

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Mysimba 8 mg/90 mg forðatöflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur 8 mg naltrexónhýdróklóríð, sem jafngildir 7,2 mg af naltrexóni, og 90 mg búprópíónhýdróklóríð, sem jafngildir 78 mg af búprópíóni.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver forðatafla inniheldur 73,2 mg af laktósa (sjá kafla 4.4).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Forðatafla.

Blá, tvíkúpt, kringlótt tafla sem er 12,0-12,2 mm að þvermáli, þrykkt með „NB-890“ á annarri hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Mysimba er ætlað sem viðbót við hitaeiningasnautt matarræði og aukna hreyfingu, til þess að stjórna þyngd hjá fullorðnum sjúklingum (≥ 18 ára) með upphaflegan líkamsþyngdarstuðul (BMI) sem er

- ≥ 30 kg/m² (offita), eða
- ≥ 27 kg/m² til < 30 kg/m² (yfirþyngd) þegar um er að ræða einn eða fleiri þyngdartengda fylgikvilla (t.d. sykursýki af gerð 2, blóðfíturöskun eða meðhöndlaðan háþrýsting)

Hætta skal meðferð með Mysimba eftir 16 vikur ef sjúklingar hafa ekki misst a.m.k. 5% af upphaflegri líkamsþyngd (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Fullorðnir

Við upphaf meðferðar skal auka skammtinn á eftirfarandi hátt á 4 vikna tímabili:

- Vika 1: Ein tafla að morgni
- Vika 2: Ein tafla að morgni og ein tafla að kvöldi
- Vika 3: Tvær töflur að morgni og ein tafla að kvöldi
- Vika 4 og áfram eftir það: Tvær töflur að morgni og tvær töflur að kvöldi

Hámarks ráðlagður dagsskammtur af Mysimba er tvær töflur teknar tvisvar á dag sem nemur heildarskammtinum 32 mg af naltrexónhýdróklóríði og 360 mg af búprópíónhýdróklóríði.

Meta skal þörfina fyrir áframhaldandi meðferð eftir 16 vikur (sjá kafla 4.1) og endurmeta síðan árlega.

Ef skammtur gleymist skal sjúklingur ekki taka aukalegan skammt heldur skal taka næsta ávísaða skammt á venjulegum tíma.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir sjúklingar (eldri en 65 ára)

Naltrexón / búprópíón skal nota með varúð hjá sjúklingum sem eru eldri en 65 ára og er ekki ráðlagt handa sjúklingum sem eru eldri en 75 ára (sjá kafla 4.4, 4.8 og 5.2).

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Naltrexón / búprópíón má ekki gefa sjúklingum með nýrnabilun á lokastigi (sjá kafla 4.3). Hjá sjúklingum með miðlungs eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi ætti ráðlagður dagsskammtur af naltrexóni / búprópíóni að vera að hámarki tvær töflur (ein tafla að morgni og ein tafla að kvöldi) (sjá kafla 4.4, 4.8 og 5.2). Ekki er nauðsynlegt að minnka skammt hjá sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi. Hjá einstaklingum sem eru í aukinni hættu á skertri nýrnastarfsemi, einkum hjá sjúklingum með sykursýki eða hjá öldruðum einstaklingum, skal meta áætlaðan gaukulsúnarhraða (eGFR: estimated glomerular filtration rate) áður en meðferð er hafin með naltrexóni / búprópíóni.

Sjúklingar með skerta lifr starfsemi

Naltrexón / búprópíón má ekki gefa sjúklingum með verulega skerta lifr starfsemi (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.2). Naltrexón / búprópíón er ekki ráðlagt handa sjúklingum með vægt eða í meðallagi skerta lifr starfsemi.

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun naltrexóns / búprópíóns hjá börnum yngri en 18 ára. Því skal ekki nota naltrexón / búprópíón handa börnum og unglíngum yngri en 18 ára.

Lyfjagjöf

Til inntöku. Gleypa skal töflurnar í heilu lagi með vatni. Ákjósanlegast er að taka töflurnar með mat (sjá kafla 5.2). Ekki skal brjóta, tyggja eða mylja töflurnar.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu/virku efnunum eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Sjúklingar með háþrýsting sem ekki hefur tekist að meðhöndla (sjá kafla 4.4)
- Sjúklingar með flogasjúkdóm eða sögu um flog (sjá kafla 4.4)
- Sjúklingar sem vitað er til að séu með æxli í miðtaugakerfi
- Sjúklingar með bráð fráhvarfseinkenni vegna áfengis eða bensódiasepína
- Sjúklingar með sögu um geðhvarfasýki
- Sjúklingar sem fá samhliða meðferð sem inniheldur búprópíón eða naltrexón
- Sjúklingar með núverandi eða fyrri greiningu um lotugræðgi eða lysterstol
- Sjúklingar sem eru háðir ópíóíðum til langvarandi notkunar (sjá kafla 4.4 og 4.5) eða ópíóíðörvum (t.d. metadón), eða sjúklingar með bráð fráhvarfseinkenni vegna ópíóíða
- Sjúklingar sem fá samhliða lyfjagjöf með MAO-hemlum (MAOI). Minnst 14 dagar skulu líða frá því notkun MAO-hemla er hætt og þar til meðferð er hafin með naltrexóni / búprópíóni (sjá kafla 4.5)
- Sjúklingar með verulega skerta lifr starfsemi (sjá kafla 4.2 og 5.2)
- Sjúklingar með nýrnabilun á lokastigi (sjá kafla 4.2 og 5.2)

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Meta skal reglulega öryggi og þol gegn naltrexóni / búprópíóni.

Stöðva skal meðferð ef öryggi eða þol yfirstandandi meðferðar er dregið í efa, þ.m.t. áhyggjur vegna hækkaðs blóðþrýstings (sjá kafla 4.8).

Sjálfsvíg og sjálfsvígshegðun

Naltrexón / búprópión inniheldur búprópión. Í sumum löndum er búprópión ætlað til meðferðar á þunglyndi. Safngreining á klínískum rannsóknum með samanburði við lyfleysu á þunglyndislyfjum hjá fullorðnum einstaklingum með geðraskanir sýndi fram á aukna hættu á sjálfsvígshegðun við notkun þunglyndislyfja samanborið við lyfleysu hjá einstaklingum sem voru yngri en 25 ára.

Þó að í klínískum rannsóknum með samanburði við lyfleysu þar sem naltrexón / búprópión var notað til meðferðar við offitu hjá fullorðnum einstaklingum hafi ekki verið tilkynnt um nein sjálfsvíg eða sjálfsvígstilraunir í rannsóknum sem stóðu allt að 56 vikur með naltrexóni / búprópióni, hefur verið tilkynnt um atburði sem tengjast sjálfsvígum (þ.m.t. sjálfsvígshugsanir) hjá einstaklingum á öllum aldri sem fengu naltrexón / búprópión eftir markaðssetningu.

Hafa skal náð eftirlit með sjúklingum, einkum þeim sem eru í áhættuhópi, við meðferð með naltrexóni / búprópióni, sérstaklega við upphaf meðferðar og eftir að skömmtum er breytt. Sjúklingum (og umönnunaraðilum sjúklunga) skal gera viðvart um þörfina fyrir að hafa eftirlit með klínískri versnun, sjálfsvígshegðun eða -hugsunum og óvenjulegum breytingum á hegðun og að leita læknishjálpar tafarlaust ef þessi einkenni koma fram.

Flog

Búprópión hefur verið tengt við skammtatengda hættu á flogum og áætlað er að 300 mg af búprópióni með forðaverkun valdi tíðni floga sem nemur 0,1%. Plasmabéttni búprópións og umbrotsefna búprópións í kjölfar lyfjagjafar með stökum skammti sem nemur 180 mg af búprópióni í formi naltrexón / búprópión taflna, er sambærileg við þéttni sem kemur fram í kjölfar lyfjagjafar með stökum skammti sem nemur 150 mg af búprópióni með forðaverkun. Hins vegar hefur engin rannsókn verið framkvæmd til þess að ákvarða þéttni búprópións og umbrotsefna búprópións eftir endurtekna skömmtun af naltrexón / búprópión töflum samanborið við búprópión töflur með forðaverkun. Þar sem ekki er vitað hvort hættan á flogum með búprópióni tengist búprópióni eða umbrotsefni búprópións og engar upplýsingar liggja fyrir til þess að sýna fram á samanburð á plasmabéttni eftir endurtekna skammta, er ekki víst hvort lyfjagjöf með endurteknum skömmtum af naltrexóni / búprópióni sé tengd svipaðri tíðni floga og búprópión 300 mg með forðaverkun. Tíðni floga hjá einstaklingum sem fengu naltrexón / búprópión í klínískum rannsóknum var u.þ.b. 0,06% (2/3239 einstaklingar) samanborið við 0,0% (0/1515 einstaklingar) sem fengu lyfleysu. Þessi tíðni floga, auk tíðni floga hjá sjúklingum sem fengu naltrexón / búprópión í stórrí, rannsókn þar sem hjarta- og æðasjúkdómur var endapunktur (CVOT), er ekki hærri en tíðni floga þar sem búprópión í samþykktum skömmtum er eina lyfið.

Hafa ber í huga við val á sjúklingum sem fá meðferð með naltrexóni / búprópióni, að hættan á flogum tengist einnig eiginleikum sjúklings, klínískum aðstæðum og lyfjum sem notuð eru samhliða. Hætta skal notkun naltrexóns / búprópións og ekki hefja hana aftur hjá sjúklingum sem fá flog meðan þeir fá lyfið. Sýna ber aðgát þegar naltrexón / búprópión er ávísað sjúklingum með áhættuþætti sem kunna að auka hættu á flogi, svo sem eftirfarandi:

- saga um höfuðáverka
- óhófleg neysla áfengis eða fikn í kókaín eða örvandi lyf
- vegna þess að meðferð með naltrexóni / búprópióni kann að valda lækkun glúkósa hjá sjúklingum með sykursýki skal meta skammtinn af insúlíni og/eða sykursýkilyfi til inntöku til þess að lágmarka hættu á blóðsykurslækkun sem getur aukið hættu á því að sjúklingar fái flog
- samhliða gjöf með lyfjum sem kunna að lækka flogaþröskuld, svo sem geðrofslyfjum, þunglyndislyfjum, malariulyfjum, tramadóli, teófillíni, sterum til altæktrar verkunar, kíólóni og róandi andhistamínnum

Naltrexón / búprópión má ekki nota hjá sjúklingum með æxli í miðtaugakerfi, verulega skerta lifrarstarfsemi, núverandi eða eldri greiningu um lotugræðgi eða lystarstol eða hjá þeim sem eru að hætta á róandi lyfjum (sjá kafla 4.3).

Lágmarka eða forðast ber neyslu áfengis meðan á meðferð stendur með naltrexóni / búprópióni.

Sjúklingar sem fá verkjastillandi lyf sem innihalda ópíóíða

Naltrexón / búprópíón má ekki gefa sjúklingum sem fá langvarandi meðferð með ópíóíðum (sjá kafla 4.3). Ef langvarandi meðferð með þeim er nauðsynleg verður að hætta meðferð með naltrexóni / búprópíóni. Hjá sjúklingum sem þurfa skammtíma meðferð með ópíóíðum skal hætta meðferð með naltrexóni / búprópíóni tímabundið og ekki hækka skammt ópíóíða fram yfir staðlaðan skammt. Í klínískum rannsóknum á naltrexóni / búprópíóni var samhliða notkun ópíóíða eða ópíóíðalíkra lyfja, svo sem verkjastillandi lyfja eða hóstastillandi lyfja, undanskilin. Hins vegar tóku u.þ.b. 12% einstaklinganna samhliða ópíóíða eða ópíóíðalík lyf meðan þeir tóku þátt í klínísku rannsóknunum á naltrexóni / búprópíóni og flestir héldu rannsóknarmeðferðinni áfram án þess að breyta skammti naltrexóns / búprópíóns án óæskilegra afleiðinga.

Tilraun til þess að draga úr blokkun

Mjög hættulegt er að reyna að mæta ópíumblokkun naltrexóns með því að gefa mikið magn af ópíóíðum og getur leitt til banvænnar ofskömmtnunar eða lífshættulegrar ópíóíðeitrunar (t.d. öndunarstopp, lost). Sjúklingum skal gerð grein fyrir að þeir kunna að reynast næmari fyrir minni skömmtum ópíóíða eftir að meðferð er hætt með naltrexóni / búprópíóni.

Ofnæmisviðbrögð

Í klínískum rannsóknum á búprópíóni hefur verið tilkynnt um bráðaofnæmislik/bráðaofnæmisviðbrögð sem lýsa sér með einkennum á borð við kláða, ofsakláða, ofnæmisbjúg og andnaud sem kallar á lækni meðferð. Auk þess hefur í mjög sjaldgæfum tilvikum verið tilkynnt um regnbogaröða, Stevens-Johnson heilkenni og bráðaofnæmislosti í tengslum við notkun búprópíóns eftir markaðssetningu. Sjúklingurinn skal hætta að taka naltrexón / búprópíón og ráðfæra sig við lækinn ef vart verður við ofnæmisviðbrögð eða bráðaofnæmislik/bráðaofnæmisviðbrögð (t.d. húðútbrot, kláða, ofsakláða, verk fyrir brjósti, bjúg og mæði) meðan á meðferð stendur.

Tilkynnt hefur verið um liðverki, vöðvaverki og hita ásamt útbrotum og önnur einkenni sem gefa til kynna seinkmið ofnæmi í tengslum við búprópíón. Þessi einkenni kunna að líkjast sermissótt. Ráðleggja skal sjúklingum að láta lækinn sem ávísar lyfinu vita ef vart verður við þessi einkenni. Ef grunur leikur á um sermissótt skal hætta notkun naltrexóns / búprópíóns.

