо в седмица 26, 55% NB срещу 55% плацебо в седмица 52.

Както се вижда в Таблица 2, в проучване NB-301 участниците са имали среден процент на намаление на телесното тегло с -5,4%, докато са получавали налтрексон/бупропион, в сравнение с -1,3% при лекуваните с плацебо участници. Намаление на теглото с най-малко 5% спрямо изходното тегло се наблюдава по-често при участниците, лекувани с налтрексон/бупропион (31%), в сравнение с плацебо (12%) (Таблица 3). По-изразено намаляване на теглото се наблюдава в кохортата участници, които завършват 56 седмици лечение с налтрексон/бупропион (-8,1%) в сравнение с плацебо (-1,8%). Сравними резултати се наблюдават в проучване NB-303, което е с подобен дизайн, като значимо намаление на теглото се наблюдава при участниците, лекувани с налтрексон/бупропион, в сравнение с плацебо на седмица 28 (основна крайна точка) и се задържа до седмица 56 спрямо изходното ниво (Таблица 3).

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

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

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

	Данни на седмица 56						**Данни на седмица 28**	
	NB-301		**NB-302**		**NB-304**		**NB-303**	
	NB	**PBO**	**NB**	**PBO**	**NB**	**PBO**	**NB**	**PBO**
Анализ на Intent-to-Treat популацията[+]								
N	538	536	565	196	321	166	943	474
Изходно ниво (kg)	99,8	99,5	100,3	101,8	104,2	105,3	100,4	99,4
Средна стойност по метода на LS (95% CI) на % промяна спрямо изходното ниво	-5.4* (-6.0, -4.8)	-1.3 (-1.9, -0.7)	-8.1* (-8.8, -7.4)	-4.9 (-6.1, -3.7)	-3.7* (-4.3, -3.1)	-1.7 (-2.5, -0.9)	-5.7* (-6.1, -5.3)	-1.9 (-2.4, -1.4)
Анализ на завършилите[++]								
N	296	290	301	106	175	100	619	319
Изходно ниво (kg)	99,8	99,2	101,2	100,4	107,0	105,1	101,2	99,0
Средна стойност по метода на LS (95% CI) % промяна спрямо изходното ниво	-8.1 (-9.0, -7.2)	-1.8 (-2.7, -0.9)	-11.5 (-12.6, -10.4)	-7.3 (-9.0, -5.6)	-5.9 (-6.8, -5.0)	-2.2 (-3.4, -1.0)	-7.8 (-8.3, -7.3)	-2.4 (-3.0, -1.8)

CI, доверителен интервал; LS, метод на най-малките квадрати

95% доверителен интервал, изчислен като средна стойност по метода на LS ± 1,96 × стандартната грешка

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

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

* Разлика спрямо плацебо, p<0,001

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

Дялът на участниците с ≥ 5 % или ≥ 10 % загуба на телесно тегло спрямо изходното е по-висок при налтрексон/бупропион в сравнение с плацебо във всички изпитвания фаза 3 при затлъстяване (Таблица 4).

Таблица 4. Дял (%) на участниците с намаление на телесното тегло ≥ 5% и ≥ 10% от изходно ниво до седмица 56 в проучвания фаза 3 NB-301, NB-302 и NB-304 и от изходно ниво до седмица 28 в проучване фаза 3 NB-303

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

[+] На базата на наблюдение на изходно ниво, пренесено напред (BOCF).

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

* Разлика спрямо плацебо, p<0,001

** Разлика спрямо плацебо, p<0,01

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

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

Ефект върху сърдечносъдовите и метаболитните параметри

Подобрения по отношение на обиколката на талията (включително участници с диабет тип 2), триглицеридите, HDL-C и съотношението LDL-C/HDL-C се наблюдават при участниците, лекувани с налтрексон/бупропион, в сравнение с плацебо във всички проучвания фаза 3 (Таблица 4). Подобрения по отношение на триглицеридите, HDL-C и съотношението LDL-C/HDL-C са наблюдавани при участниците, лекувани с налтрексон/бупропион, с диагностицирана дислипидемия на изходно ниво, независимо от лечението на дислипидемията.

Промените в средните стойности на кръвното налягане са описани в точка 4.4. В допълнение при участници, лекувани с налтрексон/бупропион, които нямат диабет тип 2, има понижение на инсулина на гладно и HOMA-IR, показател за инсулинова резистентност.

