

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 12,0-12,2 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

- ≥ 30 kg/m² eller mere (svær overvægt), eller
- ≥ 27 kg/m² til < 30 kg/m² (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

Voksne

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 fremefter: 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.

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). 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 svær nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2). Naltrexon/bupropion anbefales ikke til patienter med let til moderat nedsat leverfunktion.

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 kroniske opioider (se pkt. 4.4 og 4.5) eller opiat-agonister (fx. metadon) eller patienter i akut opiat-afvænning
- 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 nyresvigt 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 tria, 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

Naltrexon/bupropion er kontraindiceret hos patienter med tumor i centralnervesystemet, svært nedsat leverfunktion, nuværende eller tidligere diagnose af bulimi eller anorexia nervosa, eller afvænnings fra beroligende midler (se pkt 4.3).

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

Patienter, der får opioidanalgetika

Der må ikke gives naltrexon/bupropion til patienter, der får kronisk opiat-behandling (se pkt. 4.3). Hvis kronisk opiat-behandling er påkrævet, så skal behandling med naltrexon/bupropion stoppes. Hos patienter, der kræver intermitterende opiat-behandling, bør behandlingen med naltrexon/bupropion afbrydes midlertidigt, og opiat-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, Stevens-Johnson syndrom 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.

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.

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.

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 være tilfælde med forhøjede leverenzzymer. 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 blive udskilt af nyrerne 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 evalueret hos patienter med nedsat leverfunktion. Naltrexon/bupropion er kontraindiceret hos patienter med svært nedsat leverfunktion og anbefales ikke til patienter med mild til moderat nedsat leverfunktion.

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.

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.

Laktose

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

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).

Opioidanalgetika

Naltrexon/bupropion er kontraindiceret til patienter, der samtidigt er afhængige af kronisk opioid- eller opiatagonist-terapi (fx. metadon) eller patienter i akut opiat-afvænning (se pkt 4.3). På grund af naltrexons modsatrettede virkning på opioidreceptoren, så får patienter, der tager naltrexon/bupropion måske ikke fuldt ud gavn af behandling med opioid-indholdende lægemidler, såsom midler mod hoste og forkølelse, midler mod diarré og smertestillende midler indeholdende opioider. Hos patienter, hvor det er nødvendigt med periodisk tilbagevendende opiat-behandling, bør behandlingen med

naltrexon/bupropion afbrydes midlertidigt, og opiat-dosis bør ikke øges over standarddosis (se pkt 4.4). Hvis kronisk opiat-behandling er påkrævet, så skal behandling med naltrexon/bupropion stoppes. Naltrexon/bupropion kan anvendes med forsigtighed efter at kronisk brug af opioider er blevet stoppet i 7 til 10 dage for at forhindre pludselig udvikling af abstinenser.

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. 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 mindskning 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-isoenzymet. Der eksisterer potentiale for en interaktion mellem naltrexon/bupropion og lægemidler, der inducerer eller er substrater af CYP2B6-isoenzymet.

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 monoaminooxidasehæmmere, bupropion eller naltrexon, patienter, som gennemgår akut alkohol- eller benzodiazepinafvænnings, patienter der aktuelt er afhængige af kroniske opioider eller opiatagonister (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.

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 ubetydelig 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 ifm. behandlingen (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Naltrexon/bupropion blev evalueret for sikkerhed i fem dobbelt-blindede placebokontrollerede undersøgelser med 4754 overvægtige forsøgspersoner (3239 forsøgspersoner blev behandlet med naltrexon/bupropion og 1515 forsøgspersoner blev behandlet med placebo) i en behandlingsperiode op til 56 uger.

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 hændelse. De hyppigste bivirkninger af naltrexon/bupropion er kvalme, forstoppelse, opkastning, svimmelhed og mundtørhed. De hyppigste bivirkninger, der medfører seponering af naltrexon/bupropion var kvalme, hovedpine, svimmelhed og opkastning.

Tabuleret oversigt over bivirkninger

Bivirkninger rapporteret med fast dosis kombinationen

Sikkerhedsprofilen for naltrexon/bupropion (NB), der præsenteres herunder, er baseret på kliniske forsøg udført med fastdosis-kombination (bivirkninger med en hyppighed på mindst 0,1 % og det dobbelte af placebo). Nedenstående liste indeholder også oplysninger om bivirkningerne af enkeltkomponenterne naltrexon (N) og bupropion (B), der er identificeret i de respektive godkendte produktresuméer.