Hækkun blóðþrýstings

Vart varð við snemmkomna, skammvinna meðaltalshækkun slagbilsþrýstings og þanbilsþrýstings frá grunnildi sem nam allt að 1 mmHg í 3. fasa klínískum rannsóknum á naltrexóni / búprópíóni. Í rannsókn þar sem hjarta- og æðasjúkdómar voru endapunktur (CVOT) sem gerð var hjá sjúklingum í aukinni hættu á aukaverkunum frá hjarta- og æðakerfi komu einnig fram meðaltalshækkun frá grunnildi á slagbils- og þanbilsþrýstingi sem nemur u.þ.b. 1 mmHg samanborið við lyfleysu. Við klíníska notkun með öðrum lyfjum sem innihalda búprópíón hefur verið tilkynnt um háþrýsting, stundum alvarlegan sem kallar á bráða meðferð.

Mæla skal blóðþrýsting og púls áður en meðferð er hafin með naltrexóni / búprópíóni og meta með reglulegu millibili samkvæmt venjulegum klínískum starfsvenjum. Ef sjúklingar verða fyrir klínískt marktækri og viðvarandi hækkun blóðþrýstings eða púls vegna meðferðar með naltrexóni / búprópíóni skal stöðva meðferðina.

Naltrexón / búprópíón skal gefa sjúklingum með meðhöndlaðan háþrýsting með varúð og ekki má gefa það sjúklingum með háþrýsting sem ekki hefur tekist að meðhöndla (sjá kafla 4.3).

Hjarta- og æðasjúkdómar

Engin klínísk reynsla liggur fyrir sem staðfestir öryggi naltrexóns / búprópíóns hjá sjúklingum með nýlega sögu um hjartadrep, óstöðugan hjartasjúkdóm eða hjartabilun af NYHA flokki III eða IV. Naltrexón / búprópíón skal nota með varúð handa sjúklingum með virkan kransæðasjúkdóm (t.d. viðvarandi hjartaöng eða nýlega sögu um hjartadrep) eða sögu um slagæðasjúkdóm í heila.

Eiturverkanir á lifur

Í afstöðnum klínískum rannsóknum á naltrexóni / búprópíóni þar sem daglegir skammtar af naltrexónhýdróklóríði voru á bilinu 16 mg til 48 mg var tilkynnt um lifrarskaða af völdum lyfja

(DILI). Einnig eru tilvik um hækkun lifrarensíma eftir markaðssetningu. Sjúklingur sem grunur leikur á að hafi slíkan lifrarskaða ætti að hætta töku naltrexóns / búpróíóns.

Aldraðir sjúklingar

Í klínískum rannsóknum á naltrexóni / búpróíóni tóku ekki þátt nægilega margir einstaklingar sem voru 65 ára og eldri til þess að ákvarða hvort þeir sýni aðra svörun en yngri einstaklingar. Aldraðir sjúklingar kunna að vera viðkvæmari fyrir aukaverkunum í miðtaugakerfi af völdum naltrexóns / búpróíóns. Vitað er að naltrexón og búpróíón skiljast að verulega leyti út um nýru og hætta á aukaverkunum gagnvart naltrexóni / búpróíóni kann að vera aukin hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, en það ástand er algengara hjá öldruðum einstaklingum. Af þeim ástæðum skal nota naltrexón / búpróíón með varúð handa sjúklingum sem eru eldri en 65 ára og ekki er mælt með notkun þess fyrir sjúklinga eldri en 75 ára.

Skert nýrnastarfsemi

Naltrexón / búpróíón hefur ekki verið metið að fullu hjá sjúklingum með vanstarfsemi nýrna. Naltrexón / búpróíón má ekki nota handa sjúklingum með nýrnabilun á lokastigi. Hjá einstaklingum með miðlungs eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi ætti ráðlagður dagsskammtur af naltrexóni / búpróíóni að vera minnkaður þar sem þessi sjúklingar gætu verið með hærri lyfjapéttni sem eykur hættu á aukaverkunum (sjá kafla 4.2, 4.8 og 5.2). Hjá einstaklingum sem eru í aukinni hættu á skertri nýrnastarfsemi, einkum einstaklingum með sykursýki og öldruðum, skal mæla áætlaðan gauksúlfhæð (eGFR) áður en meðferð er hafin með naltrexóni / búpróíóni.

Skert lifrarstarfsemi

Naltrexón / búpróíón hefur ekki verið metið hjá einstaklingum með skerta lifrarstarfsemi. Naltrexón / búpróíón má ekki nota handa sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi og ekki er mælt með því handa sjúklingum með vægt eða í meðallagi skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2, 4.8 og 5.2).

Einkenni taugageðsjúkdóma og virkjun geðhæðar

Tilkynnt hefur verið um virkjun geðhæðar og ólmhugar hjá sjúklingum með lyndisraskanir sem fengu meðferð með svipuðum lyfjum við alvarlegu þunglyndi. Ekki var tilkynnt um virkjun geðhæðar eða ólmhugar í klínískum rannsóknum þar sem metin voru áhrif naltrexóns / búpróíóns hjá einstaklingum með offitu, en þar voru undanskildir sjúklingar sem fengu þunglyndislyf. Naltrexón / búpróíón skal nota með varúð hjá sjúklingum með sögu um geðhæð.

Dýrarannsóknir benda til þess að möguleiki á misnotkun búpróíóns sé fyrir hendi. Hins vegar sýna rannsóknir á misnotkunarneigð hjá mönnum og lengri klínísk reynsla að lítil hættu er á misnotkun búpróíóns.

Laktósi

Sjúklingar með galaktósaóþol, laktasaskort eða vanfrásog glúkósa-galaktósa, sem eru mjög sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki nota lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

MAO-hemlar

Þar sem MAO-hemlar A og B örva einnig ferli katekolamíns fyrir tilstilli annars verkunarhátar búpróíóns, má ekki nota naltrexón / búpróíón með MAO-hemlum (sjá kafla 4.3).

Verkjastillandi lyf sem innihalda ópíóíða

Naltrexón / búpróíón má ekki nota handa sjúklingum sem eru háðir ópíóíðum eða ópíóíðörvum (t.d. metadóni) til langvarandi notkunar, eða sjúklingum með bráð ópíóíð fráhrarfseinkenni (sjá kafla 4.3). Vegna blokkandi áhrifa naltrexóns á ópíóíðaviðtaka er ekki víst að sjúklingar sem taka naltrexón / búpróíón fái fullan ávinning af meðferð með lyfjum sem innihalda ópíóíða, svo sem hósta- eða kvefmeðulum, lyfjum við niðurgangi og verkjastillandi lyfjum sem innihalda ópíóíða. Hjá sjúklingum sem þurfa tilfallandi meðferð með ópíóíðum skal hætta meðferð með naltrexóni / búpróíóni tímabundið og ekki skal auka skammt ópíóíðsins fram yfir staðlaðan skammt (sjá kafla 4.4). Ef þörf er

á langvarandi meðferð með ópíötum verður að hætta meðferð með naltrexóni / búpróíóni. Nota má naltrexón / búpróíón með varúð eftir að langvarandi notkun ópíóíða hefur verið hætt í 7 til 10 daga til þess að koma í veg fyrir mikil fráhrarfseinkenni.

Lyf sem umbrotna fyrir tilstilli sýtókróm P450 (CYP) ensíma

Búpróíón umbrotnar í megin virka umbrotsefnið hýdroxýbúpróíón, einkum fyrir tilstilli sýtókróms P450 CYP2B6; því er möguleiki á milliverkunum þegar það er gefið með lyfjum sem örva eða hamla CYP2B6. Þó það umbrotni ekki fyrir tilstilli CYP2D6 ísóensímsins hamla búpróíón og megin umbrotsefni þess, hýdroxýbúpróíón, CYP2D6 ferlinu og mögulegt er að það hafi áhrif á lyf sem umbrotna fyrir tilstilli CYP2D6.

CYP2D6 hvarfefni

Í klínískri rannsókn var naltrexón / búpróíón (32 mg naltrexónhýdroklóríð /360 mg búpróíónhýdroklóríð daglega) gefið ásamt 50 mg skammti af metóprólóli (CYP2D6 hvarfefni). Naltrexón / búpróíón jók AUC og C_{max} gildi metóprólóls u.þ.b. 4- og 2-falt, í þessari röð, samanborið við metóprólól eitt og sér. Einnig hefur orðið vart við svipaðar lyfjamilliverkanir sem ollu aukinni lyfjahvarfaútsetningu CYP2D6 hvarfefna þegar búpróíón var notað sem stakt lyf ásamt desipramíni og venlafaxíni.

Samhliða gjöf búpróíóns og lyfja sem umbrotna fyrir tilstilli CYP2D6 ísóensíms, svo sem tiltekinna þunglyndislyfja (SSRI lyf og mörg þríhringa þunglyndislyf, t.d. desipramín, imipramín, paroxetín), geðrofslyfja (t.d. halóperíól, risperíón og tíórídazín), betablokka (t.d. metóprólól) og hjartsláttarlyfja af gerð 1C (t.d. própafenón og flekaíníð) skal framkvæma með varúð og hefja við lægra skammtamörk lyfsins sem notað er samhliða. Þó cítalópram umbrotni ekki fyrst og fremst fyrir tilstilli CYP2D6 jók búpróíón C_{max} og AUC gildi cítalóprams um 30% og 40% í einni rannsókn, í þessari röð. Lyf sem þurfa virkjun umbrotna fyrir tilstilli CYP2D6 til þess að sýna verkun (t.d. tamoxifen) kunna að hafa minnkaða verkun þegar þau eru gefin samhliða CYP2D6 hemlum á borð við búpróíón. Ef naltrexóni / búpróíóni er bætt við meðferðaráætlun sjúklings sem fær þegar lyf sem umbrotnar fyrir tilstilli CYP2D6 skal íhuga þörfina á því að minnka skammtinn af upphaflega lyfinu, einkum ef um er að ræða samhliða lyf með þröngt meðferðarbil. Þegar það er mögulegt skal íhuga að fylgjast með áhrifum lyfsins þegar um er að ræða lyf með þröngan meðferðarstuðul, svo sem þríhringlaga þunglyndislyf.

CYP2B6 örvar, hemlar og hvarfefni

Búpróíón umbrotnar í megin virka umbrotsefnið hýdroxýbúpróíón að mestu fyrir tilstilli CYP2B6 ísóensímsins. Möguleiki er á lyfjamilliverkun á milli naltrexóns / búpróíóns og lyfja sem eru örvar eða hvarfefni CYP2B6 ísóensímsins.

Þar sem búpróíón umbrotnar að verulegu leyti er ráðlagt að sýna aðgát þegar naltrexón / búpróíón er gefið samhliða lyfjum sem vitað er að örva CYP2B6 (t.d. karbamasepín, fenýtóín, ritonavír, efavírenz) þar sem þau kunna að hafa áhrif á klíniska verkun naltrexóns / búpróíóns. Í röð rannsókna á heilbrigðum sjálfboðaliðum dró ritonavír (100 mg tvisvar á dag eða 600 mg tvisvar á dag) eða ritonavír 100 mg auk lopinavírs 400 mg tvisvar á dag, úr útsetningu fyrir búpróíóni og megin umbrotsefnis þess á skammtaháðan hátt sem nam 20 til 80%. Á sama hátt dró efavírenz 600 mg einu sinni á dag í tvær vikur úr útsetningu fyrir búpróíóni sem nam u.þ.b. 55% hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum.

Samhliða gjöf með lyfjum sem kunna að hamla umbroti búpróíóns fyrir tilstilli CYP2B6 ísóensímsins (t.d. CYP2B6 hvarfefni: sýklófosfamíð, ífosfamíð og CYP2B6 hemlar: orfenadrín, tíklopidín, klopidógrél) kann að valda hækkuðum gildum búpróíóns í blóðvökva og lægri gildum virka umbrotsefnisins hýdroxýbúpróíóns. Klínískar afleiðingar hemlunar umbrots búpróíóns fyrir tilstilli CYP2B6 ensímsins og breytingar á hlutfalli búpróíóns-hýdroxýbúpróíóns í kjölfarið eru enn óþekktar en gætu hugsanlega leitt til minni verkunar naltrexóns / búpróíóns.

OCT2 hvarfefni

Búpróíón og umbrotsefni þess hamla OCT2 á samkeppnisbundinn hátt í himnu nýrnapiplu (basolateral membrane) sem sér um kreatínínseytingu, á svipaðan hátt og OCT2 hvarfefnið címetidín.

Því stafar væg aukning kreatínins sem kemur fram eftir langtíma meðferð með naltrexóni / búpróþíóni líklega af hemlun OCT2 og gefur ekki til kynna breytingar á kreatínínúthreinsun. Notkun naltrexóns / búpróþíóns ásamt öðrum OCT2 hvarfefnum (t.d. metformín) í klínískum rannsóknum benti ekki til þess að þörf sé á aðlögun skammta eða öðrum varúðarráðstöfunum.

Aðrar milliverkanir

Þó klínískar upplýsingar sýni ekki fram á lyfjahvarfamilliverkanir milli búpróþíóns og áfengis hefur mjög sjaldan verið tilkynnt um taugageðeinkenni eða minnkað áfengisþol hjá sjúklingum sem drekka áfengi meðan á meðferð stendur með búpróþíóni. Engar þekktar lyfjahvarfamilliverkanir eru milli naltrexóns og áfengis. Halda skal neyslu áfengis í lágmarki eða forðast hana meðan á meðferð með naltrexóni / búpróþíóni stendur.

Gæta skal varúðar við ávísun naltrexóns / búpróþíóns handa sjúklingum með áhættuþætti sem kunna að auka hættu á flogum, svo sem:

- vegna þess að meðferð með naltrexóni / búpróþíóni kann að valda lækun glúkósa hjá sjúklingum með sykursýki skal meta skammtinn af insúlíni og/eða sykursýkilyfi til inntöku til þess að lágmarka hættu á blóðsykurslækun, sem getur valdið því að sjúklingar fái flog
- samhliða gjöf með lyfjum sem kunna að lækka flogaþröskuld, svo sem geðrofslyfjum, þunglyndislyfjum, malaríulyfjum, tramadólí, teófyllíni, sterum til altækrar verkunar, kínólóni og róandi andhistamínunum

Naltrexón / búpróþíón má ekki nota handa sjúklingum sem fá samhliða meðferð með MAO-hemlum, búpróþíóni eða naltrexóni, sjúklingum sem eru með bráð fráhrarfseinkenni vegna áfengis eða benzodíazepíns, sjúklingum sem eru háðir ópíum eða ópíumörvum (sjá kafla 4.3).

