

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Mysimba 8 mg/90 mg depottabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder 8 mg naltrexon-hydrochlorid, svarende til 7,2 mg naltrexon og 90 mg bupropion-hydrochlorid, hvilket svarer til 78 mg bupropion.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på:
Hver depottablet indeholder 73,2 mg laktose (se pkt. 4.4).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Depottablet.

Blå, bikonveks, rund tablet på 12-12,2 mm i diameter præget med "NB-890" på den ene side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Mysimba er indiceret som et supplement til en kaloriereduceret kost og øget fysisk aktivitet til regulering af vægt hos voksne patienter (≥ 18 år) med en indledende BMI (Body Mass Index) på

- $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ eller mere (svær overvægt), eller
- $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ til $< 30 \text{ kg/m}^2$ (overvægt) sammen med en eller flere vægt-relaterede komorbiditeter (fx. type 2 diabetes, dyslipidæmi, eller kontrolleret hypertension)

Behandling med Mysimba bør afbrydes efter 16 uger, hvis patienterne ikke har tabt mindst 5 % af deres oprindelige kropsvægt (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

Dosering

Efter påbegyndelse af behandling bør dosis øges over en 4-ugers periode som følger:

- Uge 1: Én tablet om morgenen
- Uge 2: Én tablet om morgenen og én tablet om aftenen
- Uge 3: To tabletter om morgenen og én tablet om aftenen
- Uge 4 og herefter: To tabletter om morgenen og to tabletter om aftenen

Den anbefalede maksimale daglige dosis Mysimba er to tabletter to gange daglig med en total dosis på 32 mg naltrexon-hydrochlorid og 360 mg bupropion-hydrochlorid.

Behovet for fortsat behandling skal evalueres efter 16 uger (se pkt. 4.1) og reevalueres årligt. De kardiovaskulære risici ved Mysimba, når det gives i en længere tid end et år, er ikke fuldt klarlagt.

Behandlingen med Mysimba bør afbrydes efter et år, hvis patienterne ikke har opretholdt et vægttab på

mindst 5% af deres oprindelige kropsvægt (se afsnit 4.1). Den sundhedsprofessionelle bør foretage en årlig vurdering i samråd med patienten, når det overvejes at fortsætte behandlingen, for at sikre, at der ikke sker nogen negativ ændring ved patientens kardiovaskulære risiko (se pkt. 4.4), og at vægttabet opretholdes som defineret i dette afsnit.

Glemt dosis

Hvis der glemmes en dosis, så bør patienter ikke tage en ekstra dosis, men tage den ordinerede næste dosis til sædvanlig tid.

Særlige populationer

Ældre patienter (over 65 år)

Naltrexon/bupropion bør anvendes med forsigtighed hos patienter over 65 år og anbefales ikke til patienter over 75 år (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.2).

Patienter med nyreinsufficiens

Naltrexon/bupropion er kontraindiceret hos patienter med nyresvigt i terminalfasen (se pkt. 4.3). Hos patienter med moderat eller svær nyreinsufficiens er den maksimale anbefalede daglige dosis for naltrexon/bupropion to tabletter (én tablet om morgenen og én tablet om aftenen (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.2). Det anbefales, at patienter med moderat eller svær nyreinsufficiens indleder behandling med én tablet om morgenen i første uge af behandlingen og øger dosis til én tablet om morgenen og én tablet om aftenen fra og med uge 2. Dosisreduktion er ikke nødvendig hos patienter med let nedsat nyrefunktion. For personer, der har forhøjet risiko for nedsat nyrefunktion, især patienter med diabetes eller ældre mennesker, bør den estimerede glomerulære filtrationshastighed (EGFR) vurderes, før behandlingsstart med naltrexon/bupropion.

Patienter med leverinsufficiens

Naltrexon/bupropion er kontraindiceret til patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3). Naltrexon/bupropion anbefales ikke til patienter med moderat leverinsufficiens (se pkt. 4.4 og 5.2). Hos patienter med let leverinsufficiens, er den maksimale anbefalede daglige dosis naltrexon/bupropion to tabletter (én tablet om morgenen og én tablet om aftenen) (se pkt. 4.4 og 5.2). Det anbefales, at patienter med let leverinsufficiens indleder behandling med én tablet om morgenen i den første uge af behandlingen og øger dosis til én tablet om morgenen og én tablet om aftenen fra og med uge 2. Leverinsufficiensens sværhedsgrad skal evalueres ved hjælp af Child-Pugh-score.

Pædiatrisk population

Naltrexons/bupropions sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. Derfor bør naltrexon/bupropion ikke anvendes til børn og unge under 18 år.

Administration

Til oral anvendelse. Tabletterne skal synkes hele med lidt vand. Tabletterne skal helst tages sammen med mad (se pkt. 5.2). Tabletterne må ikke skæres over, tygges eller knuses.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det (de) aktive stof(fer) eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i punkt 6.1.
- Patienter med ukontrolleret hypertension (se pkt. 4.4)
- Patienter med en aktuelle krampeanfald eller tidligere krampeanfald (se pkt. 4.4)
- Patienter med en kendt tumor i centralnervesystemet
- Patienter med igangværende akut alkohol- eller benzodiazepin-afvænning
- Patienter med tidligere bipolar lidelse
- Patienter i enhver form for samtidig behandling, der indeholder bupropion eller naltrexon
- Patienter med en nuværende eller tidligere diagnose på bulimi eller anorexia nervosa
- Patienter, der pt. er afhængige af opioider, herunder opioid-indeholdende lægemidler, eller patienter behandlet med opioid-agonister, der bruges ved opioidafhængighed (fx. Metadon, buprenorphin) eller patienter i akut opioidafvænning (se pkt. 4.4 og 4.5)

- Patienter, der får samtidig administration af monoaminoxidasehæmmere (MAO-hæmmere). Der skal gå mindst 14 dage mellem seponering af MAOI og igangsættelse af behandling med naltrexon/bupropion (se pkt. 4.5)
- Patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2 og 5.2).
- Patienter med nyrresvigt i terminalfasen (se pkt. 4.2 og 5.2).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sikkerheden og tolerabiliteten af naltrexon/bupropion bør vurderes med jævne mellemrum.

Behandlingen bør afbrydes, hvis der er bekymringer vedr. sikkerhed eller tolerabilitet af igangværende behandling, herunder bekymring for forhøjet blodtryk (se pkt. 4.8).

Selv mord og selvmordsadfærd

Naltrexon/bupropion indeholder bupropion. Bupropion er indiceret til behandling af depression i nogle lande. En meta-analyse af placebo-kontrollerede kliniske studier af antidepressiva givet til voksne patienter med psykiatriske lidelser viste øget risiko for selvmordsadfærd med antidepressiva sammenlignet med placebo hos patienter, der var under 25 år.

Selv om der i placebo-kontrollerede kliniske forsøg med naltrexon/bupropion til behandling af svær overvægt hos voksne forsøgspersoner ikke blev rapporteret om selvmord eller selvmordsforsøg i studier af op til 56 ugers varighed med naltrexon/bupropion, der blev rapporteret selvmordshændelser (herunder selvmordstanker) hos patienter i alle aldre, der blev behandlet med naltrexon/bupropion efter markedsføring.

Behandlingen med naltrexon/bupropion bør følges med tæt overvågning af patienterne, navnlig dem med høj risiko - især tidligt i behandlingen og efter dosisændringer. Patienter (og nærmeste pårørende) bør gøres opmærksom på behovet for overvågning af enhver klinisk forværring, selvmordsadfærd eller -tanker samt unormale ændringer i adfærd og at straks søge lægelig rådgivning, hvis disse symptomer viser sig.

Krampeanfald

Bupropion er forbundet med en dosis-relateret risiko for krampeanfald, hvor bupropion depot 300 mg giver en anslået forekomst af krampeanfald på 0,1 %. Plasmakoncentrationerne af bupropion og metabolitter af bupropion efter en enkelt administration af 180 mg bupropion som naltrexon/bupropion-tabletter er sammenlignelig med koncentrationerne, der observeres efter en enkelt administration af bupropion depot 150 mg. Der er dog ikke foretaget nogen undersøgelse, der fastslår koncentrationerne af bupropion og metabolitter af bupropion efter gentagen dosering af naltrexon/bupropion-tabletter sammenlignet med bupropion depottabletter. Da det er uvist, om risikoen for krampeanfald med bupropion er relateret til bupropion eller en metabolit af bupropion, og der ikke er data, der viser sammenlignelige plasmakoncentrationer med gentagen dosering, er der usikkerhed om, hvorvidt gentagen dosisadministration af naltrexon/bupropion kan være forbundet med en tilsvarende risiko for anfald som bupropion depot 300 mg. Forekomsten af krampeanfald hos forsøgspersoner, der fik naltrexon/bupropion i kliniske undersøgelser var ca. 0,06 % (2/3239 forsøgspersoner) vs. 0,0 % (0/1515 patienter) på placebo. Denne forekomst af krampeanfald, sammen med forekomsten af krampeanfald hos forsøgspersoner, der fik naltrexon/bupropion i et stort, løbende forsøg vedr. kardiovaskulære udfald (cardiovascular outcomes trial, CVOT), var ikke højere end antallet af krampeanfald med bupropion som enkeltstof i godkendte doser.

Risikoen for anfald er også relateret til patientfaktorer, kliniske situationer og samtidige administreret lægemidler, hvilket skal overvejes i forbindelse med udvælgelsen af patienter, der behandles med naltrexon/bupropion. Naltrexon/bupropion skal afbrydes og ikke genoptages hos patienter, som får et krampeanfald under behandling med lægemidlet. Der bør udvises forsigtighed ved ordination af naltrexon/bupropion til patienter med prædisponerende faktorer, der kan øge risikoen for krampeanfald herunder:

- anamnese af hovedtraume
- overdreven brug af alkohol eller afhængighed af kokain eller stimulanser
- da behandling med naltrexon/bupropion kan resultere i nedsat glukose hos patienter med

- diabetes, bør dosis af insulin og/eller orale diabetiske lægemidler vurderes for at minimere risikoen for hypoglykæmi, som kan prædisponere patienterne for krampeanfald
- samtidig administration af lægemidler, der kan nedsætte krampetærsklen, herunder antipsykotika, antidepressiva, malariamidler, tramadol, theophyllin, systemiske steroider, quinoloner og sederende antihistaminer

Forbruget af alkohol under naltrexon/bupropion-behandling bør minimeres eller undgås.

Patienter, der får opioider

Patienter skal advares mod samtidig brug af opioider under behandling med naltrexon/bupropion (se pkt. 4.3 og 4.5).

Der må ikke gives naltrexon/bupropion til patienter, der aktuelt er afhængige af opioider, herunder opioid-indeholdende lægemidler eller patienter behandlet med opioidagonister, der bruges ved opioidafhængighed (f.eks. metadon, buprenorphin) eller patienter i akut opioidafvænnning (se pkt. 4.3 og 4.5).

Naltrexon/bupropion kan bruges med forsigtighed, efter at opioidbrugen er stoppet i mindst 7 til 10 dage for at forhindre udvikling af abstinenssymptomer. Når der er mistanke om opioidbrug, kan der udføres en test for at sikre clearance af opioidlægemiddel før behandling med naltrexon/bupropion påbegyndes. Hvis kronisk opioid-behandling er påkrævet efter behandlingsstart, så skal behandling med naltrexon/bupropion stoppes. Alvorlige livstruende reaktioner, såsom krampeanfald og serotonergt syndrom, er blevet observeret efter samtidig administration af naltrexon/bupropion og opioider. Utilstrækkelig intra-/postoperativ opioid-analgesi under behandling med naltrexon/bupropion er rapporteret.

Hos patienter, der kræver intermitterende behandling med opioider (f.eks. på grund af et kirurgisk indgreb), bør behandlingen med naltrexon/bupropion afbrydes i mindst 3 dage før og opioid-dosis bør ikke øges over standarddosis. Samtidig brug af opioid eller opioid-lignende lægemidler, herunder analgetika eller hostestillende, blev udelukket under kliniske undersøgelser med naltrexon/bupropion. Omtrent 12 % af patienterne tog dog et samtidigt opioid eller opioid-lignende lægemiddel, mens de var indskrevet i de kliniske undersøgelser med naltrexon/bupropion, hvoraf de fleste fortsatte undersøgelsesbehandling uden afbrydelse af naltrexon/bupropion-dosis uden uheldige konsekvenser.

Forsøg på at overvinde blokade

Forsøget på at overvinde naltrexon-opioid-blokade ved administration af store mængder af exogene opioider er meget farligt og kan føre til en dødelig overdosis eller livstruende opioid-forgiftning (fx. åndedrætsstop, kredsløbskollaps). Patienter skal være opmærksomme på, at de kan være mere følsomme over for lavere doser af opioider efter behandling med naltrexon/bupropion seponeres.

Allergiske reaktioner

Anafylaktoide/anafylaktiske reaktioner karakteriseret ved symptomer såsom kløe, nældefeber, angioødem og dyspnø, der kræver medicinsk behandling, er blevet rapporteret i kliniske forsøg med bupropion. Desuden har der været sjældne spontane postmarketingrapporter vedrørende erythema multiforme og anafylaktisk chok forbundet med bupropion. En patient bør stoppe med at tage naltrexon/bupropion og konsultere en læge, hvis der sker allergiske eller anafylaktoide/anafylaktiske reaktioner (fx. hududslæt, kløe, nældefeber, brystmerter, ødem, og åndenød) under behandlingen.

I forbindelse med bupropion er der rapporteret om ledsmerter, muskelsmerter og feber med udslæt og andre symptomer, der tyder på forsinket overfølsomhed. Disse symptomer kan ligne serumsyge. Patienter bør rådes til at kontakte deres læge, hvis de får disse symptomer. Hvis der er mistanke om serumsyge, bør naltrexon/bupropion seponeres.

Alvorlige kutane bivirkninger (SCAR)

Der er rapporteret alvorlige kutane bivirkninger (SCAR) såsom Stevens-Johnson syndrom (SJS) og akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP), som kan være livstruende eller dødelige, i forbindelse med behandling med naltrexon/bupropion.