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, naltrexon og bupropion

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkning (lægemiddel*)
Infektioner og parasitære sygdomme	Ikke almindelig	Oral herpes (N), tinea pedis (N)
Blod og lymfesystem	Almindelig	Nedsatte lymfocytal (NB)
	Ikke almindelig	Lymfadenopati (N)
	Sjælden	Idiopatisk trombocytopenisk purpura (N)
Immunsystemet**	Almindelig	Overfølsomhedsreaktioner såsom nældefeber (B)
	Ikke almindelig	Nældefeber (NB)

Systemorganklasse	Hypighed	Bivirkning (lægemiddel*)
	Meget sjælden	Angioødem (NB), mere alvorlige overfølsomhedsreaktioner inklusive angioødem, dyspnø/bronkospasme og anafylaktisk chok. Der er også rapporteret om ledsmerter, muskelsmerter og feber i forbindelse med udslæt og andre symptomer på forsinket overfølsomhed. Disse symptomer kan ligne serumsyge. (B)
Metabolisme og ernæring	Almindelig	Nedsat appetit (N)
	Ikke almindelig	Dehydrering (NB), anoreksi (B)
	Sjælden	Blodglukoseforstyrrelser (B)
Psykiske forstyrrelser	Meget almindelig	Angst (N), søvnløshed (N, B)
	Almindelig	Irritation (N), affektive lidelser (N), depression (B), angst (B)
	Ikke almindelig	Unormale drømme (NB,N) ^a , nervøsitet (NB,N) ^a , dissociation (følelse af at være skør) (NB), spænding (NB), agitation (NB,N,B) ^{en} , humørsvingninger (NB), forvirret tilstand (N), depression (N), hallucinationer (N), paranoia (N), desorientering (N), mareridt (N), nedsat libido (N), forvirring (B)
	Sjælden	Irritabilitet (B), selvmordstanker (N), selvmordsforsøg (N), fjendtlighed (B), hallucinationer (B), depersonalisation (B), unormale drømme herunder mareridt (B)
	Meget sjælden	Vrangforestillinger (B), paranoide forestillinger (B), rastløshed (B), aggression (B)
	Ikke kendt	Selvmordstanker og selvmordsadfærd (B) ^{****} , psykose (B), angst (NB), hallucination (NB), søvnløshed (NB), irritabilitet (NB)
Nervesystemet	Meget almindelig	Hovedpine (N), rastløshed (N)
	Almindelig	Svimmelhed (NB,N,B) ^{en} , tremor (NB,N,B) ^{en} , smagsforstyrrelser (NB), opmærksomhedsforstyrrelse (NB), sløvhed (NB), koncentrationsforstyrrelse (B), hovedpine (B), smagsforstyrrelser (B)
	Ikke almindelig	Intentionstremor (NB), balancelidelse (NB), amnesia (NB), mental svækkelse (NB), præsynkope (NB), søvnighed (N)
	Sjælden	Dystoni (B), ataksi (B), parkinsonisme (B), manglende koordination (B), hukommelsessvækkelse (B), paræstesi (B), synkope (B), krampeanfald (B) ^{***}
	Ikke kendt	Hovedpine (NB)
Øjne	Almindelig	Øget tåreflåd (N)
	Ikke almindelig	Sløret syn (N), øjenirritation (N), hævede øjne (N), øjensmerter eller astenopi (N), fotofobi (N), synsforstyrrelser (B)
Øre og labyrint	Almindelig	Tinnitus (NB,N,B) ^a , vertigo (NB,N) ^{en}
	Ikke almindelig	Transportsyge (NB), øresmerter (N), ubehag i ører (N)
Hjerte	Almindelig	Palpitationer (NB,N,B) ^a , ændring i elektrokardiogram (N)
	Ikke almindelig	Takykardi (NB,N,B) ^{en}
Vaskulære sygdomme	Almindelig	Hedetur (NB)
	Ikke almindelig	Udsving i blodtryk (N), forhøjet blodtryk (undertiden alvorligt) (B), rødmen (N,B)
	Sjælden	Vasodilatation (B), postural hypotension (B)
	Ikke kendt	Hypertension (NB)