Lyfjagjöf með naltrexóni / búpróþíóni handa sjúklingum sem fá annaðhvort levódópa eða amantadíni skal framkvæma með varúð. Takmarkaðar klínískar upplýsingar gefa til kynna fjölgun aukaverkana (t.d. ógleði, uppköst og aukaverkanir vegna taugageðsjúkdóma – sjá kafla 4.8) hjá sjúklingum sem fá búpróþíón samtímis annaðhvort levódópa eða amantadíni.

Lyfjagjöf með naltrexóni / búpróþíóni með hemlum eða örvum UGT 1A2 og 2B7 skal framkvæma með varúð þar sem þessi lyf geta breytt útsetningu fyrir naltrexóni.

Naltrexón / búpróþíón hefur ekki verið rannsakað ásamt alfa adrenvirkum blokkum eða klónídíni.

Vegna þess að búpróþíón umbrotnar að verulegu leyti skal gæta varúðar þegar naltrexón / búpróþíón er gefið samhliða lyfjum sem vitað er til að hamli umbroti (t.d. valpróati), þar sem þau kunna að hafa áhrif á klíníska verkun og öryggi.

Ákjósanlegt er að taka naltrexón / búpróþíón með mat þar sem vitað er að plasmabættni bæði naltrexóns og búpróþíóns hækki með mat og upplýsingar úr klínískum rannsóknum varðandi öryggi og verkun eru byggðar á skömmtun með mat.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun naltrexóns / búpróþíóns á meðgöngu. Samsetningin hefur ekki verið prófuð í rannsóknum á eiturverkunum á æxlun. Dýrarannsóknir á naltrexóni hafa sýnt eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Dýrarannsóknir á búpróþíóni sýna engin greinileg merki um skaðleg áhrif á æxlun. Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt.

Ekki má nota naltrexón / búpróþíón á meðgöngu eða hjá konum þar sem þunguð er fyrirhuguð.

Brjóstgjöf

Naltrexón og búpróþíón og umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólki.

Þar sem takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um altæka útsetningu fyrir naltrexóni og búprópióni hjá börnum sem eru á brjósti er ekki hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Konur sem hafa barn á brjósti eiga ekki að nota naltrexón / búprópión.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um frjósemi við samsetta notkun naltrexóns og búprópións. Engin áhrif á æxlun komu fram við rannsóknir á eiturverkunum á æxlun með búprópióni. Naltrexón sem var gefið rottum til inntöku olli verulegri fjölgun sýndarþungana og lækkun þungunartíðni við skammt sem nam u.þ.b. 30 sinnum naltrexón skammtinum með naltrexóni / búprópióni. Vægi þessara atriða hvað varðar frjósemi manna er ekki þekkt (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Naltrexón / búprópión hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Við akstur bifreiða eða notkun véla skal hafa í huga að vart getur orðið við sundl meðan á meðferð stendur (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Öryggi naltrexóns / búprópións var metið í fimm tvíblindum samanburðarrannsóknum með lyfleysu hjá 4.754 einstaklingum sem þjáðust af yfirþyngd eða offitu (3.239 einstaklingar fengu naltrexón / búprópión og 1.515 einstaklingar fengu lyfleysu) á meðferðartímabili sem stóð í allt að 56 vikur.

Í klínískum rannsóknum hættu 23,8% sjúklinga sem fengu naltrexón / búprópión og 11,9% sjúklinga sem fengu lyfleysu meðferð vegna aukaverkunar. Algengustu aukaverkanir naltrexóns / búprópións eru ógleði, hægðatregða, uppköst, sundl og munnþurrkur. Algengustu aukaverkanirnar sem ollu því að hætta þurfti notkun naltrexóns / búprópións voru ógleði, höfuðverkur, sundl og uppköst.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem tilkynnt var um við samsetningu með föstum skömmtum

Þær öryggisupplýsingar um naltrexón / búprópión (NB) sem koma fram hér á eftir eru byggðar á klínískum rannsóknum sem framkvæmdar voru með samsetningu með föstum skömmtum (aukaverkanir með tíðni sem nemur að minnsta kosti 0,1% og tvisvar sinnum það sem á við um lyfleysu). Listinn hér á eftir veitir einnig upplýsingar um aukaverkanir hvors lyfs fyrir sig naltrexóns (N) og búprópións (B) í samantektum á eiginleikum lyfs fyrir viðkomandi lyf.

Tíðni aukaverkana er skráð á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ($\geq 1/10$), Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); Mjög sjaldgæfar ($> 1/10.000$, $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 1.

Aukaverkanir sem tilkynnt var um hjá einstaklingum sem fengu naltrexón / búprópión, naltrexón og búprópión

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkun (lyf*)
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sjaldgæfar	Frunsur (N), fótisveppur (N)
Blóð og eitlar	Algengar	Fækkun eitelfrumna (NB)
	Sjaldgæfar	Eitlakvilli (N)
	Mjög sjaldgæfar	Sjálfvakinn blóðflagnafæðarpurpuri (N)
Ónæmiskerfi**	Algengar	Ofnæmisviðbrögð svo sem ofsakláði (B)
	Sjaldgæfar	Ofsakláði (NB)

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkun (lyf*)
	Koma örsjaldan fyrir	Ofsabjúgur (NB), alvarlegri ofnæmisviðbrögð á borð við ofnæmisbjúg, andnaud/berkjukrampa og bráðaofnæmislost. Einnig hefur verið tilkynnt um liðverki, vöðvaverki og hita í tengslum við útbrot og önnur einkenni sem gefa til kynna síðbúin ofnæmisviðbrögð. Þessi einkenni kunna að líkjast sermissótt. (B)
Efnaskipti og næring	Algengar	Minnkuð matarlyst (N)
	Sjaldgæfar	Vessaþurrð (NB), lysterleysi (B)
	Mjög sjaldgæfar	Blóðsykursraskanir (B)
Geðræn vandamál	Mjög algengar	Kvíði (N), svefnleysi (N,B)
	Algengar	Skapstyggð (N), lyndisraskanir (N), þunglyndi (B), kvíði (B)
	Sjaldgæfar	Óeðlilegir draumar (NB,N) ^a , taugaveiklun (NB,N) ^a , persónuleikarof (rofin raunveruleikatengsl) (NB), spenna (NB), óróleiki (NB,N,B) ^a , skapsveiflur (NB), ruglástand (N), þunglyndi (N), ofskynjanir (N), ofsóknarkennd (N), vistarfiring (N), martröð (N), röskun á kynhvöt (N), rugl (B)
	Mjög sjaldgæfar	Skapstyggð (B), sjálfsvígshugsanir (N), sjálfsvígstilraun (N), fjadsemi (B), ofskynjanir (B), sjálfshvarf (B), óeðlilegir draumar svo sem martraðir (B)
	Koma örsjaldan fyrir	Ranghugmyndir (B), ofsóknarhugmyndir (B), óeirð (B), árásarhneigð (B)
	Tíðni ekki þekkt	Sjálfsvígshugsanir og sjálfsvígshögðun (B) ^{****} , geðrof (B), kvíði (NB), ofskynjanir (NB), svefnleysi (NB), skapstyggð (NB)
Taugakerfi	Mjög algengar	Höfuðverkur (N), óeirð (N)
	Algengar	Sundl (NB,N,B) ^a , skjálfti (NB,N,B) ^a , bragðtruflun (NB), athyglisröskun (NB), svefndrungi (NB), einbeitingarröskun (B), höfuðverkur (B), bragðskynsraskanir (B)
	Sjaldgæfar	Starfsriða (NB), jafnvægisröskun (NB), minnisleysi (NB), andleg skerðing (NB), yfirlíðstilfinning (NB), svefnhöfði (N)
	Mjög sjaldgæfar	Vöðvaspennnutruflun (B), slingur (B), heilkenni lamariðu (B), skortur á samhæfingu (B), minnisskerðing (B), náladofi (B), yfirlíð (B), flog(B) ^{***}
	Tíðni ekki þekkt	Höfuðverkur (NB)
Auga	Algengar	Aukin táramyndun (N)
	Sjaldgæfar	Þokusýn (N), augnerting (N), augnþroti (N), augnverkur eða augnþreyta (N), ljósfælni (N), sjóntruflanir (B)
Eyru og völungarhús	Algengar	Eyrnasuð (NB,N,B) ^a , svimi (NB,N) ^a
	Sjaldgæfar	Ferðaógleði (NB), eyrnaverkir (N), óþægindi í eyrum (N)
Hjarta	Algengar	Hjartsláttarónot (NB,N,B) ^a , breyting á hjartalínuríti (N)
	Sjaldgæfar	Hraðtaktur (NB,N,B) ^a
Æðar	Algengar	Hítakóf (NB)
	Sjaldgæfar	Breytilegur blóðþrýstingur (N), hækkaður blóðþrýstingur (stundum alvarlegur) (B), roðapöt (N,B)

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkun (lyf*)
	Mjög sjaldgæfar	Æðavíkkun (B), réttstöðulágþrýstingur (B)
	Tíðni ekki þekkt	Háþrýstingur (NB)
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Algengar	Verkur fyrir brjósti (N)
	Sjaldgæfar	Stíflað nef (N), óþægindi í nefi (N), nefrennsli (N), hnerri (N), munn- og kokverkur (N), aukin hrákamyndun (N), skútaröskun (N), andnauð (N), raddtruflun (N), hósti (N), geispi (N)
Meltingarfæri	Mjög algengar	Kviðverkur (N), ógleði (NB,N) ^a , hægðatregða (NB,N,B) ^a , uppköst (NB,N) ^a
	Algengar	Munnþurrkur (NB,N,B) ^a , tannverkur (NB) ^b , verkur í efri hluta kviðar (NB), niðurgangur (N), röskun í meltingarfærum svo sem ógleði og uppköst (B), kviðverkur (B)
	Sjaldgæfar	Verkur í neðri hluta kviðar (NB), ropi (NB) þroti í vörum (NB), tannskemmdir (NB) ^b blæðing frá endaparmi (NB), haull (NB), vindgangur (N), gyllinæð (N), magasár (N)
	Tíðni ekki þekkt	Óþægindi í kvið (NB), meltingartruflanir (NB)
Lifur og gall	Sjaldgæfar	Gallblöðrubólga (NB), lifrarröskun (N), aukning gallrauða í blóði (N), lifrabólga (N), hækkun lifrarendsima (NB)
	Mjög sjaldgæfar	Gula (B), lifrabólga (B)
Húð og undirhúð	Algengar	Ofsvitnun (NB), kláði (NB,N,B) ^a , skalli (NB,N) ^a , útbrot (N,B), svitamyndun (B)
	Sjaldgæfar	Þrymlabólur (N), flasa (N)
	Mjög sjaldgæfar	Regnbogaróðapöt og Stevens Johnsons heilkenni (B), versnun sóra (B)
	Tíðni ekki þekkt	Útbrot (NB)
Stoðkerfi og stoðvefur	Mjög algengar	Liðverkir (N), vöðvaverkir (N)
	Sjaldgæfar	Hryggþófarifnun (NB), kjálkaverkur (NB), náraverkur (N)
	Mjög sjaldgæfar	Kippir (B)
	Koma örsjaldan fyrir	Rákvöðvalýsa (N)
Nýru og þvaghæri	Sjaldgæfar	Bráð þvagliát (NB), óeðlilega tíð þvagliát (N), sársaukafull þvagliát (N)
	Mjög sjaldgæfar	Tíð þvagliát og/eða tregða (B)
Meðganga, sængurlega og burðarmál	Algengar	Seinkað sáðlát (N)
	Sjaldgæfar	Óreglulegar blæðingar (NB), blæðing frá leggöngum (NB), ristuflun (NB,N) ^a , þurrkur í sköpum og leggöngum (NB)
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Algengar	Skjálftatilfinning (NB), aukin orka (N), kuldahrollur (N), hiti (B), ofsvitnun (N)
	Sjaldgæfar	Óeðlileg tilfinning (NB), þróttleysi (NB,N,B) ^a , þorsti (NB,N) ^a , hitatilfinning (NB,N) ^a , aukin matarlyst (N), þyngdaraukning (N), sóththiti (N), útlimakuldi (N), verkir (N), verkur fyrir brjósti (B)
	Tíðni ekki þekkt	Þreyta (NB)

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkun (lyf*)
Rannsóknaniðurstöður	Sjaldgæfar	Hækkað kreatínín í blóði (NB), lækkuð blóðkornaskil (NB)

* N = Naltrexón; B = Búprópíón; NB = Naltrexón/Búprópíón

** Ofnæmi kann að koma fram sem húðviðbrögð. Sjá „Ónæmiskerfi“ og „Húð og undirhúð“.

*** Tíðni floga er u.þ.b. 0,1% (1/1.000). Algengasta gerð floga er þankippaalflog, en það er sú gerð floga sem getur í sumum tilfellum valdið rugli eða minnisskerðingu rétt eftir að flogið á sér stað (sjá kafla 4.4).

**** Tilkynnt hefur verið um tilfelli sjálfsvígshugsana og sjálfsvígshæðunar við meðferð með búprópíóni (sjá kafla 4.4).

^a Aukaverkanir voru skráðar í NB tíðniflokknum ef þær komu fram með NB og með öðru eða báðum innihaldsefnum þegar þau voru gefin sér.

^b Tannverkur og tannskemmdir eru skráð hér, þótt þau uppfylli ekki skilyrði til að vera með í töflunni, byggt á sjúklingum með munnþurrk þar sem tannverkur og tannskemmdir sástu oftast hjá sjúklingum sem fengu naltrexón / búprópíón en hjá þeim sem fengu lyfleysu.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Flog: Tíðni floga með naltrexóni / búprópíóni meðan á klínísku áætluninni stóð var 0,06% (2/3239 einstaklingar). Hjá þeim hópi sjúklinga sem fékk meðferð með naltrexóni / búprópíóni voru bæði flogatilfellin talin alvarleg og ollu því að meðferð var hætt (sjá kafla 4.4). Engin tilfelli floga komu fram hjá hópnum sem fékk lyfleysu.