Patienter bør informeres om tegn og symptomer og overvåges nøje for hudreaktioner. Hvis der opstår tegn og symptomer, der tyder på disse reaktioner, skal naltrexon/bupropion seponeres øjeblikkeligt og en alternativ behandling overvejes (alt efter behov). Hvis patienten har udviklet en alvorlig reaktion såsom SJS eller AGEP ved brug af naltrexon/bupropion, må behandlingen ikke genoptages hos denne patient på noget tidspunkt.

Forhøjelse af blodtryk

Der blev tidligt observeret forbigående gennemsnitlig øgning fra baseline i det systoliske og diastoliske blodtryk på op til 1 mm Hg i fase 3 kliniske forsøg med naltrexon/bupropion. I et forsøg vedr. kardiovaskulære udfald (cardiovascular outcomes trial, CVOT) med patienter med øget risiko for en kardiovaskulær hændelse blev der også set gennemsnitlig øgning i det systoliske og diastoliske blodtryk i forhold til baseline på cirka 1 mmHg sammenlignet med placebo. Der er i klinisk praksis med andre bupropion-holdige produkter blevet rapporteret om forhøjet blodtryk, i nogle tilfælde alvorlige, der kræver akut behandling. Derudover er der efter markedsføring rapporteret om tilfælde af hypertensiv krise i løbet af den indledende titreringsfase med naltrexon/bupropion.

Blodtryk og puls skal måles før igangsættelse af behandling med naltrexon/bupropion og bør vurderes med jævne mellemrum i overensstemmelse med sædvanlig klinisk praksis. Hvis patienter oplever klinisk relevante og vedvarende stigninger i blodtryk eller puls som følge af behandling med naltrexon/bupropion, bør det seponeres.

Naltrexon/bupropion bør gives med forsigtighed til patienter med kontrolleret hypertension og må ikke gives til patienter med ukontrolleret hypertension (se pkt. 4.3).

Hjerte-kar-sygdom

Der er ingen klinisk erfaring med etablering af sikkerheden for naltrexon/bupropion hos patienter med en nylig anamnese af myokardieinfarkt, ustabil hjertesygdom eller NYHA klasse III eller IV kongestiv hjerteinsufficiens. Naltrexon/bupropion bør anvendes med forsigtighed til patienter med aktiv koronararteriesygdom (fx. vedvarende angina eller nyligt myokardieinfarkt) eller tidligere cerebrovaskulær sygdom.

Brugada-syndrom

Bupropion kan afsløre Brugada-syndrom, som er en sjælden arvelig sygdom i den kardiale natriumkanal med karakteristiske EKG-forandringer (højre grenblok og ST-segmentforhøjelse i højre prækordiale afledninger), som kan medføre hjertestop eller pludselig død. Forsigtighed tilrådes hos patienter med Brugada-syndrom eller en familieanamnese med hjertestop eller pludselig død.

Hepatotoksicitet

I afsluttede kliniske studier med naltrexon/bupropion, hvor daglige doser af naltrexonhydrochlorid varierede fra 16 mg til 48 mg, blev der rapporteret lægemiddelinduceret leverskade (DILI). Der har ifølge rapportering efter markedsføringen også været tilfælde med forhøjede leverenzymmer. En patient med formodet DILI bør stoppe med at tage naltrexon/bupropion.

Ældre

Kliniske studier af naltrexon/bupropion omfattede ikke et tilstrækkeligt antal forsøgspersoner i alderen 65 år og derover for at afgøre, om de responderer anderledes end yngre patienter. Ældre patienter kan være mere følsomme over for bivirkninger af naltrexon/bupropion i centralnervesystemet. Naltrexon og bupropion er kendt for at blive udskilt af nyrene i væsentlig grad og risikoen for bivirkninger af naltrexon/bupropion kan være større hos patienter med nedsat nyrefunktion, en tilstand, der er mere normal hos ældre personer. På grund af dette bør naltrexon/bupropion anvendes med forsigtighed hos patienter over 65 år og anbefales ikke til patienter over 75 år.

Nyreinsufficiens

Naltrexon/bupropion er ikke blevet grundigt evalueret hos patienter med nedsat nyrefunktion. Naltrexon/bupropion er kontraindiceret hos patienter med nyresvigt i terminalfasen. Hos patienter med

moderat eller svær nyreinsufficiens skal den maksimale anbefalede daglige dosis for naltrexon/bupropion nedsættes, idet disse patienter kan have højere lægemiddelkoncentrationer, som kan føre til en stigning i bivirkninger (se pkt. 4.2, 4.8, og 5.2). For personer, der har forhøjet risiko for nedsat nyrefunktion, især personer med diabetes eller ældre mennesker, bør estimeret glomerulær filtrationshastighed (EGFR) vurderes, før der indledes behandling med naltrexon/bupropion (se pkt. 4.2, 4.8, og 5.2).

Nedsat leverfunktion

Naltrexon/bupropion er ikke blevet grundigt evalueret hos patienter med nedsat leverfunktion. Naltrexon/bupropion er kontraindiceret hos patienter med svært nedsat leverfunktion og anbefales ikke til patienter med moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2, 4.3 og 5.2). Hos patienter med let nedsat leverfunktion, skal den maksimale anbefalede daglige dosis af naltrexon/bupropion reduceres, da disse patienter kan have højere lægemiddelkoncentrationer, som kan føre til en stigning i bivirkninger (se pkt. 4.2 og 5.2).

Serotoninsyndrom

Der har efter markedsføring været rapporter om serotoninsyndrom, en potentielt livstruende tilstand, når naltrexon/bupropion blev administreret sammen med et serotonergt middel, såsom selektive serotoninoptagelseshæmmere (SSRI), serotonin-noradrenalin-genoptagelseshæmmere (SNRI) og opioider (f.eks. tramadol, metadon) (se pkt. 4.5 og 4.8). Hvis samtidig behandling med andre serotonerge midler er klinisk berettiget, anbefales omhyggelig observation af patienten, især under behandlingsstart og dosisforøgelse.

Serotoninsyndrom kan omfatte ændringer i mental status (f.eks. agitation, hallucinationer, koma), autonom ustabilitet (f.eks. takykardi, labilt blodtryk, hypertermi), neuromuskulære abnormiteter (f.eks. hyperrefleksi, inkoordination, stivhed) og/eller gastrointestinale symptomer (f.eks. kvalme, opkastning, diarré). Hvis der er mistanke om serotoninsyndrom, bør seponering af behandlingen overvejes.

Neuropsykiatriske symptomer og aktivering af mani

Der er rapporteret aktivering af mani og hypomani hos patienter med affektive sindslidelser, som blev behandlet med andre lignende lægemidler til svære depressioner. Der blev ikke rapporteret om mani eller hypomani i de kliniske forsøg, der vurderer effekten af naltrexon/bupropion hos svært overvægtige, hvilket udelukkede forsøgspersoner, der fik antidepressiva. Naltrexone/bupropion bør anvendes med forsigtighed til patienter med en anamnese med mani.

Panikanfald, særligt hos patienter med en anamnese med psykiske forstyrrelser, er blevet rapporteret med naltrexon/bupropion. De fleste tilfælde forekom i løbet af den indledende titreringsfase og efter dosisændringer. Naltrexon/bupropion bør anvendes med forsigtighed til patienter med en anamnese med psykiske forstyrrelser. Data hos forsøgsdyr tyder på en risiko for misbrug af bupropion. Undersøgelser af misbrugsansvar hos mennesker og omfattende klinisk erfaring viser imidlertid, at bupropion har et lavt misbrugspotentiale.

Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Brugen af naltrexon/bupropion har været forbundet med døsighed og episoder med bevidsthedstab, sommetider forårsaget af krampeanfald. Patienterne skal rådes til forsigtighed, når de fører motorkøretøj eller betjener maskiner under behandling med naltrexon/bupropion, navnlig i starten af behandlingen eller under titreringsfasen. Patienter, der oplever svimmelhed, døsighed, bevidsthedstab eller krampeanfald, bør rådes til at undgå at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, indtil disse bivirkninger er gået væk. Alternativt kan behandlingsophør overvejes (se pkt. 4.7 og 4.8).

Laktose

Patienter med sjældne arvelige tilstande såsom galactose-intolerance, total laktase-mangel eller glucose-galactose-malabsorption bør ikke tage dette lægemiddel.

Uddannelsesmateriale

Alle læger, der har til hensigt at ordinere Mysimba, skal sikre sig, at de har modtaget og er bekendt med uddannelsesmateriale for læger. Læger skal forklare og drøfte fordele og risici ved Mysimba-behandling med patienten, som det fremgår af produktresuméet og vejledningen for ordinerende læger (Lægens tjekliste før og under ordination af Mysimba).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Monoaminoxidasehæmmere (MAO-hæmmere)

Da monoaminoxidase A- og B-hæmmere også forbedrer de catecholaminerge veje på en anden måde end bupropion, må naltrexon/bupropion ikke anvendes sammen med MAO-hæmmere (se punkt 4.3).

Opioider

Naltrexon/bupropion er kontraindiceret til patienter, der samtidigt er afhængige af opioider, herunder opioid-indeholdende lægemidler, patienter behandlet med opioidagonister, der anvendes ved opioidafhængighed (fx. Metadon, buprenorphin) eller patienter i akut opioidafvænnning (se pkt 4.3 og 4.4). På grund af naltrexons modsatrettede virkning på opioidreceptoren, så får patienter, der tager naltrexon/bupropion måske ikke fuldt ud gavn af behandling med opioid-indeholdende lægemidler, såsom midler mod hoste og forkølelse, midler mod diarré og smertestillende midler indeholdende opioider.

Lægemidler, der metaboliseres af cytokrom P450- (CYP) enzymer

Bupropion metaboliseres primært til dets aktive hovedmetabolit hydroxybupropion af cytochrom P450 CYP2B6. Der eksisterer således potentiale for interaktion, når det gives sammen med lægemidler, der inducerer eller hæmmer CYP2B6. Selv om det ikke metaboliseres af CYP2D6 isoenzym, så hæmmer bupropion og dets hovedmetabolit, hydroxybupropion, CYP2D6 pathway og potentiale for at påvirke lægemidler, som metaboliseres af CYP2D6.

CYP2D6 substrater

I en klinisk undersøgelse blev naltrexon/bupropion (32 mg naltrexonhydrochlorid/360 mg bupropionhydrochlorid dagligt) co-administreret med en dosis på 50 mg metoprolol (et CYP2D6-substrat). Naltrexon/bupropion øgede metoprolol AUC og $C_{\max}$ med henholdsvis ca. 4- og 2- gange i forhold til metoprolol alene. Lignende kliniske lægemiddelinteraktioner, der resulterer i øget farmakokinetisk eksponering af CYP2D6-substrater, er også blevet observeret med bupropion som et enkelt lægemiddel med desipramin og venlafaxin.

Co-administration af bupropion med lægemidler, der metaboliseres af CYP2D6-isoenzym, herunder visse antidepressiva (SSRI-præparater og mange tricykliske antidepressiva, fx. desipramin, imipramin, paroxetin), antipsykotika (fx. haloperidol, risperidon og thioridazin), beta-blokkere (fx. metoprolol) og type 1C antiarytmika (fx. propafenon og flecainid) bør foretages med forsigtighed, og der bør igangsættes i den lavere ende af dosisintervallet af det samtidige lægemiddel. Selvom citalopram ikke primært metaboliseres af CYP2D6, så øgede bupropion $C_{\max}$ og AUC for citalopram med henholdsvis 30 % og 40 % i en undersøgelse.

Efter markedsføring har der været rapporter om serotonin syndrom, en potentielt livstruende tilstand, når naltrexon/bupropion blev administreret sammen med et serotonergt middel, såsom selektive serotonin-genoptagelseshæmmere (SSRI), serotonin-noradrenalin-genoptagelseshæmmere (SNRI) og opioider (f.eks. tramadol, metadon) (se pkt. 4.4 og 4.8).

Lægemidler, der kræver metabolisk aktivering af CYP2D6 for at være effektive (fx. tamoxifen), kan have nedsat virkning ved samtidig administration med CYP2D6-hæmmere, såsom bupropion. Hvis der tilsættes naltrexon/bupropion til behandlingsregimet hos en patient, der allerede modtager et lægemiddel, som metaboliseres af CYP2D6, så er det nødvendigt at overveje mindsning af dosis af det oprindelige lægemiddel, især for de samtidige lægemidler med et snævert terapeutisk indeks. Når

det er muligt, så bør muligheden for terapeutisk lægemiddelmonitorering overvejes for lægemidler med et snævert terapeutisk indeks, fx. tricykliske antidepressiva.

CYP2B6-induktorer, -hæmmere og -substrater

Bupropion metaboliseres primært til dets aktive hovedmetabolit hydroxybupropion af CYP2B6-isozymer. Der eksisterer potentiale for en interaktion mellem naltrexon/bupropion og lægemidler, der inducerer eller er substrater af CYP2B6-isozymer.

Da bupropion metaboliseres i stor udstrækning, så tilrådes der forsigtighed, når naltrexon/bupropion co-administreres med lægemidler, der er kendt for at inducere CYP2B6 (fx. carbamazepin, phenytoin, ritonavir, efavirenz), da disse kan påvirke den kliniske effekt af naltrexon/bupropion. I en række undersøgelser med raske frivillige nedsatte ritonavir (100 mg to gange daglig eller 600 mg to gange dagligt) eller ritonavir 100 mg plus lopinavir 400 mg to gange dagligt eksponeringen af bupropion og dets vigtigste metabolitter på en dosisafhængig måde med 20 til 80 %. Tilsvarende nedsatte efavirenz 600 mg én gang dagligt i to uger eksponering af bupropion med ca. 55 % hos raske frivillige.

Co-administration af lægemidler, der kan hæmme metaboliseringen af bupropion via CYP2B6-isoenzym (fx. CYP2B6-substrater: cyclophosphamid, ifosfamid og CYP2B6-hæmmere: orphenadrin, ticlopidin, clopidogrel), kan resultere i øgede bupropion plasmaniveauer og lavere niveauer af aktivt metabolit hydroxybupropion. De kliniske konsekvenser af hæmning af metaboliseringen af bupropion via CYP2B6-enzymet og de deraf følgende ændringer i bupropion-hydroxybupropionforholdet er i øjeblikket ukendt, men kan potentielt medføre reduceret virkning af naltrexon/bupropion.