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

Таблица 5. Промяна в сърдечносъдовите и метаболитните параметри от изходно ниво до седмица 56 в проучвания фаза 3 NB-301, NB-302 и NB-304 и от изходно ниво до седмица 28 в проучване фаза 3 NB-303

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

+ На базата на LOCF с пренесено напред последно наблюдение в хода на лечението.
* P-стойност < 0,05 (номинални стойности) в сравнение с групата на плацебо.
Проучванията NB-301, NB-302 и NB-303 са проведени при участници със затлъстяване или наднормено тегло или затлъстяване с коморбидности. Проучването NB-302 е с по-интензивна програма за промяна на поведението, докато първичната крайна точка при NB-303 е на седмица 28, за да позволи повторна рандомизация за различни дози в последната част на проучването. Проучване NB-304 е проведено с участници с наднормено тегло или затлъстяване и с диабет тип 2.

Ефект върху структурата на тялото
При подгрупа участници структурата на тялото е определена с двойноенергийна рентгенова абсорбциометрия (DEXA) (налтрексон/бупропион = 79 участници и плацебо = 45 участници) и компютърна томография (CT) (налтрексон/бупропион = 34 участници и плацебо = 24 участници). Оценките чрез DEXA показват, че лечението с налтрексон/бупропион се свързва с по-изразено понижение спрямо изходната стойност на общите телесни мазнини и

висцералната мастна тъкан в сравнение с плацебо. Както може да се очаква, при лекуваните с налтрексон/бупропион участници има по-голямо средно повишение на процента на общата мускулна маса спрямо изходната стойност в сравнение с лекуваните с плацебо участници. Тези резултати предполагат, че по-голямата част от загубата на тегло се дължи на намаление на мастната тъкан, включително висцералната мастна тъкан.

Педиатрична популация

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

5.2 Фармакокинетични свойства

Резултатите от проучване с единична доза на относителната бионаличност при здрави доброволци показва, че таблетките налтрексон/бупропион са биоеквивалентни, на базата на средното съотношение на $AUC_{0-\infty}$ и 90% доверителен интервал, на налтрексон с незабавно освобождаване (IR) или бупропион с удължено освобождаване (PR), прилагани самостоятелно.

Абсорбция

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

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

Ефект на храната

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

Разпределение

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

Биотрансформация и елиминиране

След еднократно перорално приложение на налтрексон/бупропион таблетки при здрави доброволци средният елиминационен полуживот $T_{½}$ е приблизително 5 часа за налтрексон и 21 часа за бупропион.

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

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

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

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

След перорално приложение на 200 mg 1^4C-бупропионов хидрохлорид при хора 87% и 10% от радиоактивната доза се възстановява съответно в урината и фекалиите. Частта от пероралната доза бупропион, която се екскретира непроменена, е 0,5%, резултат, който съответства на екстензивния метаболизъм на бупропион.

Кумулиране

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

Специални популации

Пол и раса
Сборният анализ на данните за налтрексон/бупропион не показва значими разлики по отношение на пол и раса във фармакокинетичните параметри на бупропион и налтрексон. В

същото време обаче само чернокожи и бели са били проучвани в по-значителна степен. Не се налага корекция на дозата на базата на пол и раса.

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

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

Чернодробно увреждане
Проведено е фармакокинетично проучване с единична доза налтрексон/бупропион при пациенти с чернодробно увреждане. Резултатите от това проучване показват, че при пациентите с леко чернодробно увреждане (скор 5-6 по Child-Pugh [Клас А]) има незначително повишение на концентрациите на налтрексон, а концентрациите на бупропион и на повечето метаболити са в повечето случаи сравними и не повече от два пъти по-високи спрямо тези при пациенти с нормална чернодробна функция. При пациентите с умерено (скор 7-9 или по-висок по Child-Pugh [Клас В]) и тежко (скор 10 или по-висок по Child-Pugh [Клас С]) чернодробно увреждане са наблюдавани ~ 6-кратни и ~30-кратни повишения на максималната концентрация на налтрексон, съответно при пациенти с умерено и тежко чернодробно увреждане, докато повишенията на бупропион са 2-кратни за двете групи. При пациенти с умерено и тежко чернодробно увреждане са наблюдавани съответно ~2-кратни и ~4-кратни увеличения на площта под кривата концентрация-време за бупропион. Няма съответстващи промени в метаболитите на налтрексон и бупропион, свързани с различните степени на чернодробно увреждане.
Налтрексон/бупропион е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.3) и не се препоръчва при пациенти с умерено чернодробно увреждане (вж. точка 4.4). При пациенти с леко чернодробно увреждане максималната препоръчителна дневна доза на налтрексон/буприон трябва да се намали (вж. точка 4.2).