Aukaverkanir á meltingarfæri: Mikill meirihluti einstaklinga sem fékk meðferð með naltrexóni / búprópíóni og fann fyrir ógleði tilkynnti um það innan 4 vikna eftir að meðferð hófst. Tilfellin gengu almennt yfir af sjálfu sér; flest gengu til baka innan 4 vikna og þau voru nánast öll gengin til baka í viku 24. Á svipaðan hátt var tilkynnt um flest tilfelli hægðatregðu hjá einstaklingum sem fengu naltrexón / búprópíón á tímabilinu þegar verið var að auka skammta. Tíminn fram að því þegar hægðatregða gekk til baka var svipaður hjá einstaklingum sem fengu naltrexón / búprópíón og einstaklingum sem fengu lyfleysu. U.þ.b. helmingur einstaklinga sem fengu naltrexón / búprópíón og höfðu uppköst tilkynntu fyrst um það á tímabilinu þegar verið var að auka skammta. Tíminn fram að því þegar uppköst gengu til baka var venjulega stuttur (innan við eina viku) og nánast öll tilfellin gengu til baka innan 4 vikna. Tíðni þessara algengu aukaverkana í meltingarfærum hjá hópnum sem fékk naltrexón / búprópíón samanborið við lyfleysu var sem hér segir: Ógleði (31,8% á móti 6,7%), hægðatregða (18,1% á móti 7,2%) og uppköst (9,9% á móti 2,9%) Tíðni alvarlegrar ógleði, alvarlegrar hægðatregðu og alvarlegra uppkasta var lág en var hærri hjá einstaklingum sem fengu naltrexón / búprópíón samanborið við einstaklinga sem fengu lyfleysu (alvarleg ógleði: naltrexón / búprópíón 1,9%, lyfleysa <0,1%; alvarleg hægðatregða: naltrexón / búprópíón 0,6%, lyfleysa 0,1%; alvarleg uppköst: naltrexón / búprópíón 0,7%, lyfleysa 0,3%). Engin tilfelli ógleði, hægðatregðu eða uppkasta voru talin alvarleg.

Aðrar algengar aukaverkanir: Meirihluti einstaklinga sem fengu naltrexón / búprópíón og tilkynntu um sundl, höfuðverk, svefnleysi eða munnþurrk tilkynntu fyrst um þessar aukaverkanir á tímabilinu þegar verið var að auka skammta. Munnþurrkur kann að tengjast tannþínu og tannskemmdum; hjá undirhópi sjúklinga með munnþurrk var hærri tíðni tannþínu og tannskemmda hjá einstaklingum sem fengu naltrexón / búprópíón samanborið við einstaklinga sem fengu lyfleysu. Tíðni alvarlegs höfuðverkjar, alvarlegs sundls og alvarlegs svefnleysis var lág en hærri hjá einstaklingum sem fengu naltrexón / búprópíón en hjá einstaklingum sem fengu lyfleysu (alvarlegur höfuðverkur: naltrexón / búprópíón 1,1%, lyfleysa 0,3%; alvarlegt sundl: naltrexón / búprópíón 0,6%, lyfleysa 0,2%; alvarlegt svefnleysi: naltrexón / búprópíón 0,4%, lyfleysa <0,1%). Engin tilfelli sundls, munnþurrks, höfuðverkjar eða svefnleysis hjá einstaklingum sem fengu naltrexón / búprópíón voru talin alvarleg.

Aldraðir sjúklingar

Aldraðir sjúklingar kunna að vera næmari fyrir sumum aukaverkunum tengdum miðtaugakerfi af völdum naltrexóns / búprópíóns (fyrst og fremst sundl og skjálfti). Tíðni meltingarraskana eykst hjá hærri aldursflokkum. Algengar aukaverkanir hjá öldruðum, sem leiddu til þess að hætta þurfti meðferð, voru ógleði, uppköst, sundl og hægðatregða.

Sykursýki af gerð 2

Hjá sjúklingum með sykursýki af gerð 2 sem fengu naltrexón / búprópión var hærri tíðni aukaverkana í meltingarfærum, einkum ógleði, uppkasta og niðurgangs, en hjá einstaklingum án sykursýki. Sjúklingar með sykursýki af gerð 2 kunna að eiga þessar aukaverkanir frekar á hættu vegna lyfja sem tekin eru samhliða (t.d. metformín) eða eru líklegri til að hafa undirliggjandi sjúkdóm í meltingarfærum (t.d. magalömun) sem eykur líkur á meltingarfæraeinkennum.

Skert nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum með í meðallagi skerta nýrnastarfsemi var hærri tíðni aukaverkana sem tengdust meltingarfærum og miðtaugakerfi og því höfðu þessir sjúklingar almennt minna þol gagnvart naltrexóni / búprópióni eða samtals dagsskammtur upp á 32 mg naltrexón / 360 mg búprópión, sem er talið orsakast af hærri plasmabéttni virkra umbrotsefna. Gerðir aukaverkana sem höfðu með þol að gera voru svipaðar og kom fram hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2, 4.4 og 5.2).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtun

Reynsla af ofskömmtun hjá mönnum

Engin klínísk reynsla er af ofskömmtun við samsetta notkun búprópións og naltrexóns. Hámarks dagsskammtur við samsetta notkun búprópións og naltrexóns í klínískum rannsóknum innihélt 50 mg af naltrexónhýdróklóríði og 400 mg af búprópiónhýdróklóríði. Alvarlegustu klínísku afleiðingarnar af ofskömmtun við samsetta notkun búprópións og naltrexóns tengjast líklega búprópióni.

Búprópión

Tilkynnt hefur verið um bráða inntöku skammta sem eru stærri en 10-faldir meðferðarskammtar af búprópióni (sem jafngildir meira en 8-földum ráðlögðum dagsskammti af naltrexóni / búprópióni). Tilkynnt var um flog í u.þ.b. einum þriðja af þessum tilfellum ofskömmtunar. Aðrar alvarlegar aukaverkanir sem tilkynnt var um við ofskömmtun á búprópióni einu og sér voru meðal annars ofskynjanir, meðvitundarleysi, sínushraðtaktur og breytingar á hjartalínuriti á borð við leiðnitruflanir (svo sem QRS lenging) eða hjartsláttartruflanir. Aðallega var tilkynnt um hita, vöðvastífleika, rákvöðvalýsu, lágrýsting, stjarfa, dá og öndunarbílun þegar búprópión var hluti af ofskömmtun með mörgum lyfjum.

Þó flesti einstaklingar hafi jafnað sig án afleiðinga hefur verið tilkynnt um dauðsföll í tengslum við ofskömmtun með búprópióni einu og sér hjá einstaklingum sem hafa innbyrt stóra skammta af lyfinu.

Naltrexón

Takmörkuð reynsla er af ofskömmtun við einlyfjameðferð með naltrexóni hjá mönnum. Í einni rannsókn fengu einstaklingar 800 mg af naltrexónhýdróklóríði daglega (sem jafngildir 25-földum ráðlögðum dagsskammti af naltrexóni / búprópióni) í allt að eina viku án nokkurra vísbendinga um eiturverkanir.

Meðferð við ofskömmtun

Tryggja skal opinn loftveg, næga súrefnisgjöf og öndunaraðstoð. Hafa skal eftirlit með hjartatakti og lífsmörkum. Einnig er mælt með eftirliti með hjartalínuriti fyrstu 48 klst. eftir að lyfið er innbyrt. Einnig er mælt með almennum stuðningsaðgerðum við einkennum. Ekki er mælt með að framkalla uppköst.

Gefa skal lyfjakol. Engin reynsla er af notkun þvagræsingar, skilunar, blóðsíunar eða blóðskipta til þess að meðhöndla ofskömmtun við samsetta notkun búprópións og naltrexóns. Engin sérstök mótiefni fyrir samsetta notkun búprópións og naltrexóns eru þekkt.

Vegna skammtatengdrar hættu á flogum með búpróþíoni skal íhuga sjúkrahússinnlögn ef grunur leikur á um ofskömmtun með naltrexóni / búpróþíoni. Byggt á rannsóknum á dýrum er ráðlagt að meðhöndla flog með bensódíasepíni í bláæð og öðrum stuðningsaðgerðum, eftir því sem við á.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: A08AA lyf við offitu sem verka á miðtaugakerfið, ATC-flokkur: A08AA62 búpróþíon og naltrexón.

Verkunarháttur og lyfhrif

Nákvæm taugaefnafræðileg bælendi áhrif naltrexóns / búpróþíons á matarlyst eru ekki þekkt að fullu. Lyfið inniheldur tvö efni: naltrexón, sem er mu-óþíóíðblokki, og búpróþíon, sem er veikur hemill á endurupptöku dópamíns og norepinefríns í taugafrumum. Þessi efni hafa áhrif á tvö megin svæði í heilanum, einkum bogakjarna (arcuate nucleus) undirstúku og dópamínvirka mesolímbíska umbunarkerfið (mesolimbic dopaminergic reward system).

Í bogakjarna undirstúku örvar búpróþíon pró-óþíómelanókortín (POMC) taugafrumur sem losa alfa-sortufrumna örvandi hormón (α -MSH), sem síðan binst og örvar melanókortín 4 viðtaka (MC4-R). Þegar α -MSH er losað gefa POMC taugafrumur samtímis frá sér β -endorfin, sem er innrænn örvi mu-óþíóíðaviðtaka. Binding β -endorfíns við mu-óþíóíðaviðtaka á POMC taugafrumum miðlar neikvæðri afturvirknihringrás á POMC taugafrumur sem veldur minnkaðri losun α -MSH. Blokkja má þessa hemlandi afturvirknihringrás með naltrexóni til þess að auðvelda öflugri og lengri virkjun POMC taugafrumna og þar með efla áhrif búpróþíons á orkujafnvægi. Forklínískar upplýsingar gefa til kynna að naltrexón og búpróþíon kunni að hafa meiri en samleggjandi áhrif á þessu svæði til þess að draga úr neyslu matar, þegar þau eru gefin saman.

Verkun og öryggi

Áhrif naltrexóns / búpróþíons á þyngdartap, viðhald þyngdar, mittismál, líkamssamsetningu, offitutengd lífmerki fyrir hjarta- og æðakerfi og umbrot, og mat sjúklinga voru rannsökuð í tvíblindum 2. stigs og 3. stigs rannsóknum á offitu með samanburði við lyfleysu (BMI bil 27-45 kg/m²) þar sem rannsóknir stóðu 16 til 56 vikur og einstaklingum var slembiraðað til að fá naltrexónhýdróklóríð (16 til 50 mg/dag) og/eða búpróþíónhýdróklóríð (300 til 400 mg/dag) eða lyfleysu.

Áhrif á þyngdartap og viðhald þyngdar

Fjórar fjölsetra, tvíblindar 3. stigs rannsóknir á offitu með samanburði við lyfleysu (NB-301, NB-302, NB-303 og NB-304) voru framkvæmdar til þess að meta áhrifin af naltrexóni / búpróþíoni ásamt lífstílsbreytingum hjá 4.536 einstaklingum sem var slembiraðað til að fá naltrexón/búpróþíon eða lyfleysu. Meðferð var hafin með tímabili þar sem skammtar voru smám saman auknir. Í þremur af þessum rannsóknum (NB-301, NB-302 og NB-304) var aðalendapunktur metinn eftir 56 vikur og í 1 rannsókn (NB-303) eftir 28 en haldið var áfram í 56 vikur. Í rannsóknum NB-301, NB-303 og NB-304 gáfu rannsóknasetrin reglulega fyrirskipanir um það að draga úr hitaeyningum í fæðunni og auka líkamlega hreyfingu en í NB-302 var notast við viðtæka áætlun um breytt hegðunarmynstur sem fól í sér 28 hópráðgjafarfundir í 56 vikur auk strangs matarræðis og hreyfingaráætlunar. Í NB-304 voru metnir einstaklingar með sykursýki af gerð 2 sem náðu ekki markgildi blóðsykurs sem nam HbA1c <7% (53 mmól/mól) með sykursýkilyfjum til inntöku eða matarræði og hreyfingu eingöngu. Í NB-303 fór fram blinduð endurslembiröðun og bætt var við stærri skammti af naltrexóni (naltrexónhýdróklóríð 48 mg/búpróþíónhýdróklóríð 360 mg) í viku 28 hjá helmingi hópsins í virka meðferðarminum sem svaraði ekki fyllilega meðferð og aðalendapunkturinn var samanburður á þyngdarbreytingu með 32 mg naltrexónhýdróklóríði/360 mg búpróþíónhýdróklóríði samanborið við lyfleysu og var metinn í viku 28.

Hjá heildarþýðinu sem fól í sér 4.536 einstaklinga í 3. stigs rannsóknunum á naltrexóni / búpróþíoni voru 25% með háþrýsting, 33% voru með glúkósagildi á fastandi maga sem nam ≥ 100 mg/dl

(5,6 mmól/l) við grunnildi, 54% voru með blóðfíturöskun þegar þátttaka hófst í rannsókninni og 11% voru með sykursýki af gerð 2.