OCT2-substrater

Bupropion og dets metabolitter hæmmer kompetitivt OCT2 i den basolaterale membran af den renale tubulus, der er ansvarlig for kreatininsekretion på en måde, der svarer til OCT2 substrat cimetidin. Milde stigninger i kreatinin efter langtids-behandling med naltrexon/bupropion er derfor sandsynligvis på grund af hæmning af OCT2 og ikke tegn på ændringer i kreatininclearance. Anvendelse af naltrexon/bupropion med andre OCT2-substrater (fx. metformin) i kliniske forsøg indikerer ikke behov for dosisjustering eller andre forholdsregler.

Andre interaktioner

Selvom kliniske data ikke identificerer en farmakokinetisk interaktion mellem bupropion og alkohol, så har der været sjældne rapporter om uønskede neuropsykiatriske hændelser eller reduceret alkoholtolerance hos patienter, der drikker alkohol under bupropionbehandling. Der er ingen kendte farmakokinetiske interaktioner mellem naltrexon og alkohol. Forbruget af alkohol under naltrexon/bupropion-behandling bør minimeres eller undgås.

Der bør udvises forsigtighed ved ordination af naltrexon/bupropion til patienter med prædisponerende faktorer, der kan øge risikoen for krampeanfald herunder:

- da behandling med naltrexon/bupropion kan resultere i nedsat glukose hos patienter med diabetes, bør dosis af insulin og/eller orale diabetiske lægemidler vurderes for at minimere risikoen for hypoglykæmi, som kan prædisponere patienterne for krampeanfald
- samtidig administration af lægemidler, der kan nedsætte krampetærsklen, herunder antipsykotika, antidepressiva, malariamidler, tramadol, theophyllin, systemiske steroider, quinoloner og sederende antihistaminer

Naltrexon/bupropion er kontraindiceret hos patienter, som får samtidig behandling med monoaminoxidasehæmmere, bupropion eller naltrexon, patienter, som gennemgår akut alkohol-, opioid- eller benzodiazepinafvænnings, patienter der aktuelt er afhængige af opioider (se pkt. 4.3).

Administration af naltrexon/bupropion til patienter, der får enten levodopa eller amantadin samtidigt, bør ske med forsigtighed. Begrænsede kliniske data tyder på en højere forekomst af bivirkninger (fx. kvalme, opkastning og neuropsykiatriske bivirkninger - se pkt 4.8) hos patienter, der får bupropion samtidigt med enten levodopa eller amantadin.

Administration af naltrexon/bupropion med hæmmere eller inducere af UGT 1A2 og 2B7 bør ske med

forsigtighed, da disse kan ændre eksponeringen af naltrexon.

Samtidig administration af naltrexon/bupropion med digoxin kan reducere digoxinniveauerne i plasma. Overvåg digoxinniveauerne i plasma hos patienter, der samtidig behandles med naltrexon/bupropion og digoxin. Læger skal være opmærksomme på, at niveauerne af digoxin kan stige ved seponering af naltrexon/bupropion, og patienten skal overvåges for mulig digoxinforgiftning.

Naltrexon/bupropion er ikke undersøgt i forbindelse med alfa-adrenerge blokkere eller clonidin.

Da bupropion metaboliseres i stor udstrækning, så tilrådes der forsigtighed, når naltrexon/bupropion co-administreres med lægemidler, der er kendt for at hæmme metaboliseringen (fx. valproat), da disse kan påvirke den kliniske effekt og sikkerhed.

Naltrexon/bupropion skal helst tages sammen med mad, da det er kendt, at både naltrexon og bupropion plasmakoncentrationer forhøjes med mad og data om sikkerhed og effekt fra kliniske forsøg er baseret på dosering med mad.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der foreligger ingen eller ikke tilstrækkelige data for brug af naltrexon/bupropion til gravide kvinder. Kombinationen er ikke afprøvet i undersøgelser om reproduktionstoksicitet. Undersøgelser med naltrexon i dyr har vist reproduktiv toksicitet (se pkt. 5.3). Dyreforsøg med bupropion viser ingen klare tegn på forplantningsevnen. Den potentielle risiko for mennesker kendes ikke. Naltrexon/bupropion bør ikke anvendes under graviditet eller til kvinder, der prøver at blive gravide.

Amning

Naltrexon og bupropion og deres metabolitter udskilles i human mælk.

Da der er begrænsede oplysninger om den systemiske eksponering for naltrexon og bupropion hos spædbørn/nyfødte, der ammes, så kan der ikke udelukkes en risiko for nyfødte/spædbørn. Naltrexon/bupropion bør ikke anvendes under amning.

Fertilitet

Der er ingen data om fertilitet fra den kombinerede brug af naltrexon og bupropion. Der er ikke observeret effekt på fertiliteten i undersøgelser om reproduktionstoksicitet med bupropion. Naltrexon indgivet oralt til rotter forårsagede en signifikant stigning i pseudodrægtighed og et fald i drægtighedsrater ved cirka 30 gange naltrexondosis fra naltrexon/bupropion. Relevansen af disse observationer for menneskers fertilitet er ikke kendt (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Naltrexon/bupropion har en indvirkning på evnen til at køre eller bruge maskiner. Ved bilkørsel eller betjening af maskiner skal der tages hensyn til, at der kan forekomme svimmelhed, døsighed, bevidsthedstab og krampeanfald i forbindelse med behandlingen.

Patienterne bør advares mod at føre motorkøretøj eller betjene farligt maskineri, i tilfælde af at naltrexon/bupropion påvirker deres evne til at deltage i sådanne aktiviteter (se pkt. 4.4 og 4.8).

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

I kliniske undersøgelser afbrød 23,8 % af forsøgspersoner, der fik naltrexon/bupropion og 11,9 % af forsøgspersoner, der fik placebo, behandlingen på grund af en utilsigtet reaktion. De hyppigste bivirkninger af naltrexon/bupropion er kvalme (meget almindelig), forstoppelse (meget almindelig),

opkastning (meget almindelig), svimmelhed og mundtørhed (almindelig). De hyppigste bivirkninger, der medfører seponering af naltrexon/bupropion var kvalme (meget almindelig), hovedpine (meget almindelig), svimmelhed (almindelig) og opkastning (meget almindelig).

Tabuleret oversigt over bivirkninger

Sikkerhedsprofilen for naltrexon/bupropion (NB), der er sammenfattet i tabel 1 herunder, er baseret på kliniske forsøg udført med fastdosis-kombination (bivirkninger med en hyppighed på mindst 0,1 % og det dobbelte af placebo) og/eller datakilder efter markedsføring. Listen over termer i tabel 2 indeholder oplysninger om bivirkningerne af enkeltkomponenterne naltrexon (N) og bupropion (B), der er identificeret i deres respektive godkendte produktresuméer til forskellige indikationer.

Hyppigheden af bivirkninger er opstillet i henhold til følgende: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 1. Bivirkninger rapporteret hos forsøgspersoner, der fik naltrexon/bupropion som fast-dosis- kombination

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkning
Blod og lymfesystem	Sjælden	Nedsat hæmatokrit Nedsat lymfocytaltal
	Ikke kendt	Lymfadenopati
Immunsystemet	Ikke almindelig	Overfølsomhed, nældefeber
	Sjælden	Angioødem
Metabolisme og ernæring	Sjælden	Dehydrering
Psykkiske forstyrrelser	Almindelig	Angst, søvnløshed
	Ikke almindelig	Unormale drømme Agitation Humørsvingninger Nervøsitet Anspændthed
	Sjælden	Hallucination
	Ikke kendt	Panikanfald
Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkning
	Ikke kendt	Affektive lidelser Aggression Forvirret sindstilstand Vrangforestillinger Depression Desorientering Opmærksomhedsforstyrrelse Fjendtlighed Tab af libido Mareridt Paranoia Psykotiske lidelser Selvmordstanker* Selvmordsforsøg Selvmordsadfærd
Nervesystemet	Meget almindelig	Hovedpine
	Almindelig	Svimmelhed Tremor Smagsforstyrrelser Sløvhed Døsighed
	Ikke almindelig	Intentionstremor Balanceforstyrrelse Amnesi
	Sjælden	Bevidsthedstab Paræstesi Præsynkope Krampeanfald** Synkope

	Ikke kendt	Dystoni Svækket hukommelse Parkinsonisme Rastløshed Serotoninsyndrom****
Øjne	Ikke kendt	Øjenirritation Øjensmerter eller astenopi Hævede øjne Øget tåreflåd Fotofobi Sløret syn
Øre og labyrint	Almindelig	Tinnitus Vertigo
	Ikke almindelig	Transportsyge
	Ikke kendt	Øreubehag Ørepine
Hjerte	Almindelig	Palpitationer Forhøjet puls
	Ikke almindelig	Takykardi
Vaskulære sygdomme	Almindelig	Hedetur Hypertension Forhøjet blodtryk
Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkning
	Ikke kendt	Blodtryksudsving
Luftveje, thorax og mediastinum	Ikke kendt	Hoste Dysfoni Dyspnø Nasal kongestion Nasalt ubehag Oropharyngeal smerte Næseflåd Bihulelidelse Nysen Gaben
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Kvalme Forstoppelse Opkastning
	Almindelig	Mundtørhed Smerter i den øvre del af maven Mavesmerter
	Ikke almindelig	Maveubehag Dyspepsi Opstød
	Sjælden	Hæmatokesi Brok Læbehævelse Smerter i den nedre del af maven Caries*** Tandpine
	Ikke kendt	Diarré Flatulens Hæmorider Mavesår

Lever og galdeveje	Ikke almindelig	Cholecystitis Forhøjet ALAT Forhøjet ASAT Forhøjede leverenzzymer
	Sjælden	Lægemiddelforårsaget leverskade
	Ikke kendt	Hepatitis
Hud og subkutane væv	Almindelig	Hyperhidrose Pruritus Alopeci Udslæt
	Ikke kendt	Acne Erythema multiforme og Stevens-Johnsons syndrom Kutan lupus erytematosus Forværring af systemisk lupus erytematosus Akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP)
Knogler, led, muskler og bindevæv	Sjælden	Kæbesmerter
	Ikke kendt	Artralgi Lyskesmerter Myalgi Rabdomyolyse
Nyrer og urinveje	Ikke almindelig	Forhøjet kreatinin i blodet
	Sjælden	Imperiøs vandladning
Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkning
	Ikke kendt	Dysuri Pollakisuri Vandladningshyppighed og/eller retention
Det reproduktive system og mammae	Ikke almindelig	Erektile dysfunktion
	Sjælden	Uregelmæssig menstruation Vaginal blødning Vulvovaginal tørhed
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindelig	Træthed Nervøsitet Irritabilitet
	Ikke almindelig	Asteni Følelse af unormalitet Varmefølelse Øget appetit Tørst
	Sjælden	Brystsmerter Perifer kulde Pyreksi
	Ikke kendt	Kuldegysninger Øget energi

* Der er rapporteret tilfælde af selvmordstanker og selvmordsadfærd under behandling med NB (se pkt. 4.4).

** Forekomsten af krampeanfald er ca. 0,1 % (1/1.000). Den mest almindelige form for krampeanfald er generaliserede toniske-kloniske anfald, en anfaldstype, som nogle gange kan resultere i postikal forvirring eller hukommelsessvækkelse (se pkt. 4.4).

*** Selv om tandpine og caries ikke opfylder kriterierne for optagelse i denne tabel, er disse anført baseret på undergruppen af patienter med mundtørhed, hvor der blev observeret en højere forekomst af tandpine og caries ved behandling med NB versus placebo.

**** Serotoninsyndrom kan forekomme som en konsekvens af en interaktion mellem bupropion og et serotonergt lægemiddel (fx. selektive serotonin-genoptagelseshæmmere (SSRI) eller serotonin-

noradrenalin-genoptagelseshæmmere (SNRI) og opioider (se pkt. 4.4 og 4.5)).

***** Tilfælde af hypertensiv krise efter markedsføring blev der rapporteret i den indledende titreringsfase.

Da NB er en fast kombination af to aktive stoffer, kan der, udover de i tabel 1 anførte termer, forekomme yderligere bivirkninger, som det er set med ét af de aktive stoffer. De yderligere bivirkninger, der forekommer med et af stofferne (bupropion eller naltrexon), når de anvendes til indikationer, der ikke er relateret med fedme, er sammenfattet i tabel 2.

Tabel 2. Bivirkninger af de enkelte komponenter naltrexon og bupropion identificeret i de respektive godkendte produktresuméer.

Systemorganklasse	Hyppeghed	Bivirkning
Infektioner og parasitære sygdomme	Ikke almindelig	Oral herpes (N) Tinea pedis (N)
Blod og lymfesystem	Ikke almindelig	Idiopatisk trombocytopenisk purpura (N)
Immunsystemet	Meget sjælden	Mere alvorlige overfølsomhedsreaktioner, herunder angioødem, dyspnø/bronchospasme og anafylaktisk chok. Artralgi, myalgi og feber er også blevet rapporteret i forbindelse med udslæt og andre symptomer, der tyder på
Systemorganklasse	Hyppeghed	Bivirkning
		forsinket overfølsomhed. Disse symptomer kan ligne serumsygdom (B).
Metabolisme og ernæring	Almindelig	Nedsat appetit (N)
	Ikke almindelig	Anoreksi (B) Blodglukoseforstyrrelser (B)
Psyriske forstyrrelser	Almindelig	Koncentrationsforstyrrelse (B)
	Ikke almindelig	Vrangforestillinger (B) Depersonalisation (B) Libidoforstyrrelse (N) Paranoia (B)
Nervesystemet	Ikke almindelig	Ataksi (B) Manglende koordination (B)
Øjne	Ikke almindelig	Synsforstyrrelse (B)
Hjerte	Almindelig	Ændring i elektrokardiogram (N)
Vaskulære sygdomme	Ikke almindelig	Postural hypotension (B) Vasodilatation (B)
Luftveje, thorax og mediastinum	Ikke almindelig	Forøget sputum (N)
Mave-tarm-kanalen	Almindelig	Smagsforstyrrelser (B)
Lever og galdeveje	Ikke almindelig	Øget bilirubin i blodet (N) Gulsot (B)
Hud og subkutane væv	Ikke almindelig	Forværring af psoriasis (B) Seborré (N)
Knogler, led, muskler og bindevæv	Ikke almindelig	Muskeltrækninger (B)

Det reproduktive system og mammar	Almindelig	Forsinket ejakulation (N)
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Ikke almindelig	Vægtøgning (N)

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Krampeanfald

Forekomsten af anfald i naltrexon/bupropion i løbet af det kliniske program var 0,06 % (2/3239 forsøgspersoner). Blandt gruppen af forsøgspersoner, der blev behandlet med naltrexon/bupropion, blev begge tilfælde af anfald betragtet som alvorlige og førte til seponering af behandlingen (se pkt. 4.4). Der var ingen tilfælde af krampeanfald i placebogruppen.