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

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

Репродуктивна токсичност

Налтрексон (100 mg/kg/ден, приблизително 30 пъти дозата на налтрексон в налтрексон/бупропион на база mg/m^2) причинява значително повишение на честотата на псевдобременност при плъхове. Наблюдава се и понижаване на честотата на бременност при чифтосани женски плъхове. При това дозово ниво няма ефект върху фертилитета при мъжките плъхове. Значението на тези наблюдения за фертилитета при хора не е известно.

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

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

Генотоксичност

Налтрексон показва отрицателен резултат при следните *in vitro* тестове за генотоксичност: бактериален тест за обратни мутации (тест на Ames), тест за наследствена транслокация, тест за обмен на сестрински хроматиди в CHO клетки и тест за генни мутации при миши лимфом. Налтрексон показва отрицателен резултат и при *in vivo* микронуклеарен тест при мишки. За разлика от това налтрексон показва положителен резултат при следните тестове: тест за честота на рецесивни летални мутации при дрозофили, неспецифично ДНК увреждане при тестове за възстановяване с *E. coli* и WI-38 клетки и анализ на урина за метилирани хистидинови остатъци. Клиничното значение на тези двусмислени находки не е известно.

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Цистеинов хидрохлорид
Целулоза, микрокристална
Хидроксипропилцелулоза

Магнезиев стеарат
Лактоза, безводна
Лактоза монохидрат
Кросповидон тип А
Индигокармин алуминиев лак (Е132)
Хипромелоза
Динатриев едетат
Силициев диоксдид, колоиден

Филмово покритие:

Поливинилов алкохол
Титанов диоксид (Е171)
Макрогол (3350)
Талк
Индигокармин алуминиев лак (Е132)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

30 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

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

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/988/001-002

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

Дата на първо разрешаване: 26 март 2015 г.
Дата на последно подновяване: 16 януари 2020 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

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

ПРИЛОЖЕНИЕ II

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Siegfried Barberà S.L.
Ronda de Santa María, 158,
08210 Barberà del Vallès,
Barcelona, Испания

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изикванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

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

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

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

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

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

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

Наръчникът за предписващия лекар трябва да съдържа следните ключови елементи:
- напомняне за показанията и необходимостта от прекратяване на лечението, ако има съображения, свързани с безопасността и поносимостта на продължаващото лечение, или ако след 16 седмици пациентите са загубили по-малко от 5% от началното си телесно тегло или ако по време на годишната

оценка пациентите не са запазили загубата на поне 5% от първоначалното си телесно тегло;

- напомняне за противопоказанията, предупрежденията и предпазните мерки, както и характеристиките на пациентите, които ги излагит на по-висок риск от нежелани лекарствени реакции на Mysimba, за да се гарантира подходящия избор на пациенти.

Картата на пациента трябва да съдържа следните ключови елементи:

- Информирайте медицинските специалисти, че използвате Mysimba в случай че се налага операция. Mysimba може да блокира ефекта на опиоидите, които може да се използват по време на операцията и след това като част от анестетичното и аналгетично лечение.
- Вашият лекар може да Ви препоръча да спрете приема на Mysimba в продължение на поне 3 дни преди операцията.
- Винаги носете картата на пациента със себе си.
- Винаги четете листовката внимателно.

- **Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба**

В определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	**Срок**
Постмаркетингово проучване за безопасност (PASS): С цел по-нататъшно характеризиране на дългосрочната сърдечносъдова безопасност, включително появата на големи нежелани сърдечносъдови събития (MACE), свързани с комбинацията от налтрексон хидрохлорид с удължено освобождаване (PR) и бупропион хидрохлорид PR при лечението на пациенти със затлъстяване или с наднормено тегло, ПРУ трябва да представи резултатите от проспективното, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване CVOT-3 - INFORMUS.	Подаване на окончателен доклад от проучването до 31 декември 2028 г.