Systemorganklasse	Hypighed	Bivirkning (lægemiddel*)
Luftveje, thorax og mediastinum	Almindelig	Brystsmerter (N)
	Ikke almindelig	Nasal ophobning (N), nasalt ubehag (N), næseflåd (N), nysen (N), oropharyngeal smerte (N), forøget sputum (N), sinusforstyrrelse (N), dyspnø (N), dysfoni (N), hoste (N), gab (N)
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Abdominal smerte (N), kvalme (NB,N) ^a , forstoppelse (NB,N,B) ^a , opkastning (NB,N) ^{en}
	Almindelig	Mundtørhed (NB,N,B) ^{en} , tandpine (NB) ^b , mavesmerter øvre (NB), diarré (N), gastrointestinale forstyrrelser, herunder kvalme og opkastning (B), mavesmerter (B)
	Ikke almindelig	Lavere mavesmerter (NB), opstød (NB) Hævelse i læbe (NB), caries (NB) ^b , hæmatokeksi (NB), brok (NB), flatulens (N), hæmoroïder (N), mavesår (N)
	Ikke kendt	Underlivssmerter (NB), dyspepsi (NB)
Lever og galdeveje	Ikke almindelig	Cholecystitis (NB), leversygdom (N), forhøjet bilirubin i blodet (N), hepatitis (N), forhøjede leverenzymer (NB)
	Sjælden	Gulsot (B), hepatitis (B)
Hud og subkutane væv	Almindelig	Hyperhidrosis (NB), pruritus (NB,N,B) ^{en} , alopeci (NB,N) ^a , udslæt (N,B), svedudbrud (B)
	Ikke almindelig	Acne (N), seborré (N)
	Sjælden	Erythema multiforme og Stevens-Johnsons syndrom (B). Forværring af psoriasis (B)
	Ikke kendt	Udslæt (NB)
Knogler, led, muskler og bindevæv	Meget almindelig	Artralgi (N), myalgi (N)
	Ikke almindelig	Intervertebral diskusprotrusion (NB), kæbesmerter (NB), lyskesmerter (N)
	Sjælden	Trækninger (B)
	Meget sjælden	Rhabdomyolyse (N)
Nyrer og urinveje	Ikke almindelig	Øget vandladningstrang (NB), pollakiuria (N), dysuri (N)
	Sjælden	Vandladningshyppighed og/eller retention (B)
Det reproduktive system og mammae	Almindelig	Forsinket ejakulation (N)
	Ikke almindelig	Uregelmæssig menstruation (NB), vaginal blødning (NB), erektil dysfunktion (NB,N) ^a , vulvovaginal tørhed (NB)
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindelig	Nervøsitet (NB), øget energi (N), kuldegysninger (N), feber (B), hyperhidrose (N)
	Ikke almindelig	Følelse af unormal (NB), asteni (NB,N,B) ^{en} , tørst (NB,N) ^a , hedeture (NB,N) ^a , øget appetit (N), vægtøgning (N), pyreksi (N), perifer kulde (N), smerter (N), brystsmerter (B)
	Ikke kendt	Træthed (NB)
Undersøgelser	Ikke almindelig	Øget blodkreatinin (NB), nedsat hæmatokrit (NB)

* N = Naltrexon; B = Bupropion; NB = Naltrexon/Bupropion

** Overfølsomhed kan manifestere sig som hudreaktioner. Se "Immunsystemet" og "Hud og subkutane væv".

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

**** Der er rapporteret om tilfælde af selvmordstanker og selvmordsadfærd under bupropion-behandlingen (se pkt. 4.4).

^a Bivirkninger blev opført i NB frekvenskategorien, hvis de blev observeret i NB og i en eller begge af de enkelte komponenter.

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

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 doseskalierende 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 doseskalierende 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 doseskalierende 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 naltrexon/360 mg bupropion, 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 følger, så er der rapporteret om dødsfald i forbindelse med overdoser af udelukkende bupropion hos forsøgspersoner, der indtog store doser af lægemidlet.

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: A08AA centralt virkende antifedme produkter,
ATC-kode: A08AA62 bupropion og naltrexon

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 dosisøgningsperiode. 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 HbA1c <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 kropsvægtmåling og havde mindst én kropsvægtmåling 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

komplians var ens mellem forsøg og ens mellem behandlingsgrupper. Behandlingskomplians 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 2.

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 Mean \pm 1,96 \times 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 intensiv 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 3).

Tabel 3.

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 gennemsnitlig 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 4.

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-∞}.