Gastrointestinale bivirkninger

Langt de fleste forsøgspersoner, der blev behandlet med naltrexon/bupropion og som fik kvalme, rapporterede tilfældet inden for 4 uger efter behandlingens start. Tilfældene var generelt selv-limiterende. De fleste tilfælde forsvandt inden for 4 uger og næsten alle forsvandt inden uge 24. Ligeledes blev de fleste af tilfældene af forstoppelse, hos forsøgspersoner behandlet med naltrexon/bupropion, rapporteret i den dosiseskalierende fase. Tiden indtil resolution af forstoppelse var ens mellem forsøgspersoner behandlet med naltrexon/bupropion og forsøgspersoner, der blev behandlet med placebo. Ca. halvdelen af forsøgspersonerne, der blev behandlet med naltrexon/bupropion og som fik opkastning, rapporterede først tilfældet under den dosiseskalierende fase. Tiden indtil resolution af opkastning var typisk hurtig (inden for en uge) og næsten alle tilfælde forsvandt inden for 4 uger. Forekomsten af svær kvalme, svær forstoppelse og svær opkastning var lav, men var højere hos forsøgspersoner, der blev behandlet med naltrexon/bupropion sammenlignet med forsøgspersoner, der blev behandlet med placebo (svær kvalme: naltrexon/bupropion (1,9 %), placebo (<0,1 %), svær forstoppelse: naltrexon/bupropion (0,6 %), placebo (0,1 %); alvorlig opkastning: naltrexon/bupropion (0,7 %), placebo (0,3 %)). Ingen tilfælde af kvalme, forstoppelse eller opkastning blev betragtet som alvorlige.

Andre hyppige bivirkninger

De fleste forsøgspersoner, der blev behandlet med naltrexon/bupropion, rapporterede først om svimmelhed, hovedpine, søvnløshed eller mundtørhed i den dosiseskalierende fase. Mundtørhed kan være forbundet med tandpine og caries. I undergruppen af forsøgspersoner med mundtørhed blev der observeret en højere forekomst af tandpine og caries hos forsøgspersoner, der blev behandlet med naltrexon/bupropion sammenlignet med forsøgspersoner, der blev behandlet med placebo. Forekomsten af svær hovedpine, svær svimmelhed og svær søvnløshed var lav, men var højere hos forsøgspersoner, der blev behandlet med naltrexon/bupropion sammenlignet med forsøgspersoner, der blev behandlet med placebo (svær hovedpine: naltrexon/bupropion (1,1%), placebo (<0,3 %), svær svimmelhed: naltrexon/bupropion (0,6 %), placebo (0,2 %); svær søvnløshed: naltrexon/bupropion (0,4 %), placebo (0,1 %)). Der var ingen tilfælde af svimmelhed, mundtørhed, hovedpine eller søvnløshed hos forsøgspersoner behandlet med naltrexon/bupropion, der blev betragtet som alvorlige.

Ældre

Ældre patienter kan være mere følsomme over for nogle af bivirkningerne af naltrexon/bupropion (primært svimmelhed og rystelser), der relateres til centralnervesystemet. Der er en øget forekomst af gastrointestinale lidelser hos højere aldersgrupper. Følgende var fælles for de tilfælde, der førte til seponering blandt ældre: kvalme, opkastning, svimmelhed, forstoppelse.

Type 2 diabetes

Patienter med type 2-diabetes i behandling med naltrexon/bupropion viste en højere forekomst af gastrointestinale bivirkninger, primært kvalme, opkastning og diarré, end personer uden diabetes. Patienter med type 2-diabetes kan være mere udsatte for disse tilfælde på grund af samtidigt lægemiddelbrug (fx. metformin) eller kan være mere udsatte for underliggende gastrointestinale lidelser (fx. gastroparese), hvilket prædisponerer for gastrointestinale symptomer.

Nyreinsufficiens

Patienter med moderat nedsat nyrefunktion havde en højere forekomst af gastrointestinale og centralnervesystemsrelaterede bivirkninger, disse patienter havde således generelt lavere tolerabilitet af naltrexon/bupropion ved en samlet daglig dosis på 32 mg naltrexonhydrochlorid/360 mg bupropionhydrochlorid, som menes at skyldes højere plasmakoncentrationer af aktive metabolitter. Typerne af tolerabilitetstilfælde lignede de tilfælde, der blev observeret hos patienter med normal nyrefunktion (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.2).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Erfaring med human overdosering

Der er ingen klinisk erfaring med overdosering med kombineret brug af bupropion og naltrexon. Den maksimale daglige dosis af kombineret brug af bupropion og naltrexon administreret i kliniske forsøg indeholdt 50 mg naltrexon-hydrochlorid og 400 mg bupropion-hydrochlorid. De alvorligste kliniske implikationer af kombineret anvendelse af bupropion- og naltrexon-overdosis er sandsynligvis relateret til bupropion.

Bupropion

Der er rapporteret om akut indtagelse af doser på mere end 10 gange den maksimale terapeutiske dosis af bupropion (svarende til mere end ca. 8 gange den anbefalede daglige dosis af naltrexon/bupropion).

Der blev rapporteret om anfald i ca. en tredjedel af disse tilfælde af overdosis. Andre alvorlige reaktioner med overdoser af kun bupropion omfattede hallucinationer, tab af bevidsthed, sinus takykardi og EKG-forandringer såsom kredsløbsforstyrrelser (herunder QRS-forlængelse) eller arytmier. Der er rapporteret om feber, muskelstivhed, rhabdomyolyse, hypotension, stupor, koma og respirationsinsufficiens, hovedsagelig når bupropion var en del af flere overdoser.

Selv om de fleste forsøgspersoner kom sig uden følgevirkninger, så er der rapporteret om dødsfald i forbindelse med overdoser af udelukkende bupropion hos forsøgspersoner, der indtog store doser af lægemidlet. Serotoninsyndrom er også rapporteret.

Naltrexon

Der er begrænset erfaring med overdosering af naltrexon-monoterapi hos mennesker. I én undersøgelse fik forsøgspersoner 800 mg naltrexon daglig (svarende til 25 gange den anbefalede daglige dosis af naltrexon/bupropion) i op til en uge, hvor der ikke opstod tegn på toksicitet.

Håndtering af overdosis

Der bør sikres passende luftveje, ilttilførsel og ventilation. Hjerterytme og vitale tegn bør overvåges. Der anbefales også EEG-monitorering i de første 48 timer efter indtagelse. Generelle understøttende og symptomatiske forholdsregler anbefales også. Det anbefales ikke at fremkalde opkastning.

Der bør tildeles aktivt kul. Der er ingen erfaring med brug af forceret diurese, dialyse, hæmoperfusion eller udskiftningstransfusion i håndteringen af overdoser med kombineret anvendelse af bupropion og naltrexon. Der er ingen kendte specifikke antidoter til kombineret brug af bupropion og naltrexon.

På grund af den dosisrelaterede risiko for anfald med bupropion, så bør hospitalsindlæggelse overvejes ved mistanke om overdosering med naltrexon/bupropion. Baseret på undersøgelser hos dyr, så anbefales det, at anfald behandles med intravenøs benzodiazepin-tildeling og andre relevante støtteforanstaltninger.

5. FARMAKOLOGISKE OPLYSNINGER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk kategori: antifedmedprodukter eksklusive diætprodukter, centralt virkende antifedmedprodukter,
ATC-kode: A08AA62

Virkningsmekanisme og farmakodynamisk virkning

Der er endnu ikke fuld forståelse af de nøjagtige neurokemiske appetitundertrykkende virkninger af naltrexon/bupropion. Lægemidlet har to komponenter: naltrexon, en mu-opioid antagonist og bupropion, en svag hæmmer af neuronal dopamin og noradrenalin reuptake. Disse komponenter påvirker to vigtige områder i hjernen, specielt den bueformede kerne i hypothalamus og det mesolimbiske dopaminerge belønningssystem.

I den bueformede kerne i hypothalamus stimulerer bupropion pro-opiomelanocortin (POMC) neuroner, der frigiver alpha-melanocyt-stimulerende hormon (α -MSH), som igen binder til og stimulerer melanocortin 4-receptorer (MC4-R). Når α -MSH er frigivet, så frigiver POMC-neuroner samtidig β -endorphin, en endogen agonist af mu-opioidreceptorer. Binding af β -endorfin til mu-opioid receptorer på POMC-neuroner formidler en negativ feedback-loop på POMC-neuroner, der fører til et fald i frigivelsen af α -MSH. Blokering denne hæmmende feedback-loop med naltrexon menes at fremme en mere potent og længerevarig aktivering af POMC-neuroner og derved forstærke virkningerne af bupropion på energibalancen. Prækliniske data tyder på, at naltrexon og bupropion kan have mere end blot additiv virkning på at nedsætte fødeindtagelsen i denne region, når det administreres sammen.

Klinisk virkning og sikkerhed

Virkningerne af naltrexon/bupropion på vægttab, vedligeholdelse af vægt, taljemål, kropssammensætning, svær overvægt-relaterede markører for kardiovaskulære og metaboliske parametre og patientrapporterede vurderinger blev undersøgt i dobbelt placebo-kontrollerede forsøg vedr. svær overvægt fase 2 og fase 3 (BMI-område 27-45 kg/m²) med undersøgelser, der varede mellem 16 og 56 uger randomiseret til naltrexonhydrochlorid (16 til 50 mg/dag) og/eller bupropionhydrochlorid (300 til 400 mg/dag) eller placebo.

Effekt på vægttab og vedligeholdelse af vægt

Der blev udført fire multicenter, dobbelte placebo-kontrollerede svær overvægt fase 3 undersøgelser (NB-301, NB-302, NB-303 og NB-304) for at vurdere virkningen af naltrexon/bupropion sammenholdt med livsstilsændringer hos 4.536 forsøgspersoner randomiseret til naltrexon/bupropion eller placebo. Behandlingen blev indledt med en dosisopbygningsperiode. Tre af disse undersøgelser (NB-301, NB-302 og NB-304) havde primært endpoint i uge 56, og 1 undersøgelse (NB-303) havde primært endpoint i uge 28, men fortsatte i 56 uger. Undersøgelser NB-301, NB-303 og NB-304 indeholdt periodisk vejledning fra undersøgelsesstederne om at reducere kalorieindtag og øge den fysiske aktivitet, mens NB-302 indeholdt et intensivt adfærdsændringsprogram bestående af 28 grupperådgivningssessioner i løbet af 56 uger, samt en fastsat streng diæt og motionsforløb. NB-304 evaluerede forsøgspersoner med type 2-diabetes, der ikke opnåede glykæmisk HbA_{1c} <7 % (53 mmol/mol) med orale anti-diabetes agenter eller kun med diæt og motion. NB-303 omfattede en re-randomisering på en blindet måde og tilføjelsen af en højere dosis af naltrexon (naltrexonhydrochlorid 48 mg/bupropionhydrochlorid 360 mg) i uge 28 til halvdelen af kohorten af forsøgspersoner i den aktive behandlingsdel, der ikke responderede på behandlingen, og som sådan blev det primære endpoint ved sammenligning af vægtændring med 32 mg naltrexonhydrochlorid/360 mg bupropionhydrochlorid versus placebo evalueret i uge 28.

Af den samlede population af 4.536 forsøgspersoner i naltrexon/bupropion fase 3-undersøgelsen havde 25 % hypertension, 33 % havde fastende glukose-niveauer på ≥ 100 mg/dl (5,6 mmol/l) ved baseline, 54 % havde dyslipidæmi ved undersøgelsens start og 11 % havde type 2 diabetes.

I de kombinerede fase 3-undersøgelser var den gennemsnitlige alder 46 år, 83 % var kvinder og 77 % var hvide, 18 % var sorte og 5 % var andre racer. Baseline betyder, at BMI var 36 kg/m² og betyder, at taljemålet var 110 cm. De to co-primære endpoints var procentvis ændring fra baseline kropsvægt og andelen af forsøgspersoner, der opnåede ≥ 5 % total nedsat kropsvægt. Data-resuméer for gennemsnitlig ændring i kropsvægt afspejler Intent-to-Treat (ITT) population, defineret som forsøgspersoner, der blev randomiseret, havde en baseline kropsvægtsmåling og havde mindst én kropsvægtsmåling efter baseline i den definerede behandlingsfase, ved hjælp af en 'last observation carried forward' (LOCF) analyse, samt en completers analyse. Resuméer af andelen af forsøgspersoner, der opnåede ≥ 5 % eller ≥ 10 % reduktion i kropsvægt, anvender en 'baseline observation carried forward' (BOCF) analyse af alle randomiserede forsøgspersoner. Samlet kompliance var ens mellem forsøg og ens mellem behandlingsgrupper. Behandlingskompliance for de integrerede fase 3-studier var: 67 % NB vs. 74 % placebo efter 16 uger, 63 % NB vs. 65 % placebo efter 26 uger, 55 % NB vs. 55 % placebo efter 52 uger.

Som det ses i tabel 2, så havde NB-301 forsøgspersonerne et gennemsnitligt procentvis vægttab på -5,4 %, mens de fik naltrexon/bupropion mod -1,3 % hos placebo-behandlede forsøgspersoner. Der blev oftere observeret vægttab på mindst 5 % baseline kropsvægt hos forsøgspersoner, der blev behandlet med naltrexon/bupropion (31 %) sammenlignet med placebo (12 %) (tabel 3). Der blev observeret et mere udtalt vægttab i kohorten af forsøgspersoner, der afsluttede 56 uger af behandlingen med naltrexon/bupropion (-8,1 %) sammenlignet med placebo (-1,8%). Der blev set sammenlignelige resultater i NB-303-undersøgelsen, der er af tilsvarende type, med signifikant vægttab observeret i naltrexon/bupropion-behandlede forsøgspersoner sammenlignet med placebo ved uge 28 primært endpoint og opretholdt gennem 56 uger fra baseline (tabel 3).