ПРИЛОЖЕНИЕ III

ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

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

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

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

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

112 таблетки с удължено освобождаване
28 таблетки с удължено освобождаване

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

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

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

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

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Mysimba
8 mg/90 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

БЛИСТЕРИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

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

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Orexigen

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. ДРУГО

КАРТА НА ПАЦИЕНТА

КАРТА НА ПАЦИЕНТА

Mysimba

таблетки с удължено освобождаване

налтрексонов хидрохлорид/бупропионов хидрохлорид

- Информирайте медицинските специалисти, че използвате Mysimba в случай че се налага операция. Mysimba може да блокира ефекта на опиоидите, които може да се използват по време на операцията и след това, като част от анестетичното и аналгетично лечение.
- Вашият лекар може да Ви препоръча да спрете приема на Mysimba в продължение на поне 3 дни преди операцията.
- Винаги носете картата на пациента със себе си.
- Винаги четете листовката внимателно.

Моля, попълнете настоящия раздел или помолете Вашия лекар да направи това
Име:
Име на лекаря:
Телефонен номер на лекаря:

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

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

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

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

Какво съдържа тази листовка

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

1. Какво представлява Mysimba и за какво се използва

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

Затлъстяването при възрастни над 18 години се определя като индекс на телесната маса по-голям или равен на 30, а наднорменото тегло при възрастни над 18 години се определя като индекс на телесната маса по-голям или равен на 27 и по-малък от 30. Индексът на телесната маса се изчислява като измереното телесно тегло (kg) се раздели на измерения ръст на квадрат (m^2).

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

Приложението на Mysimba може да бъде спряно от Вашия лекар след 16 седмици, ако не сте намалили с поне 5 процента началното си телесно тегло. Вашият лекар може да препоръча спиране на лечението, ако не поддържате загуба на поне 5% от първоначалното си телесно тегло след 1 година лечение или ако има съображения във връзка с повишаване на кръвното налягане и други съображения, свързани с безопасността и поносимостта на това лекарство.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Mysimba

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

Предупреждения и предпазни мерки
Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Mysimba.
Това е важно, тъй като при някои състояния е по-вероятно да получите нежелани лекарствени реакции (вижте също точка 4).

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

Припадъци (гърчове)
Доказано е, че Mysimba причинява припадъци (гърчове) при до 1 на 1 000 пациенти (вижте също точка 4). Трябва да уведомите Вашия лекар преди да приемете това лекарство:
- ако сте имали сериозно нараняване на главата или травма на главата;
- ако редовно пиете алкохол (вижте „Mysimba с алкохол“);
- ако редовно използвате лекарства, за да спите добре (седативи);
- ако сте зависими или сте пристрастени към кокаин или други стимулиращи продукти;
- ако имате диабет, за който използвате инсулин или перорални лекарства, които могат да доведат до ниско ниво на кръвната захар (хипогликемия); или
- ако приемате лекарства, които биха могли да повишат риска от припадъци (вижте „Други лекарства и Mysimba“).

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

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

Съобщава се за сериозни кожни реакции, включително синдром на Стивънс-Джонсън и остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP), във връзка с лечението с Mysimba. Спрете употребата на Mysimba и незабавно потърсете медицинска помощ, ако забележите някой от симптомите, свързани с тези сериозни кожни реакции, описани в точка 4.

Трябва да уведомите Вашия лекар, особено ако:
- имате **високо кръвно налягане** преди да приемате Mysimba, тъй като то може да се влоши. Кръвното налягане и пулсът Ви ще бъдат измерени преди да започнете да приемате Mysimba и докато го приемате. Ако Вашето кръвно налягане или пулс се повишат значително, може да се наложи да спрете приема на Mysimba.
- имате неконтролирана **исхемична болест на сърцето** (сърдечно заболяване, причинено от нарушено кръвообращение в кръвоносните съдове на сърцето) със симптоми като стенокардия (характеризираща се с гръдна болка) или скорошен сърдечен инфаркт.
- имате или сте имали заболяване, засягащо кръвообращението в мозъка (**мозъчно-съдово заболяване**).
- имате някакви **чернодробни проблеми** преди да започнете приема на Mysimba.
- имате някакви **бъбречни проблеми** преди да започнете приема на Mysimba.
- имате анамнеза за **мания** (чувство на въодушевление или превъзбуда, което причинява необичайно поведение).
- приемате лекарства за лечение на **депресия,** тъй като употребата им заедно с Mysimba може да предизвика серотонинов синдром, потенциално животозастрашаващо състояние (вижте „Други лекарства и Mysimba“ в тази точка и точка 4.).

Синдром на Бругада
- ако имате заболяване, наречено синдром на Бругада (рядък наследствен синдром, който засяга сърдечния ритъм) или ако във Вашето семейство е имало случай на спиране на сърцето или внезапна смърт.