Í samsettu 3. stigs rannsóknunum var miðgildi aldurs 46 ár, 83% voru kvenkyns og 77% voru hvítir, 18% voru svartir og 5% voru af öðrum kynþáttum. Miðgildi BMI við upphaf var 36 kg/m² og meðalmittismál var 110 cm. Aðalendapunkturarnir tveir voru prósentubreyting frá líkamsþyngd við upphaf og það hlutfall einstaklinga sem náði $\geq 5\%$ heildarlækkun líkamsþyngdar. Samantektir á upplýsingum um meðalbreytingar á líkamsþyngd endurspeglar meðferðarþýðið (ITT), sem skilgreint er sem slembiraðaðir sjúklingar, með upphafsmælingu á líkamsþyngd og a.m.k. eina mælingu á líkamsþyngd meðan á meðferðartímabilinu stóð með LOCF greiningu (last observation carried forward) auk greiningar á þeim sem luku meðferð. Samantekt á því hlutfalli einstaklinga sem náði $\geq 5\%$ eða $\geq 10\%$ lækkun líkamsþyngdar var studd af BOCF greiningu (baseline observation carried forward) á öllum slembiröðuðum einstaklingum. Heildarmeðferðarfylgni var svipuð í öllum rannsóknunum og svipuð hjá öllum meðferðarhópunum. Hlutfall meðferðarfylgni í samþættu 3. stigs rannsóknunum var: 67% með NB samanborið við 74% með lyfleysu eftir 16 vikur, 63% með NB samanborið við 65% með lyfleysu eftir 26 vikur, 55% með NB samanborið við 55% með lyfleysu eftir 52 vikur.

Eins og fram kemur í töflu 2 var meðallækkun líkamsþyngdar -5,4% hjá einstaklingum í rannsókn NB-301 meðan þeir fengu naltrexón / búprópión samanborið við -1,3% hjá einstaklingum sem fengu lyfleysu. Þyngdartap sem nam að minnsta kosti 5% líkamsþyngdar við upphaf sást oftast hjá einstaklingum sem fengu naltrexón / búprópión (31%) samanborið við lyfleysu (12%) (tafla 3). Meira þyngdartap sást hjá þeim hópi einstaklinga sem lauk 56 vikna meðferð með naltrexóni / búprópióni (-8,1%) samanborið við lyfleysu (-1,8%). Sambærilegar niðurstöður komu fram í NB-303 rannsókninni sem var svipuð í sniðum en þar kom fram verulegt þyngdartap hjá einstaklingum sem fengu naltrexón / búprópión samanborið við lyfleysu við aðalendapunktinn í viku 28 og því var viðhaldið út viku 56 frá upphafi (tafla 3).

Naltrexón / búprópión var einnig metið samhliða markvissri ráðgjöf um breytt hegðunarmynstur í rannsókn NB-302. Í samræmi við það var meðalþyngdartap frá upphafi hærra fyrir naltrexón / búprópión meðferð (-8,1%) samanborið við rannsókn NB-301 (-5,4%) í viku 56, og fyrir lyfleysu (-4,9%) samanborið við rannsókn NB-301 (-1,3%).

Meðferðaráhrifin sem komu fram hjá einstaklingum með offitu og í yfirþyngd með sykursýki af gerð 2 (rannsókn NB-304) voru nokkuð minni en kom fram í hinum 3. stigs rannsóknunum. Naltrexón / búprópión (-3,7%) var marktækt ($p < 0,001$) árangursríkara en lyfleysa (-1,7%) hjá þessu þýði.

Tafla 2.

Meðal þyngdartap (% breyting) frá grunnildi til viku 56 í 3. stigs rannsóknunum á naltrexóni / búprópíóni (NB) NB-301, NB-302 og NB-304, og frá grunnildi til viku 28 í 3. stigs rannsókninni NB-303

	56 vikna upplýsingar						28 vikna upplýsingar	
	NB-301		NB-302		NB-304		NB-303	
	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO
Greiningarsett meðferðar								
N	538	536	565	196	321	166	943	474
Grunngildi (kg)	99,8	99,5	100,3	101,8	104,2	105,3	100,4	99,4
LS meðaltal (95% CI)	-5,4*	-1,3	-8,1*	-4,9	-3,7*	-1,7	-5,7*	-1,9
% breyting frá grunnildi	(-6,0,-4,8)	(-1,9,-4,8)	(-8,8,-7,4)	(-6,1,-3,7)	(-4,3,-3,1)	(-2,5,-0,9)	(-6,1,-5,3)	(-2,4,-1,4)
Greiningarþýði sem lauk rannsóknum⁺⁺								
N	296	290	301	106	175	100	619	319
Grunngildi (kg)	99,8	99,2	101,2	100,4	107,0	105,1	101,2	99,0
LS meðaltal (95% CI)	-8,1	-1,8	-11,5	-7,3	-5,9	-2,2	-7,8	-2,4
% breyting frá grunnildi	(-9,0, -7,2)	(-2,7, -0,9)	(-12,6, -10,4)	(-9,0, -5,6)	(-6,8, -5,0)	(-3,4, -1,0)	(-8,3, -7,3)	(-3,0, -1,8)

+ CI, öryggisbil; LS, minnstu ferveik.

95% öryggisbil reiknuð sem LS meðalgildi $\pm 1,96$ x staðalfrávik.

+ Einstaklingum sem var slembiraðað, voru með upphafsmælingu á líkamsþyngd og a.m.k. eina mælingu á líkamsþyngd meðan á meðferðartímabilinu stóð. Niðurstöður byggjast á LOCF prófi.

⁺⁺ Einstaklingar með upphafsmælingu á líkamsþyngd og síðar á meðferðartímabilinu og sem luku 56 vikum (rannsóknir NB-301, NB-302 og NB-304) eða 28 vikum (NB-303) meðferðar.

* Munur miðað við lyfleysu, $p < 0,001$

Rannsóknir NB-301, NB-302 og NB-303 voru framkvæmdar á einstaklingum sem þjáðust af offitu eða yfirþyngd, eða offitu ásamt fylgikvillum. Rannsókn NB-302 fól í sér markvissari áætlun um breytt hegðunarmynstur en aðalendapunktur rannsóknar NB-303 var í viku 28 til þess að auðvelda endurslembiröðun í mismunandi skammta í seinni hluta rannsóknarinnar. Rannsókn NB-304 var framkvæmd á einstaklingum sem þjáðust af offitu eða yfirþyngd og voru með sykursýki af gerð 2.

Sú prósentastærð einstaklinga sem sýndi $\geq 5\%$ eða $\geq 10\%$ lækkun líkamsþyngdar frá grunnildi var hærri við notkun naltrexóns / búprópíóns en lyfleysu í öllum 3. stigs rannsóknunum á offitu (tafla 3).

Tafla 3.

Prósenta (%) einstaklinga sem missti $\geq 5\%$ eða $\geq 10\%$ af líkamsþyngd frá grunnildri fram í viku 56 í 3. stigs rannsóknunum NB-301, NB-302 og NB-304 og frá grunnildri fram í viku 28 í 3. stigs rannsókninni NB 303

	56 vikna upplýsingar						28 vikna upplýsingar	
	NB-301		NB-302		NB-304		NB-303	
	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO
Slembiraðað þýði⁺								
N	583	581	591	202	335	170	1001	495
$\geq 5\%$ þyngdartap	31*	12	46**	34	28*	14	42*	14
$\geq 10\%$ þyngdartap	17*	5	30*	17	13**	5	22*	6
Þýði sem lauk rannsóknum⁺⁺								
N	296	290	301	106	175	100	619	319
$\geq 5\%$ þyngdartap	62	23	80	60	53	24	69	22
$\geq 10\%$ þyngdartap	34	11	55	30	26	8	36	9

⁺ Með BOCF prófi

⁺⁺ Einstaklingar með upphafsmælingu á líkamsþyngd og eftir upphaf og luku 56 vikum (rannsóknir NB-301, NB-302 og NB-304) eða 28 vikum (NB-303) meðferðar.

* Munur miðað við lyfleysu, $p < 0,001$

** Munur miðað við lyfleysu, $p < 0,01$

Rannsóknir NB-301, NB-302 og NB-303 voru framkvæmdar á einstaklingum sem þjáðust af offitu eða yfirþyngd, eða offitu ásamt fylgikvillum. Rannsókn NB-302 fól í sér markvissari áætlun um breytt hegðunarmynstur en aðalendapunktur rannsóknar NB-303 var í viku 28 til þess að auðvelda endurslembiröðun í mismunandi skammta í seinni hluta rannsóknarinnar. Rannsókn NB-304 var framkvæmd á einstaklingum sem þjáðust af yfirþyngd eða offitu og voru með sykursýki af gerð 2.

Af þeim einstaklingum sem gögn lágu fyrir um í viku 16 í 3. stigs klínísku rannsóknunum fjórum höfðu 50,8% af þeim sem var slembiraðað til að fá naltrexón / búprópíón misst $\geq 5\%$ af líkamsþyngd við upphaf samanborið við 19,3% hjá einstaklingum sem fengu lyfleysu (einstaklingar sem sýndu svörun í viku 16). Eftir eitt ár var meðal þyngdartap (með aðstoð LOCF aðferðar) hjá þessum einstaklingum sem sýndu svörun í viku 16 og fengu naltrexón / búprópíón 11,3%, en 55% misstu sem nam $\geq 10\%$ af líkamsþyngd. Auk þess höfðu einstaklingar sem sýndu svörun í viku 16 og fengu naltrexón / búprópíón hátt úthaldshlutfall þar sem 87% luku 1 árs meðferð. Þyngdartapsþröskuldur sem nam $\geq 5\%$ í viku 16 hafði 86,4% jákvætt forspárgildi og 84,8% neikvætt forspárgildi um hvort einstaklingar sem fá meðferð með naltrexóni / búprópíóni ná að minnsta kosti 5% þyngdartapi í viku 56. Sjúklingar sem náðu ekki viðmiði hvað varðar snemmkomna svörun reyndust ekki hafa aukið þol eða aukin vandamál tengd öryggi samanborið við sjúklinga sem sýndu jákvæða snemmkomna svörun.

Áhrif á hjarta og æðakerfi og umbrotabreytur

Jákvæðar breytingar hvað varðar mittismál (þar með talið hjá einstaklingum með sykursýki af gerð 2), þríglýseríð, HDL-C og LDL-C/HDL-C hlutfall sáust hjá einstaklingum sem fengu naltrexón / búprópíón samanborið við lyfleysu í öllum 3. stigs rannsóknunum (tafla 4). Jákvæðar breytingar hvað varðar þríglýseríð, HDL-C og LDL-C/HDL-C hlutfall sáust hjá einstaklingum sem fengu naltrexón / búprópíón og voru með blóðfíturöskun við upphaf óháð meðferð við blóðfíturöskun. Breytingum á meðalblóðþrýstingi er lýst í kafla 4.4. Að auki kom fram lækkun á insúlíni á fastandi maga og á HOMA-IR, sem er mæling á insúlínþoli, hjá einstaklingum sem fengu naltrexón / búprópíón og voru ekki með sykursýki af gerð 2.

Áhrif á stjórnun blóðsykurs hjá einstaklingum með offitu og sykursýki af gerð 2

Eftir 56 vikna meðferð hjá einstaklingum með sykursýki af gerð 2 (NB-304) hafði naltrexón / búprópíón bættandi áhrif á breytur tengdar stjórnun blóðsykurs samanborið við lyfleysu (tafla 4). Meiri framför hvað varðar HbA1c en með lyfleysu sást við fyrstu mælingu eftir upphaf (vika 16, $p < 0,001$). Meðalbreyting á HbA1c frá upphafi í viku 56 var $-0,63\%$ hjá einstaklingum sem fengu naltrexón / búprópíón samanborið við $-0,14\%$ ($p < 0,001$) hjá einstaklingum sem fengu lyfleysu. Hjá einstaklingum

með gildi HbA1c >8% (64 mmól/mól) í upphafi voru HbA1c breytingar við endapunkt -1,1% fyrir naltrexón / búprópíón samanborið við -0,5% fyrir lyfleysu. Af þeim einstaklingum sem fengu naltrexón / búprópíón samanborið við lyfleysu voru jákvæðar breytingar á fastandi blóðsykri, insúlíni á fastandi maga, HOMA-IR og prósentuhlutfalli einstaklinga sem þurftu á neyðarlyfjum að halda í tengslum við sykursýki.

Tafla 4.

Breyting á hjarta, æða og umbrotabreytum frá grunnildi fram í viku 56 í 3. stigs rannsóknunum NB-301, NB-302 og NB-304 og frá grunnildi fram í viku 28 í 3. stigs rannsókninni NB-303

	56 vikna upplýsingar						28 vikna upplýsingar	
	NB-301		NB-302		NB-304		NB-303	
	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO
Heildar greiningarþýði⁺								
N	471	511	482	193	265	159	825	456
Mittismál, cm	-6,2*	-2,5	-10,0*	-6,8	-5,0*	-2,9	-6,2*	-2,7
Þriglýseríð, % breyting	-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 hlutfall	-0,21*	-0,05	-0,05*	0,12	-0,15*	0,04	-0,15*	0,07
HbA1c, %	Á ekki við				-0,6*	-0,1	Á ekki við	
Fastandi blóðsykur, mg/dl	-3,2*	-1,3	-2,4	-1,1	-11,9	-4,0	-2,1	-1,7
Insúlín á fastandi maga, % breyting	-17,1*	-4,6	-28,0*	-15,5	-13,5	-10,4	-14,1*	-0,5
HOMA-IR, % breyting	-20,2*	-5,9	-29,9*	-16,6	-20,6	-14,7	-16,4*	-4,2

+ Byggt á LOCF prófi meðan á notkun lyfs stóð.

* P-gildi <0,05 (nafnagildi) samanborið við lyfleysuhóp.

Rannsóknir NB-301, NB-302 og NB-303 voru framkvæmdar á einstaklingum sem þjáðust af offitu eða yfirþyngd, eða offitu ásamt fylgikvillum. Rannsókn NB-302 fól í sér markvissari áætlun um breytt hegðunarmynstur en aðalendapunktur rannsóknar NB-303 var í viku 28 til þess að auðvelda endurslembiröðun í mismunandi skammta í seinni hluta rannsóknarinnar. Rannsókn NB-304 var framkvæmd á einstaklingum sem þjáðust af offitu eða yfirþyngd og voru með sykursýki af gerð 2.