Naltrexon/bupropion blev også evalueret i kombination med intensiv adfærdsmæssig modifikationsrådgivning i NB-302-undersøgelsen. Tilsvarende var der et større gennemsnitligt vægttab fra baseline for naltrexon/bupropion-behandlede (-8,1 %) i forhold til undersøgelsen

NB-301 (-5,4%) ved uge 56 og for placebo (-4,9 %) sammenlignet med undersøgelse NB-301 (-1,3 %).

De observerede behandlingsvirkninger hos svært overvægtige og overvægtige patienter med type 2-diabetes mellitus (undersøgelse NB-304) var noget mindre udtalte end dem, der observeres i de andre fase 3-undersøgelser. Naltrexon/bupropion (-3,7 %) var signifikant ($p < 0,001$) mere effektiv end placebobehandling (-1,7 %) hos denne population.

Tabel 3. Gennemsnitligt vægttab (% ændring) fra baseline til uge 56 i naltrexon/bupropion (NB) fase 3 undersøgelser NB-301, NB-302 og NB-304 og fra baseline til uge 28 i fase 3 undersøgelse NB-303

	56-ugers data						28-ugers data	
	NB-301		NB-302		NB-304		NB-303	
	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO
Intent-to-Treat analysesæt⁺								
N	538	536	565	196	321	166	943	474
Baseline (kg)	99,8	99,5	100,3	101,8	104,2	105,3	100,4	99,4
LS gennemsnitlig (95 % CI) % ændring fra baseline	-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)
Completers analysesæt⁺⁺								
N	296	290	301	106	175	100	619	319
Baseline (kg)	99,8	99,2	101,2	100,4	107,0	105,1	101,2	99,0
LS gennemsnitlig (95% CI) % ændring fra baseline	-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, konfidensinterval; LS, mindste kvadraters metode.

95 % konfidensintervaller beregnet som $LS \text{ Mean} \pm 1,96 \times \text{Standard Error}$.

+ Forsøgspersoner, som var randomiseret, havde en baseline kropsvægtmåling og havde mindst én post-baseline kropsvægtmåling i den definerede behandlingsfase. Resultaterne er baseret på 'last observation carried forward' (LOCF).

++ Forsøgspersoner, der har en baseline og en post-baseline kropsvægtmåling og har gennemført 56 uger (Undersøgelser NB-301, NB-302 og NB-304) eller 28 uger (NB-303) med behandling.

* Forskel fra placebo, $p < 0,001$

Undersøgelser NB-301, NB-302 og NB-303 blev udført hos forsøgspersoner, som var svært overvægtige eller overvægtige eller overvægtige med co-morbiditeter. Undersøgelse NB-302 havde et mere intensivt adfærdsmodifikationsprogram, mens undersøgelse NB-303s primære endpoint var ved uge 28 for at tillade re-randomisering til forskellige doser i den sidste del af undersøgelsen.

Undersøgelse NB-304 blev gennemført hos forsøgspersoner, der var overvægtige eller svært overvægtige og havde type 2-diabetes mellitus.

Procentdelen af forsøgspersoner med ≥ 5 % eller ≥ 10 % vægttab fra baseline var større med naltrexon/bupropion sammenlignet med placebo i alle fire fase 3 overvægtsforsøg (tabel 4).

Tabel 4. Procent (%) af forsøgspersoner, der taber ≥ 5 % og ≥ 10 % kropsvægt fra baseline til uge 56 i fase 3 undersøgelser NB301, NB302 og NB304 og fra baseline til uge 28 i fase 3 undersøgelse NB303

	56-ugers data						28-ugers data	
	NB-301		NB-302		NB-304		NB-303	
	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO
Randomiseret population⁺								
N	583	581	591	202	335	170	1001	495
≥ 5 % vægttab	31*	12	46**	34	28*	14	42*	14
≥ 10 % vægttab	17*	5	30*	17	13**	5	22*	6
Completers⁺⁺								
N	296	290	301	106	175	100	619	319
≥ 5 % vægttab	62	23	80	60	53	24	69	22
≥ 10 % vægttab	34	11	55	30	26	8	36	9

⁺ Med 'baseline observation carried forward' (BOCF)

⁺⁺ Forsøgspersoner, der har en baseline og en post-baseline kropsvægtmåling og har gennemført 56 uger (Undersøgelser NB-301, NB-302 og NB-304) eller 28 uger (NB-303) med behandling.

* Forskel fra placebo, $p < 0,001$

** Forskel fra placebo, $p < 0,01$

Undersøgelser NB-301, NB-302 og NB-303 blev udført hos forsøgspersoner, som var svært overvægtige eller overvægtige eller overvægtige med co-morbiditeter. Undersøgelse NB-302 havde et mere intensivt adfærdsmodifikationsprogram, mens undersøgelse NB-303s primære endpoint var ved uge 28 for at tillade re-randomisering til forskellige doser i den sidste del af undersøgelsen. Undersøgelse NB-304 blev gennemført hos forsøgspersoner, der var overvægtige eller svært overvægtige og havde type 2-diabetes mellitus.

Blandt forsøgspersonerne med observerede data ved uge 16 i de fire fase 3 kliniske forsøg havde 50,8 % af de randomiserede til at modtage naltrexon/bupropion mistet ≥ 5 % af baseline kropsvægt sammenlignet med 19,3 % af placebo-behandlede forsøgspersoner (uge 16 respondenter). Efter et år var det gennemsnitlige vægttab (ved hjælp af LOCF-metoden) blandt disse Uge 16 Respondenter, der fik naltrexon/bupropion, 11,3 %, med 55 %, der havde tabt ≥ 10 % kropsvægt. Derudover havde Uge 16 Respondenter, der fik naltrexon/bupropion, en høj retentionsrate med 87 %, der gennemførte 1 års behandling. Vægttabstærsklen på ≥ 5 % ved uge 16 havde 86,4 % positiv prædiktiv værdi og 84,8 % negativ prædiktiv værdi til bestemmelse af, om forsøgspersonen, der blev behandlet med naltrexon/bupropion ville opnå mindst 5 % vægttab i uge 56. Forsøgspersoner, der ikke opfyldte early response-kriteriet, viste sig ikke at have øget tolerabilitet eller sikkerhedsproblemer i forhold til forsøgspersoner, som havde en gunstig tidlig respons.

Virkning på kardiovaskulære og metaboliske parametre

Der blev observeret forbedringer for taljemål (herunder forsøgspersoner med type 2-diabetes), triglycerider, HDL-C og LDL-C/HDL-C-forhold for forsøgspersoner, der blev behandlet med naltrexon/bupropion vs. placebo i alle fase 3-undersøgelser (tabel 4). Der blev set forbedringer i triglycerider, HDL-C og LDL-C/HDL-C-forhold i naltrexon/bupropion-behandlede forsøgspersoner, der var diagnosticerede med baseline dyslipidæmi uanset dyslipidæmi-behandling. Ændringer i gennemsnitligt blodtryk er beskrevet i pkt. 4.4. Derudover var der reduktion i fastende insulin og HOMA-IR, et mål for insulinresistens, i naltrexon/bupropion-behandlede forsøgspersoner, der ikke har type 2-diabetes.

Virkning på glykæmisk kontrol hos svært overvægtige patienter med type 2-diabetes

Efter 56 ugers behandling hos forsøgspersoner med type 2-diabetes (NB-304), udviste naltrexon/bupropion forbedringer i parametre for blodsukkerregulering sammenlignet med placebo (tabel 4). Der blev observeret større HbA1c-forbedring i forhold til placebo ved den første post-

baseline måling (uge 16, $p < 0,001$). Gennemsnitlig HbA1c-ændring fra baseline ved uge 56 var -

0,63 % hos forsøgspersoner, der blev behandlet med naltrexon/bupropion sammenlignet med forsøgspersoner, der fik placebo -0,14 % (p <0,001). Hos forsøgspersoner med baseline HbA1c > 8 % (64 mmol/mol) var HbA1c-ændringer på endpoint henholdsvis -1,1 % og -0,5 % for naltrexon/bupropion sammenlignet med placebo. Der blev observeret forbedringer for fastende glukose, fastende insulin, HOMA-IR og procent af forsøgspersoner, der krævede undsættende diabetes-lægemidler hos forsøgspersoner behandlet med naltrexon/bupropion vs. placebo.

Tabel 5. Ændring i kardiovaskulære og metaboliske parametre fra baseline til uge 56 i fase 3 undersøgelser NB301, NB302 og NB304 og fra baseline til uge 28 i fase 3 undersøgelse NB303

	56-ugers data						28-ugers data	
	NB-301		NB-302		NB-304		NB-303	
	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO
Fuldt analysesæt⁺								
N	471	511	482	193	265	159	825	456
Taljemål, cm	-6,2*	-2,5	-10,0*	-6,8	-5,0*	-2,9	-6,2*	-2,7
Triglycerider, % ændring	-12,7*	-3,1	-16,6*	-8,5	-11,2*	-0,8	-7,3*	-1,4
HDL-C, mg/dl	3,4*	-0,1	4,1*	0,9	3,0*	-0,3	1,2*	-1,4
LDL-C/HDL-C ratio	-0,21*	-0,05	-0,05*	0,12	-0,15*	0,04	-0,15*	0,07
HbA1c, %	Ikke relevant				-0,6*	-0,1	Ikke relevant	
Fastende glukose, mg/dl	-3,2*	-1,3	-2,4	-1,1	-11,9	-4,0	-2,1	-1,7
Fastende insulin, % ændring	-17,1*	-4,6	-28,0*	-15,5	-13,5	-10,4	-14,1*	-0,5
HOMA-IR, % ændring	-20,2*	-5,9	-29,9*	-16,6	-20,6	-14,7	-16,4*	-4,2

+ Baseret på LOCF med 'last on-drug observation carried forward'.

* P-værdi <0,05 (nominel værdi) sammenlignet med placebogruppen.

Undersøgelser NB-301, NB-302 og NB-303 blev udført hos forsøgspersoner, som var svært overvægtige eller overvægtige eller overvægtige med co-morbiditeter. Undersøgelse NB-302 havde et mere intensivt adfærdsmodifikationsprogram, mens undersøgelse NB-303s primære endpoint var ved uge 28 for at tillade re-randomisering til forskellige doser i den sidste del af undersøgelsen. Undersøgelse NB-304 blev gennemført hos forsøgspersoner, der var overvægtige eller svært overvægtige og havde type 2-diabetes mellitus.

Virkning på kropssammensætning

Hos en undergruppe af forsøgspersoner blev kropssammensætning målt ved anvendelse af dual energy X-ray absorptiometry (DEXA) (naltrexon/bupropion = 79 forsøgspersoner og placebo = 45 forsøgspersoner) og multislice computertomografi (CT) scanning (naltrexon/bupropion = 34 forsøgspersoner og placebo = 24 forsøgspersoner). DEXA-vurderingen viste, at behandling med naltrexon/bupropion var forbundet med større reduktioner fra baseline i total kropsfedt og i visceralt fedtvæv end placebo. Som forventet havde naltrexon/bupropion-behandlede forsøgspersoner en større gennemsnitlig stigning fra baseline sammenlignet med placebo-behandlede forsøgspersoner i procent af kroppens samlede fedtfri masse. Disse resultater antyder, at det meste af det samlede vægttab kunne tilskrives en reduktion i fedtvæv, herunder visceralt fedtvæv.

Pædiatrisk population

Det europæiske lægemiddelagentur har udsat kravet om fremlæggelse af resultaterne af studier med Mysimba hos en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved fedme (se pkt. 4.2 vedr. oplysninger om pædiatrisk anvendelse). Naltrexon/bupropion bør ikke anvendes til børn og unge.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Resultaterne af undersøgelse af en enkelt dosis-relativ biotilgængelighed hos raske forsøgspersoner viste, at naltrexon/bupropion tabletter, når de er dosis-justerede, er bioækvivalente baseret på $AUC_{0-\infty}$ gennemsnitlig ratio og 90 % konfidensintervaller for naltrexon tablet med øjeblikkelig frigivelse eller bupropion depottablet indgivet som enkeltstoffer.

Absorption

Efter enkelt oral administration af naltrexon/bupropion-tabletter til raske forsøgspersoner forekom peak-koncentrationer af naltrexon og bupropion henholdsvis ca. 2 og 3 timer efter administration af naltrexon/bupropion. Der var ingen forskelle i biotilgængelighed, som målt ved AUC, på naltrexon eller bupropion, når de administreres i kombination i forhold til når de hver administreres alene. I betragtning af den langvarige karakter af lægemiddelfrigivelse for naltrexon/bupropion blev C_{max} for naltrexon dog markant reduceret i forhold til 50 mg naltrexonhydrochlorid tablet med øjeblikkelig frigivelse administreret alene (ca. 2-fold forskel efter dosisjustering). bupropion C_{max} fra naltrexon/bupropion (180 mg bupropion-hydrochlorid) var svarende til C_{max} for bupropion depot (150 mg bupropion-hydrochlorid), hvilket indikerer, at bupropion C_{max} opnået med naltrexon/bupropion (360 mg bupropion-hydrochlorid/dag) er sammenlignelig med hvad der opnås med kommercielt tilgængeligt bupropion depot (300 mg bupropion-hydrochlorid/dag) administreret alene.

Naltrexon og bupropion absorberes godt fra mavetarmkanalen (> 90 % absorberet), men naltrexon har en betydelig first-pass effekt og begrænser dermed systemisk biotilgængelighed, hvor kun 5-6 % når det systemiske kredsløb intakt.

Påvirkning fra mad

Når naltrexon/bupropion blev givet med et fedtrigt måltid, så steg AUC og C_{max} for naltrexon hhv. 2,1-fold og 3,7-fold og AUC og C_{max} for bupropion steg hhv. 1,4-fold og 1,8-fold. Ved steady state resulterede madeffekten i AUC- og C_{max} -stigninger på hhv. 1,7- og 1,9-fold for naltrexon, og hhv. 1,1- og 1,3-fold for bupropion. Klinisk erfaring inkluderer varierende prandiale forhold og understøtter brugen af naltrexon/bupropion-tabletter med mad.