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

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

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

Не приемайте Mysimba с:
- **моноаминооксидазни инхибитори** (лекарства за лечение на депресия или болест на Паркинсон) като фенелзин, селегилин или разагилин. Трябва да спрете да приемате тези лекарства най-малко 14 дни преди да започнете да приемате Mysimba (вижте „Не приемайте Mysimba“).
- **Опиоид-съдържащи лекарства,** например за лечение на кашлица и простуда (като комбинации, съдържащи декстрометорфан или кодеин), опиоидна зависимост (като метадон или бупренорфин), болка (например трамадол, морфин или кодеин), диария (например парегорик). Трябва да спрете приема на опиоидните лекарства най-малко 7-10 дни преди да започнете приема на Mysimba. Вашият лекар може да направи изследване, за да се увери, че организмът Ви се е очистил от тези лекарства, преди да започне лечението.
  Ако Ви е необходимо лечение с опиоиди (например по време на операция), докато приемате Mysimba, трябва да спрете приема на Mysimba поне 3 дни преди началото на лечението с опиоиди или хирургичната процедура. Налтрексон, който се съдържа в Mysimba, блокира ефекта на опиоидите за период от няколко дни след спиране на приема на Mysimba.
  Приемът на Mysimba с лекарства за лечение на депресия и опиоиди може да предизвика

сериозни животозастрашаващи реакции, като например серотонинов синдром и гърч (вж. точка 2. „Трябва да уведомите Вашия лекар, особено ако…“), (вж. „Възможни нежелани реакции“).
Ако приемете по-висока доза опиоиди, за да преодолеете тези ефекти на налтрексон, можете да развиете остро опиоидно отравяне, което може да бъде животозастрашаващо. След като спрете лечението с Mysimba може да сте по-чувствителни на ниски дози опиоиди (вижте „Не приемайте Mysimba“).

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

- Лекарства, които биха могли, приемани самостоятелно или в комбинация с налтрексон/бупропион, да повишат **риска от припадъци**, като:
  - лекарства за депресия и други психични проблеми;
  - стероиди (с изключение на капки, кремове или лосиони за очни и кожни заболявания, или инхалатори за дихателни нарушения като астма);
  - лекарства, използвани за превенция на малария;
  - хинолони (антибиотици като ципрофлоксацин за лечение на инфекции);
  - теофилин (използван за лечение на астма);
  - антихистамини (лекарства за лечение на сенна хрема, сърбеж и други алергични реакции), които причиняват сънливост (като хлорфенамин);
  - лекарства за понижаване на нивата на кръвната захар (като инсулин, сулфонилурейни производни като глибурид или глибенкламид и меглитиниди като натеглинид или репаглинид);
  - лекарства за по-добър сън (седативи като диазепам).
- Лекарства за лечение на **депресия** (като амитриптилин, дезипирамин, имипрамин, венлафлаксин, пароксетин, флуоксетин, циталопрам, есциталопрам) или други психични проблеми (като рисперидон, халоперидол, тиоридазин). Има вероятност Mysimba да взаимодейства с други лекарства за лечение на депресия и може да развиете така наречения серотонинов синдром. Симптомите му включват промени в психичния статус (напр. възбуда, халюцинации, кома) и други реакции, като например телесна температура над 38°C, учестен пулс, нестабилно кръвно налягане и засилени рефлекси (хиперрефлексия), мускулна скованост, некоординираност и/или стомашно-чревни симптоми (напр. гадене, повръщане, диария) (вж. точка 4.).
- Някои лекарства, използвани за лечение **на високо кръвно налягане** (бета блокери като метопролол и клонидин, централно действащо антихипертензивно средство);
- Някои лекарства, използвани за лечение на **неравномерен сърдечен ритъм** (като пропафенон, флекаинид);
- Някои лекарства, използвани за лечение на **рак** (като циклофосфамид, ифосфамид, тамоксифен);
- Някои лекарства за болестта на **Паркинсон** (като леводопа, амантадин или орфенадрин);
- Тиклопидин или клопидогрел, използвани основно за лечение на **сърдечно заболяване или инсулт;**
- Лекарства, използвани за лечение на **ХИВ инфекция и СПИН**, като ефавиренц и ритонавир;
- Лекарства, използвани за лечение на **епилепсия**, като валпроат, карбамазепин, фенитоин или фенобарбитал.