Áhrif á líkamssamsetningu

Hjá undirflokkum einstaklinga var líkamssamsetning mæld með tveggja röntgengeisla upptökumælingu (dual energy X-ray absorptiometry (DEXA)) (naltrexón / búprópíón = 79 einstaklingar og lyfleysa = 45 einstaklingar) og fjölsneiða tölvusneiðmyndun (CT) (naltrexón / búprópíón = 34 einstaklingar og lyfleysa = 24 einstaklingar). DEXA matið sýndi að meðferð með naltrexóni / búprópíóni tengdist meiri minnkun frá grunnildi á líkamsfitu og fituvef í innnyflum en lyfleysa. Eins og búist var við var meðalaukning frá grunnildi hvað varðar hlutfall heildarlíkamsþyngdar án fituvefs hærrí hjá einstaklingum sem fengu naltrexón / búprópíón samanborið við einstaklinga sem fengu lyfleysu. Þessar niðurstöður gefa til kynna að megnið af heildar þyngdartapi stafi af minna magni fituvefjar, þar með talið fituvefjar í innnyflum.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Mysimba hjá einum eða fleiri undirhópum barna við offitu (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum). Naltrexón / búprópíón skal ekki nota handa börnum og unglíngum.

5.2 Lyfjahlvörf

Niðurstöður rannsóknar á hlutfallslegu aðgengi eftir staka skammta hjá heilbrigðum einstaklingum sýndu að naltrexón / búprópión töflur, þar sem skammtur hefur verið aðlagður, eru jafngildar byggt á meðalhluftalli $AUC_{0-\infty}$ og 90% öryggisbili fljótverkandi naltrexóns eða búprópión forðataflna sem gefnar eru sem stök lyf.

Frásög:

Í kjölfar gjafar stakra naltrexón / búprópión taflna hjá heilbrigðum einstaklingum kom hámarksþéttni naltrexóns og búprópións fram u.þ.b. 2 og 3 klst. eftir gjöf naltrexóns / búprópións, í þessari röð. Enginn munur var á aðgengi naltrexóns eða búprópións samkvæmt mælingu á AUC þegar þau voru gefin saman samanborið við það þegar hvort lyf var gefið eitt og sér. Þar sem naltrexón / búprópión hefur forðalosun var C_{max} naltrexóns hins vegar verulegra lægra en þegar 50 mg fljótverkandi naltrexónhýdróklóríð er gefið eitt og sér (u.þ.b. 2-faldur munur eftir aðlögun skammta). C_{max} gildi búprópións úr naltrexóni / búprópióni (180 mg búprópiónhýdróklóríð /dag) var jafngilt C_{max} búprópión forðataflna (150 mg búprópiónhýdróklóríð), sem bendir til þess að C_{max} búprópións sem næst með naltrexóni / búprópióni (360 mg búprópiónhýdróklóríð /dag) sé sambærilegt við það sem næst með búprópión forðatöflum (300 mg búprópiónhýdróklóríð /dag) sem fást á almennum markaði og eru gefnar einar sér.

Naltrexón og búprópión frásogast vel úr meltingarvegi (>90% frásogað) en umbrot naltrexóns við fyrstu umferð í lifur eru töluverð og takmarka þar með altækt aðgengi, aðeins 5-6% berast óskert í blóðrás.

Áhrif fæðu:

Þegar naltrexón / búprópión var gefið með fituríkri máltíð jukust AUC og C_{max} gildi naltrexóns 2,1-falt og 3,7-falt og AUC og C_{max} gildi búprópións jukust 1,4-falt og 1,8-falt, í þessari röð. Við jafnvægi jók fæða AUC og C_{max} gildi naltrexóns 1,7- og 1,9-falt, og búprópións 1,1- og 1,3-falt í þessari röð. Klínísk reynsla af alls konar mataræði styður notkun naltrexón / búprópión taflna með mat.

Dreifing: Meðaldreifingarrúmmáls við jafnvægi við inntöku naltrexóns og búprópións sem gefið er sem naltrexón / búprópión, V_{ss}/F , var 5697 lítrar og 880 lítrar, í þessari röð.

Prótínbinding í blóðvökva er ekki veruleg fyrir naltrexón (21%) eða búprópión (84%) sem gefur til kynna litlar líkur á lyfjamilliverkunum vegna tilfærslu.

Umbrot og brotthvarf:

Eftir staka lyfjagjöf til inntöku með naltrexón / búprópión töflum hjá heilbrigðum einstaklingum var meðal $T_{1/2}$ helmingunartími brotthvarfs u.þ.b. 5 klst. fyrir naltrexón og 21 klst. fyrir búprópión.

Naltrexón

Megin umbrotsefni naltrexóns er 6-beta-naltrexól. Þó það sé ekki eins öflugt og naltrexón er brotthvarf 6-beta-naltrexóns hægara og er því að finna í blóðrás í mun meiri þéttni en naltrexón. Naltrexón og 6-beta-naltrexól umbrotna ekki fyrir tilstilli sýtókróm P450 ensíma og *in vitro* rannsóknir gefa til kynna að engar líkur séu á hemlun eða örvun mikilvægra ísóensíma. Naltrexón umbrotnar fyrst og fremst í 6-beta-naltrexól fyrir tilstilli díhýdródiól dehýdrógenasa (DD1, DD2 og DD4). Aðrar megin umbrotaleiðir eru myndun umbrotsefnanna 2-hýdroxý-3-O-metýl naltrexóns og 2-hýdroxý-3-O-metýl-6-beta-naltrexóls, sem talin er vera miðluð af katekól-O-metýl transferasa (COMT), og glúkúroníðun, sem talin er vera miðluð af UGT1A1 og UGT2B7.

Naltrexón og umbrotsefni þess skiljast fyrst og fremst út um nýru (37 til 60% af skammtinum). Afleitt gildi útskilnaðar naltrexóns um nýru eftir inntöku er 89 ml/mín., aðlagð að próteinbindingu í blóðvökva. Ensímið sem ber ábyrgð á megin brotthvarfsleiðinni er ekki þekkt. Útskilnaður með hægðum er minniháttar brotthvarfsleið.

Búprópión

Búprópión umbrotnar verulega í þrjú virk umbrotsefni: hýdroxýbúprópión, treóhýdróbúprópión og erytróhýdróbúprópión. Umbrotsefnin hafa lengri helmingunartíma brotthvarfs en búprópión og safnast

upp í meira mæli. *In vitro* niðurstöður gefa til kynna að CYP2B6 sé megin ísóensímið sem hefur með myndun hýdroxýbúprópións að gera, en CYP1A2, 2A6, 2C9, 3A4 og 2E1 hafa minna hlutverki að gegna. Hins vegar hefur verið greint frá myndun treóhýdróbúprópións fyrir tilstilli 11-beta-hýdroxýsteróíð dehydógenasa 1 í heimildum. Umbrotaleiðin sem veldur myndun erýtróhýdróbúprópións er ekki þekkt.

Búprópión og umbrotsefni þess hamla CYP2D6. Próteinbinding hýdroxýbúprópións í blóðvökva er svipuð og á við um búprópión (84%) en hin umbrotsefnin tvö eru með u.þ.b. hálfu bindingu á við það.

Í kjölfar inntöku 200 mg af ¹⁴C-búprópiónhýdróklóríði hjá mönnum komu 87% og 10% af geislavirkum skammti fram í þvagi og hægðum, í þessari röð. Það brot af innteknum skammti búprópións sem skildist óbreytt út var 0,5%, en þær niðurstöður eru í samræmi við verulegt umbrot búprópións.

Uppsöfnun:

Í kjölfar inntöku naltrexóns / búprópións tvisvar á dag safnast naltrexón ekki upp, en hins vegar safnast 6-beta-naltrexól upp með tímanum. Byggt á helmingunartíma 6-beta-naltrexóls er áætlað að það nái jafnvægisþéttni á u.þ.b. 3 dögum. Umbrotsefni búprópións (og óumbrotið búprópión í minna mæli) safnast upp og ná jafnvægisþéttni á u.þ.b. einni viku. Engin rannsókn hefur verið framkvæmd sem ber AUC eða C_{max} gildi naltrexóns / búprópións í forðatöflum saman við búprópión í forðatöflum eða fljótverkandi naltrexón sem gefin eru sem stök lyf þegar margir skammtar eru gefnir (þ.e. við jafnvægi).

Sérstakir sjúklingahópar

Kyn og kynþáttur: Safngreining á upplýsingum um naltrexón / búprópión leiddi ekki í ljós neinn þýðingarmikinn mun á kyni eða kynþætti hvað varðar lyfjahvarfabreytur búprópións eða naltrexóns. Hins vegar voru aðeins hvítir og svartir einstaklingar rannsakaðir að verulegu leyti. Ekki er þörf á neinni aðlögun skammta byggt á kyni eða kynþætti.

Aldraðir: Lyfjahvörf naltrexóns / búprópións hafa ekki verið metin hjá öldruðum. Vegna þess að umbrotsefni naltrexóns og búprópións skiljast út með þvagi og líklegra er að dragi úr nýrnastarfsemi hjá öldruðum, skal gæta varúðar við val á skammti og nýtsamlegt getur verið að hafa eftirlit með nýrnastarfsemi. Naltrexón/búprópión er ekki ráðlagt handa sjúklingum sem eru eldri en 75 ára.

Reykingamenn: Safngreining á upplýsingum um naltrexón / búprópión leiddi ekki í ljós neinn þýðingarmikinn mun á plasmaþéttni búprópións eða naltrexóns hjá reykingamönnum samanborið við reyklausa einstaklinga. Áhrif sigarettureykinga á lyfjahvörf búprópións voru rannsökuð hjá 34 heilbrigðum karlkyns og kvenkyns sjálfboðaliðum; 17 höfðu reykt sigarettur í langan tíma og 17 voru reyklusir. Í kjölfar inntöku staks 150 mg skammts af búprópiónhýdróklóríði var enginn tölfræðilega marktækur munur á C_{max}, helmingunartíma, T_{max}, AUC eða úthreinsun búprópións eða virkra umbrotsefna þess hjá reykingamönnum eða reyklusum einstaklingum.

Skert lifrarstarfsemi: Lyfjahvarfaupplýsingar liggja ekki fyrir um naltrexón / búprópión hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Byggt á upplýsingum úr birtum heimildum og fyrirbyggjandi lyfjaupplýsingum hvors innihaldsefnis fyrir sig er altæk útsetning mun meiri fyrir búprópióni og umbrotsefnum þess (tvö eða þreföld) og naltrexón og umbrotsefnum þess (allt að 10-falt meiri) hjá einstaklingum með skorpulífur og í meðallagi eða verulega skerta lifrarstarfsemi. Naltrexón / búprópión má ekki nota handa sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi og ekki ráðlagt handa sjúklingum með vægt eða í meðallagi skerta lifrarstarfsemi.

Skert nýrnastarfsemi: Framkvæmd hefur verið eins-skammta lyfjahvarfarannsókn á naltrexóni / búprópióni hjá einstaklingum með væga, miðlungs og alvarlega skerta nýrnastarfsemi, með samanburði við einstaklinga með eðlilega nýrnastarfsemi. Niðurstöður þessarar rannsóknar sýndu að svæðið undir kúrvu hjá plasma naltrexóni og umbrotsefnum og hjá plasma búprópións og umbrotsefnum, innan við tvöfaldaðist hjá einstaklingum með miðlungs skerta nýrnastarfsemi og alvarlega skerta nýrnastarfsemi og minni hækkun mældist hjá einstaklingum með vægt skerta

nýrnastarfsemi. Hjá einstaklingum með miðlungs eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi ætti hámarksdagsskammtur af naltrexóni / búprópióni að vera lækkaður (sjá kafla 4.2). Naltrexón / búprópión má ekki nota við nýrnabilun á lokastigi (sjá kafla 4.3).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Áhrif af samsetningu búprópións og naltrexóns hafa ekki verið rannsökuð hjá dýrum.

Forklínískar upplýsingar um hvort lyf fyrir sig benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaeftni og krabbameinsvaldandi áhrifum. Áhrif sem komu fram í forklínískum rannsóknum komu aðeins fram við útsetningu sem var talin nægilega mikið umfram hámarks útsetningu fyrir menn að þau voru talin hafa lítið vægi í klínískri notkun. Hins vegar liggja fyrir vísbendingar um eiturverkanir á lifur með auknum skammti þar sem afturkræf aukning lifrarsíma hjá mönnum við meðferðarskammta og stærri skammta hefur komið fram (sjá kafla 4.4 og 4.8). Breytingar á lifur sjást í dýrarannsóknum með búprópióni en þær endurspeglar virkni örva lifrarsíma. Við ráðlagða skammta handa mönnum örvar búprópión ekki eigin umbrot. Það gefur til kynna að lifrarniðurstöður hjá rannsóknardýrum hafi aðeins takmarkað gildi við mat og áhættumat á búprópióni.

Eiturverkanir á æxlun:

Naltrexón (100 mg/kg/dag, u.þ.b. 30 sinnum skammturinn af naltrexóni við notkun naltrexóns / búprópións byggt á mg/m²) olli verulegri aukningu sýndarþungana hjá rottum. Einnig varð vart við minni þungunartíðni hjá kvenrottum eftir mökun. Engin áhrif komu fram á frjósemi karldýra við þennan skammt. Ekki er vitað hvaða vægi þetta hefur varðandi frjósemi manna.

Komið hefur í ljós að naltrexón veldur dauða fósturvísu hjá rottum sem fá 100 mg/kg/dag af naltrexóni (30 sinnum skammturinn af naltrexóni / búprópióni) fyrir meðgöngu og meðan á henni stendur og hjá kaninum sem fá 60 mg/kg/dag af naltrexóni (36 sinnum skammturinn af naltrexóni / búprópióni) meðan á myndun líffæra stendur.

Frjósemisrannsókn á búprópióni hjá rottum við skammta allt að 300 mg/kg/dag, eða 8 sinnum skammtinn af búprópióni með naltrexóni / búprópióni, sýndi engar vísbendingar um skerta frjósemi.