Distribution

Den gennemsnitlige fordelingsvolumen ved steady state af oral naltrexon og bupropion, givet som naltrexon/bupropion, V_{ss}/F , var hhv. 5697 liter og 880 liter. Plasmaproteinbinding er ikke omfattende for naltrexon (21 %) eller bupropion (84 %), hvilket angiver lavt potentiale for lægemiddelinteraktioner ved forskydning.

Metabolisering og elimination

Efter enkel oral administration af naltrexon/bupropion-tabletter til raske forsøgspersoner var $T_{1/2}$ eliminationshalveringstid ca. 5 timer for naltrexon og 21 timer for bupropion.

Naltrexon

Naltrexons vigtigste metabolit er 6-beta-naltrexol. Selvom det er mindre potent end naltrexon, så elimineres 6-beta-naltrexol langsommere og cirkulerer dermed ved meget højere koncentrationer end naltrexon. Naltrexon og 6-beta-naltrexol metaboliseres ikke af cytochrom P450-enzymen og *in vitro*-undersøgelser indikerer, at der ikke er potentiale for hæmning eller induktion af vigtige isozymen. Naltrexon metaboliseres primært til 6-beta-naltrexol af dihydrodiol dehydrogenaser (DD1, DD2 og DD4). Andre større metaboliske ruter er dannelsen af metabolitterne 2-hydroxy-3-O-methyl-naltrexon og 2-hydroxy-3-O-methyl-6-beta-naltrexol, hvilket menes at være medieret af catechol-O-methyltransferaser (COMT) og glucuronidering, som menes at være medieret af UGT1A1 og UGT2B7.

Naltrexon og dets metabolitter udskilles primært via nyrerne (37 til 60 % af dosis). Den afledte værdi for renal udskillelse af naltrexon efter oral administration, justeret for plasmaproteinbinding,

er 89 ml/min. Enzymet, der er ansvarlig for den primære udskillelsesvej, er ikke kendt. Fækal udskillelse er en mindre eliminationsvej.

Bupropion

Bupropion metaboliseres i udstrakt grad med tre aktive metabolitter: hydroxybupropion, threohydrobupropion og erythrohydrobupropion. Metabolitterne har længere eliminationshalveringstider end bupropion og akkumulerer i højere grad. *In vitro*-resultater antyder, at CYP2B6 er den vigtigste isoenzym involveret i dannelsen af hydroxybupropion, mens CYP1A2, 2A6, 2C9, 3A4 og 2E1 er mindre involverede. I modsætning hertil er dannelsen af threohydrobupropion blevet rapporteret i litteraturen til at være medieret af 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase 1. Den metaboliske pathway, der er ansvarlig for dannelsen af erythrohydrobupropion, er ukendt.

Bupropion og dets metabolitter hæmmer CYP2D6. Hydroxybupropions plasmaproteinbinding svarer til bupropions (84 %), mens de to andre metabolitter har cirka halvdelen af bindingen.

Efter oral administration af 200 mg ^{14}C -bupropion-hydrochlorid hos mennesker, blev hhv. 87 % og 10 % af den radioaktive dosis genfundet i urinen og fæces. Fraktionen af den orale dosis af bupropion, der blev udskilt uforandret, var 0,5 %, en konstatering i overensstemmelse med bupropions omfattende metabolisering.

Akkumulering

Efter to gange daglig administration af naltrexon/bupropion akkumulerer naltrexon ikke, mens 6-beta-naltrexol akkumulerer over tid. Baseret på dets halveringstid anslås 6-beta-naltrexol at nå steady state koncentrationer på cirka 3 dage. Metabolitter af bupropion (og i mindre grad umetaboliseret bupropion) akkumulerer og når steady state koncentrationer inden for ca. en uge. Der er ikke udført undersøgelser, der sammenligner AUC eller $C_{\max}$ af naltrexon/bupropion depottabletter med bupropion depottablet eller naltrexon tablet med øjeblikkelig frigivelse administreret som enkeltstoffer i multiple doseringsrammer (dvs. under steady state forhold).

Særlige populationer

Køn og race

Samlet analyse af naltrexon/bupropion data viser ingen meningsfulde køns- eller raceforskelle i de farmakokinetiske parametre for bupropion eller naltrexon. Det var dog kun kaukasiske og sorte forsøgspersoner, der blev undersøgt i et betydeligt omfang. Dosisjustering er ikke nødvendig på baggrund af køn eller race.

Ældre personer

Naltrexons/bupropions farmakokinetik er ikke vurderet i den ældre befolkning. Da naltrexons og bupropions metaboliske produkter udskilles i urinen og ældre mennesker er mere tilbøjelige til at have nedsat nyrefunktion, bør man tage hensyn til dette ved valg af dosis, og det kan være nyttigt at overvåge nyrefunktionen. Naltrexon/bupropion anbefales ikke til patienter over 75 år.

Rygere

Samlet dataanalyse af naltrexon/bupropion viste ingen relevante forskelle i plasmakoncentrationen af bupropion eller naltrexon hos rygere sammenlignet med ikke-rygere. Virkningerne af cigaretrykning på farmakokinetikken af bupropion blev undersøgt hos 34 raske mandlige og kvindelige frivillige. 17 var kroniske cigaretrygere og 17 var ikke-rygere. Efter oral administration af en enkelt 150 mg dosis af bupropion-hydrochlorid, var der ingen statistisk signifikant forskel i $C_{\max}$, halveringstid, $T_{\max}$, AUC eller bupropions clearance eller dets aktive metabolitter mellem rygere og ikke-rygere.

Leverinsufficiens

Der er blevet gennemført et farmakokinetisk enkeltdosisstudie med naltrexon/bupropion hos patienter med nedsat leverfunktion. Resultaterne fra dette studie påviste, at der hos patienter med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh-scorer på 5-6 [klasse A]) var en beskedent stigning i

naltrexonkoncentrationer, men koncentrationer af bupropion og de fleste andre metabolitter var hovedsageligt sammenlignelige og blev ikke mere end fordoblet i forhold til koncentrationer hos patienter med normal leverfunktion. Hos patienter med moderat (Child-Pugh-scorer på 7-9 [klasse B]) og svært (Child-Pugh-scorer på 10 eller højere [klasse C]) nedsat leverfunktion, blev der observeret stigninger i den maksimale koncentration af naltrexon på hhv. ~6 og ~30 gange for patienter med moderat og svært nedsat leverfunktion, mens stigningerne i bupropion var på ~2 gange for begge grupper. Stigninger på hhv. ~2 og ~4 gange for arealet under kurven for bupropion blev observeret for patienter med moderat og svært nedsat funktion. Der var ingen konsistente ændringer i naltrexon eller bupropionmetabolitter relateret til varierende grader af nedsat leverfunktion. Naltrexon/bupropion er kontraindiceret hos patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3) og anbefales ikke til patienter med moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4). Hos patienter med let nedsat leverfunktion skal den anbefalede maksimale daglige dosis naltrexon/bupropion reduceres (se pkt. 4.2).

Nyreinsufficiens

Der er blevet gennemført en enkelt-dosis farmakokinetisk undersøgelse for naltrexon/bupropion hos forsøgspersoner med mild, moderat og svær nyreinsufficiens sammenlignet med forsøgspersoner med normal nyrefunktion. Resultaterne fra dette forsøg viste, at området under kurven for plasma naltrexon og metabolitter og for plasma bupropion og metabolitter steg mindre end det dobbelte hos patienter med moderat og svær nyreinsufficiens, og mindre stigninger blev observeret hos patienter med mild nyreinsufficiens. Baseret på disse resultater, anbefales der ikke dosisjusteringer for patienter med mild nyreinsufficiens. For patienter med moderat eller svær nyreinsufficiens, skal den maksimale anbefalede dosis for naltrexon/bupropion reduceres (se pkt. 4.2). Naltrexon/bupropion er kontraindiceret ved nyresvigt i terminalfasen (se pkt. 4.3).

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Virkningerne af kombineret bupropion og naltrexon brug er ikke undersøgt hos dyr.

Non-kliniske data for individuelle komponenter viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle undersøgelser af sikkerhed, farmakologi, toksicitet efter gentagne doser, gentoksicitet og karcinogenicitet. Der blev kun observeret eventuelle virkninger i andre non-kliniske forsøg ved eksponeringer, der i væsentlig grad overstiger den maksimale humane eksponering, hvilket indikerer ringe relevans for klinisk brug. Men der er visse tegn på hepatotoksicitet med stigende dosis, da der er fundet reversibel øgning af leverenzymen hos mennesker med terapeutiske og højere doser (se pkt. 4.4 og 4.8). Der er set leverændringer i dyreforsøg med bupropion, men disse afspejler virkningen af en leverenzyminducer. Bupropion inducerer ikke sin egen metabolisme ved anbefalede doser hos mennesker. Dette antyder, at de hepatiske fund i forsøgsdyr kun har begrænset betydning i evalueringen og risikovurderingen af bupropion.

Reproduktionstoksicitet

Naltrexon (100 mg/kg/dag, ca. 30 gange dosis af naltrexon i naltrexon/bupropion på en mg/m²-basis) forårsagede en signifikant stigning i pseudo-graviditet hos rotter. Der forekom også et fald i graviditeten hos parrede hunrotter. Der var ingen effekt på mandlig fertilitet ved dette dosisniveau. Relevansen af disse observationer for menneskers fertilitet er ikke kendt.

Naltrexon har vist sig at have en embryocidt effekt hos rotter doseret med 100 mg/kg/dag naltrexon (30 gange naltrexon/bupropion dosis) forud for og i svangerskabet og hos kaniner behandlet med 60 mg/kg/dag naltrexon (36 gange naltrexon/bupropion dosis) i organogeneseperioden.

En fertilitetsundersøgelse af bupropion hos rotter ved doser på op til 300 mg/kg/dag eller 8 gange bupropiondosis forudsat af naltrexon/bupropion viste ingen tegn på nedsat fertilitet.

Genotoksicitet

Naltrexon var negativ i de følgende in vitro-genotoksicitetsundersøgelser: bakteriel tilbagemutationstest (Ames test), arvelig translokationstest, CHO-celle søsterkromatid udvekslingsanalyse og muselymfom genmutationstest. Naltrexon var også negativ i en in vivo

musmikronukleustest. I modsætning hertil testede naltrexon positiv i de følgende tests: Drosophila recessiv letal frekvenstest, ikke-specifik DNA-skade i reparationstest med E. coli og WI-38 celler og urinalyse for methylerede histidinrester. Den kliniske relevans af disse tvetydige fund kendes ikke. Genotoksiske data indikerer, at bupropion er et svagt bakterielt mutagen, men ikke et pattedyrsmutagen og er derfor uden betydning som et humant genotoksisk stof. Undersøgelser på mus og rotter bekræfter fraværet af karcinogenicitet hos disse arter.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletterne:

Cystein-hydrochlorid
Mikrokrystallinsk cellulose
Hydroxypropylcellulose
Magnesiumstearat
Vandfri laktose
Laktosemonohydrat
Crospovidon type A
Indigocarmin, aluminium lake (E132)
Hypromellose
Dinatriumedetat
Kolloidt siliciumdioxid

Filmovertæk:

Polyvinylalkohol
Titandioxid (E171)
Macrogol (3350)
Talkum
Indigocarmin, aluminium lake (E132)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

30 måneder

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares over 30 °C.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

PVC/PCTFE/PVC/Aluminium-blister.
Pakningsstørrelse: 28, 112 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/14/988/001-002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FØRNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 26 marts 2015
Dato for seneste fornyelse: 16 januar 2020

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG
ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV
ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene til fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel er anført på listen over EU-referencedatoer (EURD-liste), der er omhandlet i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og eventuelle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

• Yderligere risikominimeringsforanstaltninger

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at alt sundhedspersonale, som forventes at ordinere Mysimba i hver enkelt medlemsstat, hvor Mysimba markedsføres, er forsynet med en ordinerende lægevejledning, og at alle patienter behandlet med Mysimba får et patientkort. Før markedsføring af Mysimba i hver medlemsstat skal indehaveren af markedsføringstilladelsen (MAH) erklære sig enig om indholdet og formatet af den ordinerende lægevejledning med den nationale kompetente myndighed.

Den ordinerende lægevejledning skal indeholde følgende hovedelementer:

- En påmindelse om indikation og behovet for at afbryde behandlingen, hvis der er bekymringer vedr. sikkerhed eller tolerabilitet af igangværende behandling, eller hvis patienterne ikke har tabt mindst 5 % af deres oprindelige kropsvægt efter 16 uger, eller hvis der under den årlige vurdering af patienter, der ikke har opretholdt et vægttab på mindst 5 % af deres oprindelige kropsvægt
- En påmindelse om de kontraindikationer, advarsler og forsigtighedsregler samt patientkarakteristika, der medfører at patienter har højere risiko for bivirkninger med Mysimba, for at sikre passende patientudvælgelse.

Patientkortet skal indeholde følgende hovedelementer:

- Informér sundhedspersonalet om, at du bruger Mysimba i tilfælde af operation. Mysimba kan blokere effekten af opioider, som kan bruges under og efter operationen som led i anæstesi og smertebehandling.
- Din læge kan råde dig til at stoppe med at tage Mysimba mindst 3 dage før operationen.
- Hav altid patientkortet med dig.
- Læs altid indlægssedlen omhyggeligt.