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

Mysimba може да намали ефикасността на някои други лекарства, когато се приемат едновременно:

- **ако приемате дигоксин за сърцето**

Ако това се отнася за Вас, уведомете Вашия лекар. Вашият лекар може да обмисли коригиране на дозата на дигоксин.

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

Бременност и кърмене
Mysimba не трябва да се използва по време на бременност или при жени, които по настоящем планират да забременеят, или при кърмене.
Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Потърсете съвет от Вашия лекар, преди да шофирате и да работите с машини, тъй като Mysimba може да причини замаяност и сънливост, което да отслаби способността Ви да се концентрирате или да реагирате.

Не шофирайте, не използвайте инструменти или машини и не извършвайте опасни дейности, докато не разберете как Ви влияе това лекарство.

Ако усетите, че губите съзнание, имате мускулна слабост или припадъци по време на лечението, не шофирайте и не работете с машини.

В случай на съмнение, консултирайте се с Вашия лекар, който може да реши да прекъсне лечението в зависимост от Вашата ситуация.

Mysimba съдържа лактоза (вид захар)
Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него, преди да приемете този лекарствен продукт .

3. Как да приемате Mysimba

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

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

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

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

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

Това лекарство е за перорално приложение. Поглъщайте таблетките цели. Не ги чупете, не ги

дъвчете и не ги разтрошавайте. За предпочитане е таблетките да се приемат с храна.

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

Ако сте пропуснали да приемете Mysimba
Прескочете пропуснатата доза и вземете следващата доза в обичайното за това време. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

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

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

4. Възможни нежелани реакции

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

Сериозни нежелани реакции
Незабавно трябва да кажете на Вашия лекар, ако забележите някоя от следните сериозни нежелани реакции:

- **Мисли за самоубийство и чувство за депресираност**
  Честотата на нежеланите реакции опити за самоубийство, самоубийствено поведение, мисли за самоубийство и чувство за депресираност не е известна и не може да бъде определена въз основа на наличните данни при хора, които приемат Mysimba.
  Има съобщения за депресия, мисли за самоубийство и опити самоубийство при лечение с Mysimba. Ако имате мисли за самонаранявяне или други депресивни мисли, или ако сте депресирани и забележите, че се чувствате по-зле или развивате нови симптоми, **незабавно се свържете с Вашия лекар или отидете в болница.**
- **Припадъци (гърчове):**
  Редки - може да засегнат до 1 на 1 000 души, които приемат Mysimba, с риск от получаване на припадък.
  Симптомите на припадък включват гърчове и обикновено загуба на съзнание. Човек, който е имал припадък, може след това да бъде объркан и да не помни какво се е случило. По-вероятно е да получите припадък, ако приемете прекалено много от лекарството, ако приемате някакви други лекарства или ако при Вас има по-висок от обичайния риск от припадък (вижте точка 2).
- **Еритема мултиформе и Синдром на Стивънс-Джонсън**
  С неизвестна честота – честотата не може да бъде определена въз основа на наличните данни при хора, които приемат Mysimba.
  Еритема мултиформе е тежко кожно заболяване, което може да засегне устата и други части на тялото, с червени, често сърбящи петна, които започват по крайниците. Синдромът на Стивънс-Джонсън е рядко кожно заболяване с тежки мехури и кървене от устните, очите, устата, носа и гениталиите.
- **Остра генерализирана екзантематозна пустулоза**
  С неизвестна честота - честотата не може да бъде определена въз основа на наличните данни при хора, които приемат Mysimba. Червен, люспест широкоразпространен обрив с подутини под кожата и мехури, придружен с повишена температура. Симптомите обикновено се появяват при започване на лечението.
- **Рабдомиолиза**
  С неизвестна честота – честотата не може да бъде определена въз основа на наличните

данни при хора, които приемат Mysimba.
Рабдомиолизата е неестествен разпад на мускулната тъкан, което може да доведе до бъбречни проблеми. Симптомите включват тежки мускулни спазми, мускулна болка или слабост.

- **Кожен лупус или влошаване на симптомите на лупус**
  С неизвестна честота – честотата не може да бъде определена въз основа на наличните данни при хора, които приемат Mysimba.
  Лупус е нарушение на имунната система, което засяга кожата и други органи. Ако получите обостряне на лупус, кожен обрив или лезии (особено на места, които са изложени на слънце), докато приемате Mysimba, свържете се незабавно с Вашия лекар, тъй като може да се наложи да спрете лечението.