Eiturverkanir á erfðaeftni:

Naltrexón reyndist neikvætt í eftirfarandi rannsóknum á eiturverkunum á erfðaeftni *in vitro*: próf á afturhvarfi stökkbreytinga í bakteríum (Ames próf), próf á arfgengri yfirfærslu, prófun á víxlun systurlitningsþráða í eggfrumum kínverskra hamstra og próf á stökkbreytingum eítílæxla í músum. Naltrexón reyndist einnig neikvætt í *in vivo* smákjarnarannsókn á músum. Hins vegar reyndist naltrexón jákvætt í eftirfarandi prófum: vikjandi banaprófun á ávaxtaflugum, ósértækum DNA skemmdum í viðgerðarprófum með *E. coli* og WI-38 frumum, og þvagrannsókn á metýluðum histidín leifum. Klínískt vægi þessara tvíræðu niðurstaðna er ekki þekkt.

Upplýsingar varðandi eiturverkanir á erfðaeftni gefa til kynna að búprópión hafi veik stökkbreytandi áhrif á bakteríur en engin stökkbreytandi áhrif á spendýr og því sé ekki ástæða til að hafa áhyggjur af eiturverkunum þess á erfðaeftni manna. Rannsóknir á músum og rottum staðfesta að ekki er um krabbameinsvaldandi áhrif að ræða hjá þessum tegundum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni:

Systeinhydróklóríð

Örkristallaður sellulósi

Hýdroxýprópýl sellulósi

Magnésíumsterat

Vatnsfrír laktósi
Laktósaeynhýdrat
Krospóvidon af gerð A
Indigo Carmine Aluminium Lake (E132)
Hýprómellósi
Dínatríumedetat
Kísildíoxíðkvoða

Filmuhúð:

Pólyvínýlalkóhól
Títandíoxíð (E171)
Makrógól 3350
Talkúm
Indigo Carmine Aluminium Lake (E132)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

30 mánuðir.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 30°C.

6.5 Gerð fláts og innihald

PVC/PCTFE/PVC/Álpynnur.
Pakkningastærðir: 28, 112 töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/14/988/001-002

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 26 mars 2015

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskytt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis. Eftir það skal markaðsleyfishafi leggja fram samantektir um öryggi lyfsins í samræmi við skilyrði sem koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83 og er birtur í vefgátt fyrir evrópsk lyf.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

Ef skil á samantekt um öryggi lyfsins og uppfærsla á áætlun um áhættustjórnun er áætluð á svipuðum tíma má skila þeim saman.

- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Markaðsleyfishafi skal tryggja að allir heilbrigðisstarfsmenn sem búist er við að ávísi Mysimba fái leiðbeiningar þar um í öllum aðildarríkjunum þar sem Mysimba er markaðssett. Áður en Mysimba er markaðssett í aðildarríki verður markaðsleyfishafi að ná samkomulagi um innihald og framsetningu leiðbeininganna við til þess bær yfirvöld.

Leiðbeiningarnar skulu innihalda eftirfarandi lykilatriði:

- áminningu um ábendingar og þörf á að stöðva meðferð ef ástæða er til vegna öryggis eða þols gegn yfirstandandi meðferð eða ef sjúklingur hefur eftir 16 vikur misst minna en 5% af upphaflegri líkamsþyngd sinni;
- áminningu um frábendingar, varnaðarorð og varúðarreglur sem og eiginleika sjúklinga sem auka hættu á aukaverkunum Mysimba hjá sjúklingum til að hjálpa til við að tryggja rétt val sjúklinga.

- **Skylda til aðgerða eftir útgáfu markaðsleyfis**

Markaðsleyfishafi skal ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
<p><i>Öryggisrannsókn eftir markaðssetningu:</i></p> <p>Markaðsleyfishafi skal framkvæma og skila niðurstöðum úr fjölsetra, slembiraðaðri, tvíblindri 4. stigs samanburðarrannsókn með lyfleysu til að meta áhrif naltrexóns / búprópíons með forðaverkun (ER) á alvarlegar aukaverkanir frá hjarta- og æðakerfi (MACE) hjá einstaklingum sem þjást af yfirþyngd eða offitu.</p> <p>Gagnaeftirlitsnefnd (Data Monitoring Committee, DMC) skal fylgjast reglulega með rannsókninni. Samþykkja verður rannsóknaráætlun auk lykilatríða í starfsreglum DMC áður en rannsókn hefst.</p>	<p>Skiladagur lokaskýrslu rannsóknar 31. mars 2022</p> <p>Skil á rannsóknaráætlun 31. mars 2015</p>

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Mysimba 8 mg/90 mg forðatöflur
naltrexónhýdróklóríð / búprópíónhýdróklóríð

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 8 mg naltrexónhýdróklóríð, sem jafngildir 7,2 mg af naltrexóni, og 90 mg búprópíónhýdróklóríð, sem jafngildir 78 mg af búprópíóni.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

112 forðatöflur
28 forðatöflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.
Ekki brjóta, tyggja eða mylja.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

mysimba
8 mg / 90 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

ÞYNNUR

1. HEITI LYFS

Mysimba 8 mg/90 mg forðatöflur
naltrexónhýdróklóríð / búprópíónhýdróklóríð

2. NAFN MARKADSLEYFISHAFA

Orexigen

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Mysimba 8 mg/90 mg forðatöflur naltrexónhýdróklóríð / búprópiónhýdróklóríð

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Mysimba og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Mysimba
3. Hvernig nota á Mysimba
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Mysimba
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Mysimba og við hverju það er notað

Mysimba inniheldur 2 virk efni: naltrexónhýdróklóríð og búprópiónhýdróklóríð, og er notað handa fullorðnum sem þjást af offitu eða yfirþyngd til þess að ná stjórn á þyngd samhliða hitaeningaskertu matarræði og líkamlegri hreyfingu. Lyfið virkar á svæði í heilanum sem taka þátt í því að stjórna neyslu matar og orkunotkun.

Hjá fullorðnum eldri en 18 ára er offita skilgreind sem líkamsþyngdarstuðull sem er meiri en eða jafnt og 30 og yfirþyngd hjá fullorðnum eldri en 18 ára er skilgreind sem líkamsþyngdarstuðull sem er meiri en eða jafnt og 27 og minni en 30. Líkamsþyngdarstuðullinn er reiknaður út sem mæld líkamsþyngd (kg) deilt með mældri hæð í öðru veldi (m²).

Mysimba hefur verið samþykkt til notkunar handa sjúklingum sem upphaflega eru með líkamsþyngdarstuðul sem er meiri en eða jafnt og 30; einnig má gefa það einstaklingum með líkamsþyngdarstuðul á milli 27 og 30 ef þeir eru með aðra fylgikvilla tengda þyngd, svo sem háan blóðþrýsting sem tekist hefur að meðhöndla (háþrýsting), sykursýki af gerð 2 eða mikið magn fitu í blóðinu.

Hugsanlegt er að læknirinn stöðvi notkun Mysimba eftir 16 vikur ef þú hefur ekki misst að minnsta kosti 5 prósent af upphaflegri líkamsþyngd. Einnig getur verið að læknirinn stöðvi meðferð ef ástæða er til vegna hækkads blóðþrýstings eða annarra ástæðna varðandi öryggi eða þol gegn lyfinu.

2. Áður en byrjað er að nota Mysimba

Ekki má nota Mysimba:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir naltrexóni, búprópióni eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6);
- ef þú ert með óeðlilega háan blóðþrýsting (háþrýsting) sem ekki næst að meðhöndla með lyfi;
- ef þú ert með sjúkdóm sem veldur flogaköstum (flogum) eða ef þú hefur sögu um flogaköst;

- ef þú ert með heilaæxli;
- ef þú drekkur venjulega mikið en hefur nýlega hætt að drekka áfengi, eða ef þú ætlar að hætta meðan á töku Mysimba stendur;
- ef þú hefur nýlega hætt að taka róandi lyf eða lyf til þess að meðhöndla kvíða (einkum bensodíasepín), eða ef þú ætlar að hætta notkun þeirra meðan á töku Mysimba stendur;
- ef þú ert með geðhvarfasýki (óvenju miklar skapsveiflur);
- ef þú notar önnur lyf sem innihalda búprópíón eða naltrexón;
- ef þú ert með átröskun eða hefur haft slíkt áður (til dæmis lotugræðgi eða lystarstol);
- ef þú ert háð/ur ópiötum til langvarandi notkunar eða ópiataörvum (til dæmis metadóni) eða ef þú ert með bráð fráhrarfseinkenni;
- ef þú tekur lyf við þunglyndi eða Parkinsons sjúkdómi sem kallast MAO-hemlar, eða hefur tekið þá á síðustu 14 dögum;
- ef þú ert með alvarlegan lifrarsjúkdóm;
- ef þú ert með nýrnasjúkdóm á lokastigi.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Mysimba er notað.

Þetta er mikilvægt vegna þess að sumir sjúkdómar geta aukið líkurnar á því að þú fái aukaverkanir (sjá kafla 4).

Ef þú finnur fyrir **þunglyndi, ihugar sjálfsvíg, hefur sögu um sjálfsvígstilraunir eða önnur vandamál tengd andlegri heilsu** skaltu láta lækinn vita áður en þú tekur þetta lyf.

Flogaköst (flog)

Komið hefur í ljós að Mysimba veldur flogaköstum (flogum) hjá allt að 1 af hverjum 1.000 sjúklingum (sjá einnig kafla 4). Þú skalt láta lækinn vita áður en þú tekur lyfið:

- ef þú hefur fengið alvarlegan höfuðáverka eða höfuðskaða;
- ef þú drekkur reglulega áfengi (sjá „Notkun Mysimba með áfengi“);
- ef þú notar reglulega lyf til þess að auðvelda svefn (róandi lyf);
- ef þú ert háð/ur kókaíni eða öðrum örvandi efnum;
- ef þú ert með sykursýki sem þú meðhöndlar með insúlíni eða öðrum lyfjum til inntöku sem kunna að valda lágum sykurgildum í blóðinu (blóðsykurslækkun); eða
- ef þú tekur lyf sem kunna að auka hættuna á flogaköstum (sjá „Notkun annarra lyfja samhliða Mysimba“).

Ef þú færð flogakast (flog) skaltu hætta að taka Mysimba og ráðfæra þig tafarlaust við lækinn.

Þú skalt hætta töku Mysimba tafarlaust og ráðfæra þig við lækinn ef þú finnur fyrir einhverjum einkennum um **ofnæmisviðbrögð**, svo sem þrota í hálsi, tungu, vörum eða andliti, erfiðleikum við að kyngja eða anda, sundli, hita, útbrotum, verkjum í liðum eða vöðvum, kláða eða ofsakláða eftir að lyfið er tekið (sjá einnig kafla 4).

Þú skalt ræða við lækinn, einkum ef:

- þú ert með **háan blóðþrýsting** áður en Mysimba er tekið, þar sem hann kann að versna. Blóðþrýstingur og hjartsláttur verða mældir áður en þú hefur töku Mysimba og meðan á töku þess stendur. Ef blóðþrýstingur eða hjartsláttur aukast verulega er hugsanlegt að þú þurfir að hætta töku Mysimba.
- þú ert með **kransæðasjúkdóm** sem ekki hefur tekist að meðhöndla (hjartasjúkdóm sem stafar af lélegu blóðflæði í æðum hjartans) ásamt einkennum á borð við hjartaöng (lýsir sér með verk fyrir brjósti) eða nýlegu hjartaáfalli.
- þú ert þegar með eða hefur verið með sjúkdóm sem hefur áhrif á blóðflæði heilans (**heila- og æðasjúkdómur**).
- þú ert með **lifrarkvilla** áður en taka Mysimba er hafin.
- þú ert með **nýrnakvilla** áður en taka Mysimba er hafin.
- þú ert með sögu um **geðhæð** (tilfinning um að vera ofsakátur eða ofsahress, sem getur valdið óvenjulegri hegðun).

Aldraðir

Farið varlega í að taka Mysimba við 65 ára aldur eða hærri. Notkun Mysimba er ekki ráðlögð fyrir eldri en 75 ára.

Börn og unglingar

Engar rannsóknir hafa verið framkvæmdar á börnum og unglingum yngri en 18 ára. Því skal ekki nota Mysimba handa börnum og unglingum yngri en 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Mysimba

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Ekki má nota Mysimba með:

- **MAO-hemlum** (lyf til þess að meðhöndla þunglyndi eða Parkinsons sjúkdóm), svo sem fenelsín, selegilín eða rasagilín. Þú þarft að hætta að taka þessi lyf að minnsta kosti 14 dögum áður en þú hefur notkun Mysimba (sjá „Ekki má nota Mysimba“).
- **Ópiötum og lyfjum sem innihalda ópiöt**, til dæmis til þess að meðhöndla hósta og kvef (svo sem blöndur sem innihalda dextrómetorfan eða kóðín), ópiatfíkn (svo sem metadón), verki (til dæmis morfín og kóðín), niðurgang (til dæmis peregoric). Þú verður að hætta töku lyfja sem innihalda ópiöt að minnsta kosti 7-10 dögum áður en taka Mysimba er hafin. Læknirinn kann að framkvæma blóðrannsókn til þess að tryggja að líkaminn hafi losað sig við þessi lyf áður en meðferðin hefst. Naltrexón blokkar áhrif ópiata; ef þú tekur stærri skammta af ópiötum til þess að vinna á þessum áhrifum naltrexóns er mögulegt að þú fái bráða ópiateitrun sem kann að reynast lífshættuleg. Eftir að meðferð með Mysimba er hætt er hugsanlegt að þú verðir næmari fyrir litlum skömmtum af ópiötum (sjá „Ekki má nota Mysimba“).