- **Forpligtelse til at gennemføre foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelse**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
<i>Interventionelt sikkerhedsstudie efter godkendelse (PASS)</i> For yderligere at karakterisere den langsigtede kardiovaskulære sikkerhed, herunder forekomsten af alvorlige kardiovaskulære hændelser (MACE) i forbindelse med kombinationen af langtidsvirkende naltrexonhydrochlorid (ER) og bupropionhydrochlorid ER til behandling af patienter med fedme eller overvægt. MAH skal indsende resultaterne af den prospektive, randomiserede, dobbelbindende, placebokontrollerede undersøgelse CVOT-3 – INFORMUS.	Indsendelse af endelig undersøgelses rapport inden 31. december 2028

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Mysimba 8 mg/90 mg depottabletter
naltrexon-hydrochlorid/bupropion-hydrochlorid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 8 mg naltrexon-hydrochlorid, svarende til 7,2 mg naltrexon og 90 mg bupropion-hydrochlorid, hvilket svarer til 78 mg bupropion.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder laktose. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 depottabletter
112 depottabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til oral anvendelse.
Må ikke skæres, tygges eller knuses.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares over 30°C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

mysimba
8 mg / 90 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS**BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Mysimba 8 mg/90 mg depottabletter
naltrexon-hydrochlorid/bupropion-hydrochlorid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Orexigen

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

PATIENTKORT

PATIENTKORT**Mysimba®**

depottabletter

naltrexon-hydrochlorid/bupropion-hydrochlorid

- Informér sundhedspersonalet om, at du bruger Mysimba i tilfælde af operation. Mysimba kan blokere effekten af opioider, som kan bruges under og efter operationen som led i anæstesi og smertebehandling.
- Din læge kan råde dig til at stoppe med at tage Mysimba mindst 3 dage før operationen.
- Hav altid patientkortet med dig.
- Læs altid indlægssedlen omhyggeligt.

Udfyld venligst dette afsnit eller bed din læge om at gøre det

Navn:

Lægens navn:

Lægens telefon:

B. INDLÆGSSEDDEL

INDLÆGSSEDDEL: Information til patienten

Mysimba 8 mg/90 mg depottabletter naltrexon-hydrochlorid/bupropion-hydrochlorid

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4.8, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Mysimba
3. Sådan skal du tage Mysimba
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Mysimba indeholder 2 aktive stoffer: naltrexon-hydrochlorid og bupropion-hydrochlorid og anvendes hos svært overvægtige eller overvægtige voksne til at håndtere vægt sammen med en kalorienedsat kost og motion. Dette lægemiddel virker på områder i hjernen, der er involveret i kontrollen af fødeindtagelse og energiforbrug.

Svær overvægt hos voksne over 18 år er defineret som et BMI (body mass index) på mere end eller lig med 30 og overvægt hos voksne over 18 år er defineret som et BMI på mere end eller lig med 27 og mindre end 30. BMI beregnes som den målte kropsvægt (kg) divideret med den målte højde i anden (m²).

Mysimba er godkendt til brug hos patienter med et indledende BMI på 30 eller mere. Det kan også gives til dem med et BMI på mellem 27 og 30, hvis de har yderligere vægt-relaterede sygdomme som kontrolleret forhøjet blodtryk (hypertension), type 2-diabetes eller højt lipid (fedt) i blodet.

Mysimba kan afbrydes af din læge efter 16 uger, hvis du ikke har tabt mindst 5 procent af din oprindelige kropsvægt. Din læge kan også anbefale at stoppe behandlingen, hvis du ikke har opretholdt tabet af mindst 5% af din oprindelige kropsvægt efter 1 års behandling, eller hvis der er bekymring for forhøjet blodtryk eller andre problemer med sikkerheden eller tolerancen af denne medicin..

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Mysimba

Tag ikke Mysimba:

- hvis du er allergisk over for naltrexon, bupropion eller et af de øvrige indholdsstoffer i Mysimba (angivet i punkt 6).
- hvis du har et unormalt højt blodtryk (hypertension), der ikke kan kontrolleres med et lægemiddel;
- hvis du har en tilstand, der forårsager anfald (krampeanfald), eller hvis du har en sygehistorik

med krampeanfald;

- hvis du har en hjernesvulst;
- hvis du som regel drikker meget, og du netop er holdt op med at drikke alkohol, eller kommer til at stoppe, mens du tager Mysimba;
- hvis du for nylig er holdt op med at tage beroligende midler eller medicin til behandling af angst (især benzodiazepiner), eller hvis du kommer til at holde op med at tage dem, mens du tager Mysimba;
- hvis du har eller har haft en bipolar lidelse (ekstreme humørsvingninger);
- hvis du bruger anden medicin, som indeholder bupropion eller naltrexon;
- hvis du har en spiseforstyrrelse eller havde en tidligere (fx. bulimi eller anoreksi);
- hvis du i øjeblikket er afhængig af opioider eller tager opioider til behandling af afhængighed (fx. Metadon eller buprenorfin), eller du gennemgår en akut afvænning (kold tyrker);
- hvis du tager medicin mod depression eller Parkinsons sygdom kaldet monoaminooxidasehæmmere (MAO-hæmmere) eller har taget dem i de sidste 14 dage;
- hvis du har alvorlig leversygdom;
- hvis du har nyresygdom i terminalfasen.

Advarsler og forsigtighedsregler

Fortæl det til lægen eller på apoteket før du tager Mysimba.

Dette er vigtigt, fordi nogle forhold gør det mere sandsynligt, at du kunne få bivirkninger (se også punkt 4).

Hvis du føler dig **deprimeret, overvejer selvmord, har en historik med at forsøge selvmord, panikanfald eller andre psykiske problemer**, skal du informere din læge, før du tager dette lægemiddel.

Anfald (kramper)

Mysimba har vist sig at forårsage anfald (krampeanfald) i op til 1 ud af 1.000 patienter (se også punkt 4). Du bør informere din læge, før du tager dette lægemiddel:

- hvis du har haft en alvorlig skade i hovedet eller hovedtraume;
- hvis du jævnligt drikker alkohol (se "Mysimba med alkohol");
- hvis du regelmæssigt bruger medicin til at hjælpe dig med at sove (beroligende midler);
- hvis du i øjeblikket er afhængig af kokain eller andre stimulerende midler;
- hvis du har diabetes, som du bruger insulin eller oral medicin til, der kan forårsage lavt sukkerindhold i blodet (hypoglykæmi); eller
- hvis du tager medicin, der kan øge risikoen for anfald (se "Brug af anden medicin sammen med Mysimba").

Hvis du får et krampeanfald, bør du stoppe med at tage Mysimba og straks kontakte din læge.

Overfølsomhedsreaktioner

Du bør straks stoppe med at tage Mysimba og kontakte din læge, hvis du får symptomer på en **allergisk reaktion** såsom hævelse af hals, tunge, læber eller ansigt, synkebesvær eller vejrtrækningsbesvær, svimmelhed, feber, udslæt, smerter i leddene eller i musklerne, kløe eller nældefeber efter indtagelse af denne medicin (se også punkt 4).

Der er rapporteret alvorlige hudreaktioner, herunder Stevens-Johnsons syndrom og akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP), i forbindelse med Mysimba-behandling. Stop med at bruge Mysimba og søg straks lægehjælp, hvis du bemærker nogen af symptomerne relateret til disse alvorlige hudreaktioner beskrevet i punkt 4.

Du bør tale med din læge, især hvis:

- du har **forhøjet blodtryk**, før du tager Mysimba, fordi det kan blive værre. Du vil få målt dit blodtryk og din puls, før du begynder at tage Mysimba og mens du tager det. Hvis dit blodtryk eller din puls stiger betydeligt, så kan det være nødvendigt at stoppe med Mysimba.
- du har ukontrolleret **koronararteriesygdom** (en hjertesygdom forårsaget af dårlig blodgennemstrømning i blodkarrene i hjertet) med symptomer som angina (karakteriseret ved

- bryst smerter) eller et nyligt hjerteanfald.
- du allerede har eller har haft en sygdom, der påvirker blodcirkulationen i hjernen (**cerebrovaskulær sygdom**).
- du har nogen form for **leverproblemer**, før du starter med Mysimba.
- du har nogen form for **nyreproblemer**, før du starter med Mysimba.
- du har en sygehistorik med **mani** (følelse af at være opstemt eller eksalteret, som forårsager usædvanlig opførsel).
- Hvis du tager medicin mod **depression**, kan brugen af disse lægemidler sammen med Mysimba føre til serotonin syndrom, en potentielt livstruende tilstand (se "Brug af anden medicin sammen med Mysimba" under dette pkt. og pkt. 4.)

Brugada-syndrom

- hvis du har en tilstand kaldet Brugada-syndrom (et sjældent arveligt syndrom, der påvirker hjerterytmen), eller hvis hjertestop eller pludselig død er opstået i din familie.

Ældre personer

Vær forsigtig med brug af Mysimba, hvis du er 65 år eller ældre. Mysimba frarådes, hvis du er over 75 år.

Børn og unge

Der er ikke udført undersøgelser hos børn og unge under 18 år. Mysimba bør derfor ikke anvendes til børn og unge under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med Mysimba

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig.

Tag ikke Mysimba sammen med:

- **Monoaminooxidasehæmmere** (medicin til behandling af depression eller Parkinsons sygdom), såsom phenelzin, selegilin eller rasagilin. Du skal stoppe med at tage disse lægemidler mindst 14 dage før du begynder at tage Mysimba (se "Tag ikke Mysimba").
- **Opioid-indeholdende lægemidler** for eksempel til behandling af hoste og forkølelse (såsom blandinger, der indeholder dextromethorphan eller kodein), opioidafhængighed (såsom metadon eller buprenorphin), smerter (fx. tramadol, morfin eller kodein), diarré (fx. paregoric). Du skal være stoppet med at tage nogen form for opioid-lægemidler mindst 7-10 dage før du begynder at tage Mysimba. Din læge kan foretage en prøve for at sikre, at din krop har udskilt disse lægemidler, før du starter din behandling.
Hvis du har brug for behandling med opioider (fx. under operation), mens du tager Mysimba, skal du stoppe med at tage Mysimba mindst 3 dage før påbegyndelse af behandlingen med opioider eller et kirurgisk indgreb. Naltrexon, indeholdt i Mysimba, blokerer virkningerne af opioider i flere dage efter at du er stoppet med at tage Mysimba.
Indtagelse af Mysimba sammen med lægemidler til behandling af depression og opioider kan forårsage alvorlige livstruende reaktioner, såsom serotonin syndrom og krampeanfald (se punkt 2. Fortæl det til lægen, hvis...), (se "Bivirkninger").
Hvis du tager højere doser af opioider for at overvinde disse virkninger af naltrexon, kan du risikere en akut opioid-forgiftning, hvilket kan være livstruende. Når du stopper behandlingen med Mysimba, kan du blive mere følsom over for lave doser af opioider (se "Tag ikke Mysimba").

Fortæl lægen, hvis du tager nogen af følgende lægemidler, da din læge så vil overvåge dig tæt for bivirkninger:

- Lægemidler, der kan, når det anvendes alene eller i kombination med naltrexon/bupropion, øge **risikoen for krampeanfald** som fx.:
 - lægemidler mod depression og andre psykiske problemer
 - steroider (undtagen dråber, cremer eller lotion til øjen- og hudsygdomme eller inhalatorer til vejrtrækningslidelser som astma)
 - lægemidler, der anvendes til at forebygge malaria

- quinoloner (antibiotika, såsom ciprofloxacin til behandling af infektioner)
- teofyllin (bruges til behandling af astma)
- antihistaminer (lægemidler til behandling af høfeber, kløe og andre allergiske reaktioner), der forårsager søvnighed (som fx. klorfenamin), lægemidler der sænker sukker i blodet (såsom insulin, sulfonylurinstoffer som fx. glyburid eller glibenclamid, og meglitinider som fx. nateglinid eller repaglinid)
- lægemidler der hjælper dig med at sove (beroligende midler såsom diazepam)
- Lægemidler til behandling af **depression** (såsom amitriptylin, desipramin, imipramin, venlafaxin, paroxetin, fluoxetin, citalopram, escitalopram) eller andre psykiske problemer (såsom risperidon, haloperidol, thioridazin). Mysimba og nogle lægemidler, der anvendes til behandling af depression, kan påvirke hinanden, og du kan opleve et såkaldt serotonin syndrom. Symptomerne er ændringer i mental status (f.eks. rastløs uro, hallucinationer, koma) og andre virkninger, såsom kropstemperatur over 38 °C, stigning i pulsen, ustabil blodtryk og overdrevne reflekser, muskelstivhed, manglende koordination og/eller mave-tarm symptomer (f.eks. kvalme, opkastning, diarré) (se pkt. 4.)
- Nogle lægemidler til behandling af **forhøjet blodtryk** (betablokkere, såsom metoprolol, og clonidin, et centralt virkende antihypertensiv)
- Nogle lægemidler til behandling af **uregelmæssig hjerterytme** (fx. propafenon, flecainid)
- Nogle lægemidler til behandling af **kræft** (fx. cyclofosfamid, ifosfamid, tamoxifen)
- Nogle lægemidler mod **Parkinsons** sygdom (såsom levodopa, amantadin eller orphenadrin)
- Ticlopidin eller clopidogrel, hovedsagelig til behandling af **hjertesygdomme eller slagtilfælde**
- Lægemidler til behandling af **HIV-infektion og AIDS**, såsom efavirenz og ritonavir
- Lægemidler til behandling af **epilepsi**, såsom valproat, carbamazepin, phenytoin eller phenobarbital.

Din læge vil nøje overvåge dig for bivirkninger og/eller vil måske justere dosis af de andre lægemidler eller Mysimba.

Mysimba kan gøre andre lægemidler mindre effektive, når de tages samtidigt:

- **Hvis du tager digoxin for hjertet**

Hvis det gælder for dig, skal du fortælle det til din læge. Lægen kan overveje at justere din dosis af digoxin.

Brug af Mysimba sammen med alkohol

Overdreven brug af alkohol under behandling med Mysimba kan øge risikoen for krampeanfald, tilfælde af mental ubalance eller kan nedsætte alkoholtolerance. Din læge kan foreslå, at du ikke drikker alkohol, mens du tager Mysimba, eller prøver at drikke så lidt som muligt. Hvis du drikker meget nu, så må du ikke bare stoppe pludseligt, fordi det kan øge din risiko for at få et krampeanfald.

Graviditet, amning og fertilitet

Mysimba bør ikke anvendes under graviditet eller af kvinder, der på nuværende tidspunkt planlægger at blive gravide, eller under amning.

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du bruger dette lægemiddel.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Spørg din læge til råds, før du fører motorkøretøj og betjener maskiner, da Mysimba kan gøre dig svimmel og søvrig, hvilket kan svække din evne til at koncentrere dig og reagere.