  Серотонинов синдром, който може да се прояви под формата на промени в психичния статус (напр. възбуда, халюцинации, кома) и други ефекти като телесна температура над 38°C, учестен пулс, нестабилно кръвно налягане и засилени рефлекси (хиперрефлексия), мускулна скованост, некоординираност и/или стомашно-чревни симптоми (напр. гадене, повръщане, диария), при приемане на Mysimba заедно с лекарства за лечение на депресия (като пароксетин, циталопрам, есциталопрам, флуоксетин, венлафаксин и опиоиди (вж. точка 2).
  С неизвестна честота - честотата не може да бъде определена от наличните данни при хора, които приемат Mysimba)

Другите нежелани лекарствени реакции са:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души):
- Гадене, повръщане
- Запек
- Главоболие

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 от 10 души):
- Тревожност
- Замаяност, усещане за замаяност или световъртеж (вертиго)
- Треперене (тремор)
- Трудност при заспиване (уверете се, че не приемате Mysimba преди лягане)
- Промяна във вкуса (дизгеузия), сухота в устата
- Затруднена концентрация
- Умора (изтощение) и сънливост, замаяност или липса на енергия (летаргия)
- Звънене в ушите (тинитус)
- Ускорен или неравномерен сърдечен ритъм
- Горещи вълни
- Повишено кръвно налягане (понякога силно)
- Болка в горната част на корема
- Болка в корема
- Прекомерно изпотяване (хиперхидроза)
- Обрив, сърбеж (пруритус)
- Косопад (алопеция)
- Раздразнителност
- Чувство на паника

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души):
- Обрив (уртикария)
- Свръхчувствителност
- Ярки сънища
- Нервност, бягство от реалността, напрежение, възбуда, промени на настроението
- Треперене на главата или на крайник, което се засилва при опит за извършване на определено действие (интенционен тремор)
- Нарушено равновесие
- Загуба на паметта (амнезия)
- Изтръпване или мравучкане на дланите или стъпалата

- Болест на пътуването
- Оригване
- Дискомфорт в корема
- Лошо храносмилане
- Възпаление на жлъчния мехур (холецистит)
- Повишени нива на креатинин в кръвта (показателно за загуба на бъбречна функция)
- Повишени нива на чернодробни ензими и билирубин, чернодробни нарушения
- Трудност при получаване и задържане на ерекцията
- Странно усещане, слабост (астения)
- Жажда, усещане за горещина
- Болка в гърдите
- Повишен апетит, увеличение на теглото

Редки нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 1 000 души):
- Понижен брой на определени бели кръвни клетки (понижен брой на лимфоцитите)
- Понижен хематокрит (показателно за намален обем на червените кръвни клетки)
- Подуване на клепачите, лицето, устните, езика или гърлото, което може да причини силно затруднено дишане (ангиоедем)
- Прекомерна загуба на вода от тялото (дехидратация)
- Халюцинации
- Припадък, прималяване (пресинкоп), загуба на съзнание
- Гърчове
- Отделяне на свежа кръв през ануса, обикновено във или с изпражненията (хематохезия)
- Херния
- Зъбобол
- Зъбен кариес
- Болка в долната част на корема
- Увреждане на черния дроб поради лекарствена токсичност
- Болка в челюстта
- Нарушение, характеризиращо се с внезапно непреодолимо желание за уриниране (спешни позиви за уриниране)
- Нередовен менструален цикъл, вагинално кървене, вагинална сухота
- Студени крайници (длани, стъпала)

Нежелани реакции с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата):
- Подути жлези по шията, под мишниците и в слабините (лимфаденопатия)
- Нарушения на настроението
- Ирационални идеи (делюзии)
- Психоза
- Пристъпи на силна и парализираща тревожност (паническа атака)
- Загуба на сексуално желание
- Чувство за враждебност
- Тежка подозрителност (параноя)
- Агресия
- Нарушено внимание
- Кошмари
- Объркаост, дезориентация
- Нарушение на паметта
- Неспокойство
- Мускулна скованост, неконтролирани движения, проблеми с координацията при ходене
- Замъглено зрение, болка в окото, дразнене на окото, подуване на очите, сълзене от очите, повишена чувствителност към светлина (фотофобия)
- Болка в ухото, дискомфорт в ушите
- Затруднено дишане
- Дискомфорт в носа, запушен нос, хрема, кихане, синузит
- Болка в гърлото, промяна на гласа, кашлица, прозяване

- Хемороиди, язва
- Диария
- Отделяне на газове (флатуленция)
- Хепатит
- Акне
- Болка в слабините
- Мускулна болка
- Ставна болка
- Неестествено често уриниране, болезнено уриниране
- Втрисане
- Повишена енергичност

Съобщаване на нежелани реакции
Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Mysimba

Съхранявайте това лекарство на място, недостъпно за деца.