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-enzymet og *in vitro*-undersøgelser indikerer, at der ikke er potentiale for hæmning eller induktion af vigtige isozymer. 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 I. 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 ¹⁴C-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.

Eldre 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 data analyse 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: Farmakokinetiske data er ikke tilgængelige for naltrexon/bupropion hos patienter med nedsat leverfunktion. Baseret på oplysninger fra offentliggjort litteratur og de eksisterende produkt- etiketter for de enkelte bestanddele, så er systemisk eksponering væsentligt højere for bupropion og metabolitter (to- til tre-fold) og naltrexon og metabolitter (op til 10-fold højere) hos personer med cirrhosis, der udviser moderat til svært nedsat leverfunktion. Naltrexon/bupropion er kontraindiceret hos patienter med svær nedsat leverfunktion og anbefales ikke til patienter med mild til moderat nedsat leverfunktion.

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 embryocid 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 musemikronukleustest. 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 urinanalyse 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

Tabletter:

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 Uforligeligheder

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
2nd Floor
Palmerston House, Fenian Street
Dublin 2
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/14/988/001-002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 26 marts 2015

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(E) ANSVARLIG(E) 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(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette lægemiddel inden for 6 måneder efter godkendelsen. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal derefter fremsende PSUR'er i overensstemmelse med kravene på listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og 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.

Hvis tidsfristen for en PSUR og for opdatering af en RMP er sammenfaldende, kan de fremsendes samtidig.

- **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. 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

- 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.

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

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

Beskrivelse	Tidsfrist
<p><i>Sikkerhedsundersøgelse efter markedsføringstilladelse:</i></p> <p>Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal gennemføre og indsende resultaterne af et multicenter, randomiseret, dobbelt-blindt, placebo-kontrolleret, fase 4 undersøgelse, der vurderer effekten af naltrexon (depot) / bupropion (depot) vedr. forekomsten af væsentlige negative kardiovaskulære hændelser (MACE) hos overvægtige og svært overvægtige personer. Undersøgelsen vil løbende blive overvåget af et dataovervågningsudvalg (Data Monitoring Committee – DMC). Undersøgelingsprotokollen, herunder centrale aspekter af DMC-autorisationen, skal aftales inden påbegyndelse af undersøgelsen.</p>	<p>Indsendelse af endelig undersøgelses rapport inden 31. marts 2022</p> <p>Indsendelse af protokollen inden 31. marts 2015</p>

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
2nd Floor
Palmerston House, Fenian Street
Dublin 2
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

Receptpligtigt lægemiddel.

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

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 behandlingen afbrydes, hvis der er bekymringer vedr. forhøjet blodtryk eller andre bekymringer med dette lægemiddels sikkerhed eller tolerabilitet.

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 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 kroniske opiater eller opiatagonister (fx. metadon), eller du gennemgår en akut afvænnning (kold tyrker);
- hvis du tager medicin mod depression eller Parkinsons sygdom kaldet monoaminoxidasehæmmere (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 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.

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 denne medicin (se også 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 brystmerter) 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).

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:

- **Monoaminoxidasehæmmere** (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").
- **Opiater og opiat-lægemidler** for eksempel til behandling af hoste og forkølelse (såsom blandinger, der indeholder dextromethorphan eller kodein), opiatafhængighed (såsom metadon), smerter (fx. morfin og kodein), diarré (fx. peregoric). Du skal være stoppet med at tage nogen form for opiat-lægemidler mindst 7-10 dage før du begynder at tage Mysimba. Din læge kan foretage en blodprøve for at sikre, at din krop har udskilt disse lægemidler, før du starter din behandling. Naltrexon blokerer virkningerne af opiat. Hvis du tager højere doser af opiat for at overvinde disse virkninger af naltrexon, kan du risikere en akut opiat-forgiftning, hvilket kan være livstruende. Når du stopper behandlingen med Mysimba, kan du blive mere følsom over for lave doser af opiat (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)
 - tramadol (et smertestillende middel, tilhører klassen af opiat)
 - 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 desipramin, venlafaxin, imipramin, paroxetin, citalopram) eller andre psykiske problemer (såsom risperidon, haloperidol, thioridazin)
- 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. cyclofosпамid, 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.

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 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

Mysimba kan gøre dig svimmel, hvilket kan svække din evne til at koncentrere dig og reagere.