Láttu lækinn vita ef þú tekur einhver af eftirfarandi lyfjum þar sem læknirinn mun hafa náði eftirlit með aukaverkunum:

- Lyf sem geta, ein sér eða við samsetta notkun með naltrexón / búprópión, aukið **hættuna á flogaköstum**, svo sem:
 - lyf við þunglyndi og öðrum andlegum kvillum;
 - sterar (nema dropar, krem eða fleyti við augn- og húðkvillum, eða innöndunartæki við öndunarröskunum svo sem astma);
 - lyf sem notuð eru til að fyrirbyggja malaríu;
 - kínólón (sýklalyf á borð við cíprófloxacín til þess að meðhöndla sýkingar);
 - tramadol (verkjastillandi lyf sem tilheyrir flokki ópiata);
 - teófyllín (notað til meðferðar við astma);
 - andhistamín (lyf til þess að meðhöndla ofnæmiskvef, kláða og önnur ofnæmisviðbrögð) sem valda syfju (svo sem klórphenamín); lyf sem lækka magn sykurs í blóðinu (svo sem insúlín, súlfonýlúreur á borð við glýbúríð eða glíbenklamíð, og meglitiníð á borð við nategliníð eða repagliníð);
 - lyf sem auðvelda svefn (róandi lyf á borð við díazepam).
- Lyf til þess að meðhöndla **þunglyndi** (svo sem desipramín, venlafaxín, imipramín, paroxetín, cítalópram) eða aðra andlega kvilla (svo sem risperidón, halóperidól, tíórídazín);
- Sum lyf sem notuð eru til þess að meðhöndla **háan blóðþrýsting** (betablokkar á borð við metóprólól, og klónídín sem er háþrýstingslækkandi lyf með miðlæga verkun);
- Sum lyf sem notuð eru til þess að meðhöndla **óreglulegan hjartatakt** (svo sem própafenón, flekaíníð);
- Sum lyf sem notuð eru til þess að meðhöndla **krabbamein** (svo sem sýklófosfamíð, ifosfamíð, tamoxifen);
- Sum lyf við **Parkinsons sjúkdómi** (svo sem levódópa, amantadín eða orfenadrín);
- Tíklópídín eða klopidógrel, einkum notuð til meðferðar við **hjartasjúkdómum eða slag;**
- Lyf sem notuð eru til meðferðar við **HIV sýkingu og alnæmi**, svo sem efavírenz og ritonavír;
- Lyf sem notuð eru til þess að meðhöndla **flogaveiki** svo sem valpróat, karbamasepín, fenýtóín eða fenóbarbítal.

Læknirinn mun hafa náðið eftirlit með þér með tilliti til aukaverkana og/eða kann að þurfa að aðlaga skammta annarra lyfja eða Mysimba.

Notkun Mysimba með áfengi

Veruleg áfengisnotkun meðan á meðferð stendur með Mysimba getur aukið hættu á flogaköstum (flogum), tilvikum tengdum geðröskunum eða dregið úr þoli gagnvart áfengi. Læknirinn kann að stinga upp á því að þú drekkir ekki áfengi meðan á töku Mysimba stendur eða að þú drekkir eins lítið og hægt er. Ef þú drekkur mikið skaltu ekki hætta því skyndilega þar sem það getur valdið hættu á flogaköstum.

Meðganga og brjóstgjöf

Mysimba skal ekki nota á meðgöngu eða við brjóstgjöf.

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Akstur og notkun véla

Mysimba getur valdið sundli sem getur veikt getu þína til einbeitingar og viðbragðs.

Ef þú finnur fyrir sundli skaltu ekki aka eða nota vélar.

Mysimba inniheldur laktósa (tegund sykurs)

Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið.

3. Hvernig nota á Mysimba

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Upphafsskammturinn er venjulega ein tafla (8 mg naltrexónhýdróklóríð / 90 mg búprópíónhýdróklóríð) einu sinni á dag að morgni. Skammturinn verður smátt og smátt aðlagður sem hér segir:

- **Vika 1:** Ein tafla einu sinni á dag að morgni
- **Vika 2:** Ein tafla tvisvar sinnum á dag, ein að morgni og ein að kvöldi
- **Vika 3:** Þrjár töflur á hverjum degi, tvær að morgni og ein að kvöldi
- **Vika 4 og þar eftir:** Tvær töflur tvisvar sinnum á dag, tvær að morgni og tvær að kvöldi

Hámarks ráðlagður dagsskammtur af Mysimba er tvær töflur teknar tvisvar á dag.

Læknirinn metur efir 16 vikur hvort halda eigi áfram að taka Mysimba og árlega eftir það.

Ef þú ert með vandamál tengd **lifur** eða **nýrum**, eða ef þú ert **eldri en 65 ára**, og byggt á því hversu alvarleg vandamálin eru, er hugsanlegt að læknirinn meti vandlega hvort þetta lyf henti þér eða ráðleggi þér að taka aðra skammtastærð og hafi nánara eftirlit með þér með tilliti til hugsanlegra aukaverkana. Það getur verið að læknirinn geri blóðprufu áður en meðferð með Mysimba er hafin ef þú ert með háan blóðsykur (sykursýki) eða ert eldri en 65 ára, svo læknirinn geti ákveðið hvort þú ættir að taka lyfið eða hvort þú ættir að taka aðra skammtastærð.

Þetta lyf er til inntöku. Gleyptu töflurnar í heilu lagi. Ekki brjóta þær, tyggja eða mylja. Ákjósanlegast er að taka töflurnar með mat.

Ef tekinn er stærri skammtur af Mysimba en mælt er fyrir um

Ef þú tekur of margar töflur eru hugsanlega auknar líkur á að þú fái flogakast eða aðrar aukaverkanir, svipað því sem fram kemur í kafla 4 hér á eftir. **Hafðu án tafar** samband við læknum eða næsta sjúkrahús.

Ef gleymist að taka Mysimba

Slepptu skammtinum sem gleymdist og taktu næsta skammt á venjulegum tíma. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Mysimba

Hugsanlegt er að þú þurfir að taka Mysimba í að minnsta kosti 16 vikur til að finna full áhrif af því.
Ekki hætta töku Mysimba nema tala við lækinn fyrst.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Alvarlegar aukaverkanir

Láttu lækinn vita tafarlaust ef vart verður við einhverjar af eftirfarandi alvarlegum aukaverkunum:

- **Flogaköst (flog):**
Mjög sjaldgæfar - geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum sem nota Mysimba og eiga á hættu að fá flogaköst.
Einkenni um flogaköst eru meðal annars krampi og venjulega meðvitundarleysi. Einstaklingur sem hefur fengið flogaköst kann að virðast ruglaður eftir það og man hugsanlega ekki hvað hefur gerst. Meiri líkur eru á flogaköstum ef þú tekur of mikið af lyfinu, ef þú tekur önnur lyf eða ert í meiri hættu á að fá flogaköst en venjulegt er (sjá kafla 2).

Aðrar aukaverkanir:

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Ógleði, uppköst
- Verkir í kvið
- Hægðatregða
- Höfuðverkur
- Svefnerfiðleikar (passaðu að taka ekki Mysimba stuttu fyrir háttatíma)
- Kvíði, óróleiki
- Liða- og vöðvaverkir

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Fækkun tiltekinna hvítra blóðfrumna (Fækkun eítillfrumna)
- Sundl, sundltilfinning eða snúningstilfinning (svimi)
- Skjálftatilfinning (skjálfti)
- Aukin orka, skapstyggi
- Þunglyndi, skapraskanir
- Kuldahrollur, hiti
- Minnkuð matarlyst, niðurgangur
- Breytingar á bragði af mat (bragðtruflun), munnþurrkur, tannverkur
- Erfiðleikar við einbeitingu
- Þreytutilfinning (örþreyta), svefnhöfgi eða skortur á orku (svefndrungi)
- Eyrnasuð
- Hraður eða óreglulegur hjartsláttur
- Hitakóf
- Táraflæði
- Verkir í efri hluta kviðar
- Seinkað sáðlát
- Verkur fyrir brjósti, breytingar á hjartalínuriti (skráning á rafvirkni hjartans)
- Óeðlilega mikil svitamyndun (ofsvitnun)
- Ofsakláði, útbrot, kláði
- Hárlos (skalli)

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- Frunsur

- Kláði, blöðrur, sprungur og flögnun húðar á milli tanna (fótsveppur)
- Bólgnir eitlar í hálsi, holhönd eða nára (eitlastækkun)
- Óeðlilega mikið tap líkamsvökva (vessaþurrð)
- Skortur á matarlyst (lystarleysi)
- Aukin matarlyst, þyngdaraukning
- Óeðlilegir draumar, martraðir
- Roðaðot
- Taugaveiklun, rofin raunveruleikatengsl, spennu, óróleiki, skapsveiflur, ofskynjanir, rugl, alvarleg vantrauststilfinning (ofsóknarkennd), vistarfirring
- Skortur á kynhvöt
- Skjálfti í höfði eða útlím sem eykst þegar reynt er að framkvæma ákveðnar athafnir (starfsriða)
- Jafnvægisröskun
- Minnisleysi, andleg skerðing
- Yfirliðstilfinning
- Ferðaógleði
- Eyrnaverkir, óþægindi í eyrum
- Sjóntruflanir, þokusýn, augnerting, verkir eða þroti, aukið ljósnæmi (ljósfælni)
- Óþægindi í nefi, stífla, nefrennsli, hnerri, skútaröskun
- Hálsbólga, aukið slím sem berst upp með hósta, erfiðleikar við öndun, raddtruflun, hósti, geispi
- Sveiflukennndur eða hækkadur blóðþrýstingur (stundum alvarlegur)
- Verkir í neðri hluta kviðar
- Ropi
- Þroti í vörum
- Blóð kemur út um endaþarmsop, venjulega í eða með hægðum (blæðing frá endaþarmi)
- Líffæri eða vefur þrýstist fram þannig að líffæri þrýstist gegnum vegg holrýmrisins þar sem það er venjulega staðsett (haull)
- Vindgangur, gyllinæð, magasár, tannskemmdir
- Bólga í gallblöðru (gallblöðrubólga)
- Vandamál tengt hryggjarsúlunni þar sem hryggþófi á milli tveggja beina (hryggjaliða) þrýstist út (hryggþófarifnun)
- Kjálka- og náraverkur
- Röskun sem lýsir sér í skyndilegri þörf til að hafa þvaglát (bráð þvaglát), óeðlilega tíð þvaglát, sársaukafull þvaglát
- Óreglulegur tíðahringur, blæðing frá leggöngum, þurrkur í sköpum og leggöngum kvenna
- Erfiðleikar við að fá og viðhalda holdrisi
- Óeðlileg tilfinning, slappleiki (þróttleysi)
- Þorsti, hitatilfinning
- Kuldi í útlímum (hendur, fætur)
- Hækkuð kreatíníngildi í blóði (gefur til kynna skerta nýrnastarfsemi)
- Hækkuð gildi ensíma og gallrauða í lifur, lifrarraskanir, lifrabólga
- Lækkuð blóðkornaskil (gefur til kynna skort á rauðum blóðfrumum)
- Þrymlabólur, feit húð

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

- Óvenjuleg blæðing eða mar undir húðinni
- Breytingar á blóðsykursgildum
- Þíringur eða fjandsemi
- Sjálfsvígshugsanir, sjálfsvígstilraunir, tilfinning um að fylgjast með sjálfum sér utan líkamans eða skortur á raunveruleikatengingu við umhverfið (sjálfshvarf)
- Vöðvastifni, ósjálfráðar hreyfingar, vandamál tengd göngu eða samhæfingu
- Minnisskerðing
- Yfirlið
- Smástingir eða dofi í höndum eða fótum
- Víkkun æða, lágur blóðþrýstingur þegar staðið er upp úr sitjandi eða liggjandi stöðu (réttstöðulágþrýstingur)
- Gulur blær á húð eða augnhvítu (gula)

- Regnbogaroðapot (alvarlegur húðsjúkdómur sem getur haft áhrif á munn og aðra líkamshluta, með rauðum dílum sem koma fyrst fram á útlimum og oft fylgir kláði), Stevens Johnsons heilkenni (mjög sjaldgæfur húðsjúkdómur með alvarlegum blöðrum og blæðingu frá vörum, augum, munn, nefi og kynfærum)
- Versnun sóra (þykkildi og rauðir blettir á húð)
- Vöðvakippir
- Þvagteppa

Aukaverkanir sem **koma örsjaldan fyrir** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum):

- Þroti á augnlokum, andliti, vörum, tungu eða hálsi, sem geta valdið miklum erfiðleikum við öndun (ofsabjúgur), skyndileg og lífshættuleg ofnæmisviðbrögð (bráðaofnæmislost)
- Fastar og öröksemdalegar hugmyndir (ranghugmyndir), árásarhneigð
- Óeðlilegt niðurbrot vöðva sem getur leitt til nýrnakvilla (rákvöðvalýsa)

Aukaverkanir af **tíðni** sem er **ekki þekkt** (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):

- Geðrof
- Óþægindi í kvið
- Meltingartruflanir

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig**, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Mysimba

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnunni á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið við lægri hita en 30°C.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Mysimba inniheldur

- **Virku innihaldsefni** eru naltrexónhýdróklóríð og búprópíónhýdróklóríð. Hver tafla inniheldur 8 milligrömm af naltrexónhýdróklóríði, sem jafngildir 7,2 milligrömmum af naltrexóni og 90 milligrömm af búprópíónhýdróklóríði, sem jafngildir 78 milligrömmum af búprópíóni.
- **Önnur innihaldsefni (hjálpæfni)** eru:
Töflukjarni: örkristallaður sellulósi, hýdroxýprópýl sellulósi, vatnsfrír laktósi, laktósaeinhýdrat (sjá kafla 2 „Mysimba inniheldur laktósa“), sýsteinhýdróklóríð, krospóvídon, magnesíum sterat, hýprómellósi, edetat dínatríum, kísildíoxíðkvoða og indígókarmín aluminíum lake (E132).
Filmuhúð: pólývínýl alkóhól, títan díoxíð (E171), makrógól 3350, talkúm og indígókarmín aluminíum lake (E132).

Lýsing á útliti Mysimba og pakkningastærðir

Mysimba forðatöflur eru bláar, tvíkúptar, kringlóttar töflur, þrykkar með „NB-890“ á annarri hliðinni. Mysimba fæst í pakkningum með 28 eða 112 töflum. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

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. +45 89871665

Italia

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

Tel: 0800 606 097

Suomi/Finland

Navamedic AB

Puh. 0800-912-717

Sverige

Navamedic AB

Tel. 0200-336-733

United Kingdom

Orexigen Therapeutics Ireland Limited

Tel. 0800-051-6402

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í {mánuður ÁÁÁÁ}.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.