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

Да не се съхранява над 30°C.

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

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Mysimba
- **Активните вещества са:** налтрексонов хидрохлорид и бупропионов хидрохлорид. Всяка таблетка съдържа 8 mg налтрексонов хидрохлорид, еквивалентен на 7,2 mg налтрексон, и 90 mg бупропионов хидрохлорид, еквивалентен на 78 mg бупропион.
- **Другите съставки (помощни вещества) са:**
  Ядро на таблетката: микрокристална целулоза, хидроксипропилцелулоза, безводна лактоза, лактоза монохидрат (вижте точка 2 „Mysimba съдържа лактоза“), цистеинов хидрохлорид, кросповидон тип А, магнезиев стеарат, хипромелоза, динатриев едетат, колоиден силициев диоксид и индигокармин алуминиев лак (Е132).
  Филмово покритие: поливинилов алкохол, титанов диоксид (Е171), макрогол (3350), талк и индигокармин алуминиев лак (Е132).

Как изглежда Mysimba и какво съдържа опаковката
Mysimba таблетки с удължено освобождаване са сини, двойноизпъкнали, кръгли таблетки с вдлъбнато релефно означение „NB-890“ от едната страна. Mysimba се предлага в опаковки, съдържащи 28 или 112 таблетки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Карта на пациента: информация за работа
В опаковката на Mysimba ще намерите Карта на пациента, която съдържа важна информация за безопасност за Вас и Вашите лекари. Носете картата на пациента винаги със себе си.

Притежател на разрешението за употреба и производител

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

Siegfried Barberà S.L.
Ronda de Santa María, 158,
08210 Barberà del Vallès,
Barcelona, Испания

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

Belgique/België/Belgien
GOODLIFE Pharma SA/NV
Tel: +32 800 79510

България
PharmaSwiss EOOD
Тел.: 008001100179

Česká republika
PharmaSwiss Česká republika s.r.o.
Tel: +420 800 202135

Danmark
Navamedic AB
Tlf.: +45 80 253432

Deutschland
Goodlife Endocrinologie B.V.
Tel: +49 0800 9020202

Eesti
B-LINK PHARMA UAB
Tel: +372 800 0112023

Ελλάδα
Win Medica Pharmaceutical S.A.
Τηλ: +30 800 3252735

España
Orexigen Therapeutics Ireland Limited
Tel: +34 900 808 093

France
Orexigen Therapeutics Ireland Limited
Tél: +33 805 543871

Hrvatska
BioMedica EE, s.r.o.
Tel. +385 800 791 186

Ireland
Consilient Health Limited
Tel.: +353 1800 849099

Lietuva
B-LINK PHARMA UAB
Tel: +370 880 033407

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

Magyarország
Bausch Health Magyarország Kft.
Tel.: +36 800 14337

Malta
Vivian Corporation Limited
Tel: +356 800 62176

Nederland
Goodlife Endocrinologie B.V.
Tel: +31 800 0200800

Norge
Navamedic AB
Tlf: +47 800 315 11

Österreich
Orexigen Therapeutics Ireland Limited
Tel: +43 800 232905

Polska
Bausch Health Poland sp. z o.o.
Tel.: +48 800 999969

Portugal
Laboratório Medinfar - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel.: +351 800 509600

România
BioMedica EE, s.r.o.
Tel.: +40 800 896562

Slovenija
BioMedica EE, s.r.o.
Tel.: +386 800 83132

Ísland
Navamedic AB
Sími: +354 800 4383

Italia
Bruno Farmaceutici S.p.A.
Tel: +39 800 187271

Κύπρος
C.G.Papaloisou Ltd
Τηλ: +357 800 80575

Latvija
B-LINK PHARMA UAB
Tel: +371 800 05400

Slovenská republika
Bausch Health Slovakia s.r.o.
Tel: +421 800 601203

Suomi/Finland
Navamedic AB
Puh: +358 800 416203

Sverige
Navamedic AB
Tel: +46 200 336733

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

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