Hvis du føler dig svimmel, så må du ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Mysimba indeholder laktose (et sukkerstof).

Hvis du har fået at vide, at du har en intolerance over for visse sukkerarter, skal du kontakte din læge, inden du begynder at tage dette lægemiddel.

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:** Én tablet to gange dagligt, 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:** To tabletter to gange dagligt, 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:

- **Anfald (kramper):**
Sjældent - 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).

Andre bivirkninger omfatter:

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

- Kvalme eller opkastning
- Mavesmerter
- Forstoppelse
- Hovedpine
- Søvnbesvær (tag ikke Mysimba lige inden sengetid)
- Angst, ophidselse
- Led- og muskelsmerter

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

- Lavt niveau af visse hvide blodlegemer (nedsat lymfocytal)
- Svimmelhed, følelse af svimmelhed eller "snurren rundt" (vertigo)
- Følelse af rystelser (tremor)
- Øget energi, irritabilitet
- Følelse af at være deprimeret, humørsvingninger
- Kulderystelser, feber
- Nedsat appetit, diarré
- Ændringer i smagen af mad (smagsforstyrrelser), mundtørhed, tandpine
- Koncentrationsbesvær
- Følelse af træthed (energiløshed), sløvhed eller mangel på energi (letargi)
- Ringen for ørerne (tinnitus)
- Hurtig eller uregelmæssig hjerterytme
- Hedeture
- Rindende øjne
- Smerter i den øvre del af maven
- Forsinket ejakulation
- Brystmerter, skift i elektrokardiogram (registrering af den elektriske aktivitet i hjertet)
- Øget svedproduktion (hyperhidrosis)
- Nældefeber, udslæt, kløe (pruritus)
- Hårtab (alopeci).

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

- Forkølelssår (oral herpes)
- Kløe, blister, revner og afskalning af huden mellem tæerne (fodsvamp eller tinea pedis)

- Hævede kirtler i hals, armhule eller lyske (lymfadenopati)
- Overdreven tab af kropsvæske (dehydrering)
- Manglende appetit (anoreksi)
- Øget appetit, vægtøgning
- Unormale drømme, mareridt
- Rødmen
- Følelse af nervøsitet, følelse af at være excentrisk, spænding, ophidselse, humørsvingninger, hallucinationer, forvirring, svær mistænksomhed (paranoia), desorientering
- Tab af seksuel lyst
- Hovedrysten eller rystelser i arme eller ben, der øges, når man forsøger at udføre en bestemt funktion (intention tremor)
- Balance-lidelse
- Hukommelsestab (amnesi), mental svækkelse
- Næsten besvimelse (præsynkope)
- Køresyge
- Ørepine, ubehag i øre
- Synsforstyrrelser, sløret syn, øjenirritation, smerter eller hævelse, øget følsomhed over for lys (fotofobi)
- Nasalt ubehag, stoppet næse, løbende næse, nysen, bihuleproblemer
- Ondt i halsen, øget mængde slim, der hostes op, vejrtrækningsbesvær, stemmeproblemer, hoste, gaben
- Svingende eller forhøjet blodtryk (undertiden alvorligt)
- Smerter i den nedre del af maven
- Bøvsen
- Hævelse af læber
- Passage af frisk blod gennem anus, som regel i eller med afføring (hæmatokezi)
- Fremhælvning af et organ eller væv, der omfatter et organ gennem væggen af hulrummet, som normalt indeholder det (brok)
- Prutting (flatulens), hæmoroider, sår, huller i tænderne
- Betændelse i galdeblæren (cholecystitis)
- Et problem med rygsøjlen, hvor en understøttende diskus mellem to knogler (ryghvirvel) buler ud (udskydning af diskus)
- Kæbe- og lyskesmerter
- En lidelse karakteriseret ved en pludselig tvingende trang til at tisse (mikturationstrang), unormalt hyppig vandladning, smertefuld vandladning
- Uregelmæssig menstruationscyklus, vaginal blødning, tørhed i vulva og vagina
- Vanskeligheder med at få eller opretholde erektion
- Følelse af at være unormal, svaghed (asteni)
- Tørst, hedeture
- Kolde ekstremiteter (hænder, fødder)
- Øget kreatinin i blodet (hvilket indikerer tab af nyrefunktion)
- Forhøjede leverenzymmer og bilirubin-niveauer, leversygdomme, leverbetændelse
- Nedsat hæmatokrit (hvilket indikerer tab af røde blodlegemer)
- Acne, fedtet hud