Undlad at føre motorkøretøj, bruge værktøjer eller maskiner og udfør ikke farlige aktiviteter, indtil du ved, hvordan dette lægemiddel påvirker dig.

Hvis du oplever, at du besvimer, får muskelsvaghed eller krampeanfald under behandling, må du ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Hvis du er i tvivl, skal du tale med din læge, som kan overveje at afbryde behandlingen, afhængigt af din situation.

Mysimba indeholder laktose (et sukkerstof)

Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

3. Sådan skal du tage Mysimba

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Startdosis er normalt én tablet (8 mg naltrexon / 90 mg bupropion-hydrochlorid) én gang dagligt om morgenen. Dosis vil blive gradvist tilpasset på følgende måde:

- **Uge 1:** Én tablet dagligt om morgenen
- **Uge 2:** To tabletter hver dag, dvs. én tablet om morgenen og én tablet om aftenen
- **Uge 3:** Tre tabletter hver dag, dvs. to tabletter om morgenen og én tablet om aftenen
- **Uge 4 og fremefter:** Fire tabletter hver dag, dvs. to tabletter om morgenen og to tabletter om aftenen

Den maksimale anbefalede daglige dosis af Mysimba er to tabletter, der tages to gange om dagen. Efter 16 uger og hvert år efter behandlingsstart vil din læge vurdere, om du skal fortsætte med at tage Mysimba.

Hvis du har problemer med din **lever** eller dine **nyrer**, eller hvis du er ældre end 65 år, og afhængig af sværhedsgraden af dine problemer, kan din læge nøje overveje, om dette lægemiddel er passende for dig eller anbefale, at du tager en anden dosis, og følge dig tæt for mulige bivirkninger. Din læge vil muligvis teste dit blod, før du starter behandling med Mysimba, hvis du har højt blodsukker (sukkersyge) eller hvis du er ældre end 65, så lægen kan beslutte, om du skal tage dette lægemiddel, eller hvis du bliver nødt til at tage en anden dosis.

Denne medicin er til oral brug. Synk tabletterne hele. De må ikke skæres, tygges eller knuses. Tabletterne skal helst tages sammen med mad.

Hvis du har taget for meget Mysimba

Hvis du tager for mange tabletter, kan du være mere tilbøjelige til at få et anfald eller andre bivirkninger svarende til dem, der er beskrevet i punkt 4 nedenfor. **Vent ikke**, kontakt straks lægen eller den nærmeste skadestue.

Hvis du har glemt at tage Mysimba

Spring den glemte dosis over og tag din næste dosis på det sædvanlige tidspunkt. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage Mysimba

Det kan være nødvendigt at tage Mysimba i mindst 16 uger for at få den fulde virkning. **Du må ikke stoppe med at tage Mysimba uden at tale med lægen først.**

Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger

Kontakt din læge med det samme, hvis du bemærker nogen af følgende alvorlige bivirkninger:

- **Selv mordstanker og følelse af at være deprimeret**
Hyppigheden af bivirkningerne selvmordsforsøg, selvmordsadfærd, selvmordstanker og følelse af at være deprimeret er ikke kendt og kan ikke estimeres ud fra de forhåndenværende data fra

personer, der tager Mysimba.

Der har været rapporter om depression, selvmordstanker og selvmordsforsøg i løbet af behandling med Mysimba. Hvis du har tanker om at skade dig selv eller andre foruroligende tanker, eller hvis du er deprimeret og bemærker, at du har det værre eller udvikler nye symptomer, **skal du straks kontakte din læge eller opsøge et hospital.**

- **Anfald (kramper):**

Sjælden - kan påvirke op til 1 ud af 1.000 personer, der tager Mysimba, med risiko for at få et anfald.

Symptomer på et anfald omfatter kramper og som regel tab af bevidsthed. Nogen, der har haft et anfald, kan være forvirret bagefter og kan måske ikke huske, hvad der er sket. Der er større sandsynlighed for anfald, hvis du tager for meget, hvis du tager anden medicin, eller hvis du har en højere end normal risiko for anfald (se punkt 2).

- **Erythema multiforme og Stevens-Johnsons syndrom**

Ikke kendt – hyppigheden kan ikke estimeres ud fra de forhåndenværende data hos personer, der tager Mysimba. Erythema multiforme er en alvorlig tilstand i huden, som kan påvirke munden og andre dele af kroppen med røde, ofte kløende pletter, der starter på lemmerne. Stevens-Johnsons syndrom er en sjælden hudlidelse med alvorlige vabler og blødning i læberne, øjne, mund, næse og kønsorganer.

- **Akut generaliseret eksantematøs pustulose**

Ikke kendt - hyppigheden kan ikke estimeres ud fra de forhåndenværende data hos personer, der tager Mysimba. Et rødt, skællende udbredt udslæt med knopper under huden og vabler ledsaget af feber. Symptomerne opstår normalt ved behandlingsstart.

- **Rhabdomyolyse**

Ikke kendt – hyppigheden kan ikke estimeres ud fra de forhåndenværende data hos personer, der tager Mysimba. Rhabdomyolyse er en unormal nedbrydning af muskelvæv, som kan føre til nyreproblemer. Symptomer omfatter svære muskelkramper, muskelsmerter eller muskelsvaghed.

- **Lupus hududslæt eller forværring af lupussymptomer**

Ikke kendt – hyppigheden kan ikke beregnes ud fra de tilgængelige data for personer, der tager Mysimba. Lupus er en sygdom i immunsystemet, der påvirker huden og andre organer. Hvis du oplever udbrud af lupus, hududslæt eller læsioner (især på områder, der er udsat for solen), mens du tager Mysimba, skal du straks kontakte lægen, da det kan være nødvendigt at stoppe behandlingen.

- **Serotoninsyndrom**, der kan komme til udtryk som ændringer i mental status (f.eks. rastløs uro, hallucinationer, koma) og andre virkninger, såsom kropstemperatur over 38 °C, stigning i pulsen, ustabil blodtryk og overdrevne reflekser, muskelstivhed, manglende koordination og/eller mave-tarm symptomer (f.eks. kvalme, opkastning, diarré), mens du tager Mysimba sammen med medicin anvendt til behandling af depression (f.eks. paroxetin, citalopram, escitalopram, fluoxetin og venlafaxin og opioider (se punkt 2).

Ikke kendt – hyppigheden kan ikke beregnes ud fra de tilgængelige data hos personer, der tager Mysimba.

Andre bivirkninger omfatter:

Meget almindelige bivirkninger (påvirker mere end 1 ud af 10 personer):

- Kvalme eller opkastning
- Forstoppelse
- Hovedpine

Almindelige bivirkninger (kan påvirke op til 1 ud af 10 personer):

- Angst
- Svimmelhed, følelse af svimmelhed eller “snurren rundt” (vertigo)
- Følelse af rystelser (tremor)
- Søvnbesvær (tag ikke Mysimba lige inden sengetid)
- Ændringer i smagen af mad (smagsforstyrrelser), mundtørhed
- Koncentrationsbesvær
- Følelse af træthed (energiløshed) og søvnighed, sløvhed eller mangel på energi (letargi)
- Ringen for ørerne (tinnitus)

- Hurtig eller uregelmæssig hjerterytme
- Hedeture
- Forhøjet blodtryk (nogle gange alvorligt)
- Smerter i den øvre del af maven
- Mavesmerter
- Øget svedproduktion (hyperhidrosis)
- Udslæt, kløe (pruritus)
- Hårtab (alopeci)
- Irritabilitet
- Nervøsitet

Ikke almindelige bivirkninger (kan påvirke op til 1 ud af 100 personer):

- Nældefeber (urticaria)
- Overfølsomhed
- Unormale drømme
- Følelse af nervøsitet, følelse af at være excentrisk, anspændthed, ophidselse, humørsvingninger,
- Hovedrysten eller rystelser i arme eller ben, der øges, når man forsøger at udføre en bestemt funktion (intention tremor)
- Balance-lidelse
- Hukommelsestab (amnesi)
- Prikken eller følelsesløshed i hænder eller fødder
- Transportsyge
- Bøvsen
- Maveubehag
- Fordøjelsesbesvær
- Betændelse i galdeblæren (cholecystitis)
- Øgede kreatininniveauer i blodet (hvilket indikerer tab af nyrefunktion)
- Forhøjede leverenzymmer og bilirubin-niveauer, leversygdomme
- Vanskeligheder ved at få eller bevare en erektion
- Følelse af at være unormal, svaghed (asteni)
- Tørst, varmekølelse
- Brystsmerter
- Øget appetit, vægtøgning

Sjældne bivirkninger (kan påvirke op til 1 ud af 1.000 personer):

- Lavt indhold af visse hvide blodlegemer (nedsat lymfocytal)
- Nedsat hæmatokrit (hvilket indikerer tab af røde blodlegemer)
- Hævelse af øjenlåg, ansigt, læber, tunge eller hals, som kan forårsage store vanskeligheder med at trække vejret (angioødem)
- Omfattende tab af kropsvæske (dehydrering)
- Hallucinationer
- Besvimelse, bevidsthedstab, være lige ved at besvime (præsynkope)
- Krampeanfald
- Passage af frisk blod gennem anus, som regel i eller med afføring (hæmatokezi)
- Fremhævelning af et organ eller væv, der omfatter et organ gennem væggen af hulrummet, som normalt indeholder det (brok)
- Tandpine
- Huller i tænderne
- Smerter i den nedre del af maven
- Leverskade på grund af lægemiddelforgiftning
- Kæbesmerter
- En lidelse, som er præget af en pludselig tvingende trang til at urinere (imperios vandladning)
- Uregelmæssig menstruationscyklus, vaginal blødning, tørhed i kvindens vulva eller skede
- Kolde ekstremiteter (hænder, fødder)

Ikke kendte bivirkninger (hyppighed kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data):

- Hævede kirtler i hals, armhuler eller lyske (lymfadenopati)
- Humørsygdomme

- Irrationelle tanker (vrangforestillinger)
- Psykose
- Følelse af akut og invaliderende angst (panikanfald)
- Tab af seksuel lyst
- Følelse af fjendtlighed
- Overdreven mistanke (paranoia)
- Aggression
- Opmærksomhedsforstyrrelse
- Mareridt
- Forvirring, desorientering
- Hukommelsesbesvær
- Rastløshed
- Muskelstivhed, ukontrollerede bevægelser, problemer med gang eller koordination
- Sløret syn, øjensmerter, øjenirritation, hævelse af øjne, vandige øjne, øget følsomhed over for lys (fotofobi)
- Øresmerter, ubehag i øret
- Vejrtrækningsbesvær
- Ubegag i næsen, tilstoppet næse, løbenæse, nysen, bihuleforstyrrelser
- Ondt i halsen, stemmeforstyrrelse, hosten, gaben
- Hæmorrhoider, mavesår
- Diarré
- Luftafgang fra tarmen (flatulens)
- Leverbetændelse
- Acne
- Lyskesmerter
- Muskelsmerter
- Ledsmerter
- Unormalt hyppig vandladning, smertefuld vandladning
- Kuldegysninger
- Øget energi

Indberetning af bivirkninger

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke fremgår af denne indlægsseddel. Du kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendix V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen og blister efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares over 30°C.

Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet eller skraldespanden. Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Disse forholdsregler er med til at beskytte miljøet.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Mysimba indeholder:

- **Aktivt stof/aktive stoffer:** naltrexonhydrochlorid og bupropionhydrochlorid. Hver tablet indeholder 8 mg naltrexon-hydrochlorid, svarende til 7,2 mg naltrexon og 90 mg bupropion-hydrochlorid, hvilket svarer til 78 mg bupropion.
- **Øvrige indholdsstoffer:**

Tabletterne: mikrokrySTALLinsk cellulose, hydroxypropylcellulose, vandfri laktose, laktosemonohydrat (se punkt 2 "Mysimba indeholder laktose"), cysteinhydrochlorid, crospovidon type A, magnesiumstearat, hypromellose, dinatriumedetat, kolloidt siliciumdioxid, og indigocarmin aluminium lake (E132). **Filmovertræk:** polyvinylalkohol, titandioxid (E171), macrogol 3350, talkum og indigo carmine aluminium lake (E132).

Udseende og pakningsstørrelser

Mysimba depottabletter er blå, bikonvekse, runde tabletter præget med "NB-890" på den ene side. Mysimba er tilgængelige i pakninger, der indeholder 28, 112 tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og producent

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

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

Lietuva
B-LINK PHARMA UAB
Tel: 0880033407

България
PharmaSwiss EOOD
Тел.: 08002100278

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

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

Magyarország
Bausch Health Magyarország Kft.
Tel: +36 680014337

Danmark
Navamedic AB
Tel.+4580253432

Malta
Vivian Corporation Limited
Tel. +356 80062176

Deutschland
Orexigen Therapeutics Ireland Limited
Tel. +44 1223771222

Nederland
Goodlife Pharma B.V
Tel. 8000200800

Eesti
B-LINK PHARMA UAB
Tel: 8000112023

Norge
Navamedic AB
Tel. 800 315 11

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

Österreich
Kwizda Pharma GmbH
Tel. +43800232905

España

Orexigen Therapeutics Ireland Limited
Tel. +34 900 808 093

France

Orexigen Therapeutics Ireland Limited
Tel. +33 805543871

Hrvatska

Orexigen Therapeutics Ireland Limited
Tel. 0800200448

Ireland

Consilient Health Limited
Tel. +3531800849099

Ísland

Navamedic AB
Tel. 8004383

Italia

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

Κύπρος

C.G.Papaloisou Ltd
Tel: +35780091128

Latvija

B-LINK PHARMA UAB
Tel: 80005400

Liechtenstein

Orexigen Therapeutics Ireland Limited
Tel. +49 89121409178

Denne indlægsseddel blev senest

ændret den .

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.

Polska

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

Portugal

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

România

Orexigen Therapeutics Ireland Limited
Tel. 0040800896562

Slovenija

Orexigen Therapeutics Ireland Limited
Tel. +38680083132

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Navamedic AB
Puh. 0800416203

Sverige

Navamedic AB
Tel.+46200336733

United Kingdom (Northern Ireland)

Orexigen Therapeutics Ireland Limited
Tel. +44 20 3966 0116