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

- Usædvanlig blødning eller blå mærker under huden
- Ændringer i blodsukker
- Følelse af irriteret eller fjendtlighed
- Selvmordstanker, selvmordsforsøg, følelse af at observere dig selv fra uden for din krop eller følelse af uvirkelige omgivelser (depersonalisation)
- Muskelstivhed, ukontrollerede bevægelser, problemer med at gå eller koordinering
- Hukommelsessvækkelse
- Besvimelse
- Prikken eller følelsesløshed i hænder eller fødder
- Udvidelse af blodkar, lavt blodtryk, når du rejser dig op fra siddende eller liggende stilling (postural hypotension)

- Gulfarvning af din hud eller det hvide i øjnene (gulsot)
- Erythema multiforme (en alvorlig tilstand i huden, som kan påvirke munden og andre dele af kroppen med røde, ofte kløende pletter, der starter på benene), Stevens-Johnsons syndrom (en sjælden hudlidelse med alvorlige vabler og blødning i læberne, øjne, mund, næse og kønsorganer)
- Forværring af psoriasis (fortykkede pletter af rød hud)
- Muskeltrækninger
- Urinretention

Meget sjældne bivirkninger (kan påvirke op til 1 ud af 10.000 personer):

- Hævelse af øjenlåg, ansigt, læber, tunge eller hals, hvilket kan forårsage store vanskeligheder med at trække vejret (angioødem), pludselig livstruende allergisk reaktion (anafylaktisk chok)
- Fastlåste, irrationelle ideer (vrangforestillinger), aggression
- Unormal muskelnedbrydning som kan føre til nyreproblemer (rabdomyolyse)

Ikke kendte bivirkninger (hyppigheden kan ikke anslås ud fra tilgængelige data):

- Psykose
- Maveubehag
- Fordøjelsesbesvær

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 bupropionhydrochlorid, hvilket svarer til 78 mg bupropion.
- **Øvrige indholdsstoffer:**
Tabletterne: mikrokrySTALLinsk cellulose, hydroxypropylcellulose, vandfri laktose, laktosemonohydrat (se punkt 2 "Mysimba indeholder laktose"), cysteinhydrochlorid, crospovidon, magnesiumstearat, hypromellose, dinatriumedetat, kolloid 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

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

Producent

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

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

Belgique/België/Belgien

Orexigen Therapeutics Ireland Limited
Tel. 0800-795-10

България

PharmaSwiss EOOD
Тел.: 00 800 21 00 173

Česká republika

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

Danmark

Navamedic AB
Tel. 8025-3432

Deutschland

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Tel. 0800-183-2002

Eesti

PharmaSwiss Eesti OÜ
Tel: 800 0100703

Ελλάδα

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

España

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

France

Orexigen Therapeutics Ireland Limited
Tel. 0800-917765

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Navamedic AB
Tel. +45 89871665

Italia

Lietuva

UAB „PharmaSwiss”
Tel. 880 033 407

Luxembourg/Luxemburg

Orexigen Therapeutics Ireland Limited
Tel. 800-2-3603

Magyarország

Valeant Pharma Magyarország Kft.
Tel: 06 8 010 9471

Malta

Orexigen Therapeutics Ireland Limited
Tel. +44 1223771222

Nederland

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

Norge

Navamedic AB
Tel. 800-69-888

Österreich

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Tel. 0800-298403

Polska

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

Portugal

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

România

Valeant Pharma SRL
Tel: 0 800 896 562

Slovenija

PharmaSwiss d.o.o.
Tel: 0800 81 944

Slovenská republika

Valeant Slovakia s.r.o.
Tel: 0800 606 097

Suomi/Finland

Bruno Farmaceutici S.p.A.

Tel. 800-781-623

Κύπρος

M.S. Jacovides & Co Ltd

Tel: 800 90 819

Latvija

UAB „PharmaSwiss”

Tel: 800 05400

Liechtenstein

Orexigen Therapeutics Ireland Limited

Tel. +49 89121409178

Navamedic AB

Puh. 0800-912-717

Sverige

Navamedic AB

Tel. 0200-336-733

United Kingdom

Orexigen Therapeutics Ireland Limited

Tel. 0800-051-6402

Denne indlægsseddel blev senest ændret {måned ÅÅÅÅ}.

Andre informationskilder

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