

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Hierdoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Mysimba 8 mg/90 mg tabletten met verlengde afgifte.

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 8 mg naltrexonhydrochloride, overeenkomend met 7,2 mg naltrexon, en 90 mg bupropionhydrochloride, overeenkomend met 78 mg bupropion.

### Hulpstoffen met bekend effect:

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 73,2 mg lactose (zie rubriek 4.4).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met verlengde afgifte

Blauwe, biconvexe, ronde tablet met een diameter van 12,0-12,2 mm diameter, aan één zijde ingegraveerd met "NB-890".

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Mysimba is geïndiceerd als aanvulling op een caloriebeperkt dieet en verhoogde lichamelijke activiteit, voor gewichtsbeheersing bij volwassen patiënten ( $\geq 18$  jaar) met een aanvankelijke Body Mass Index (BMI) van

- 30 kg/m<sup>2</sup> of meer (obesitas), of
- 27 kg/m<sup>2</sup> tot 30 kg/m<sup>2</sup> (overgewicht) in aanwezigheid van een of meer met gewicht verband houdende comorbiditeiten (bijv. diabetes type 2, dislipidemie of gereguleerde hypertensie)

Behandeling met Mysimba dient na 16 weken te worden gestaakt indien de patiënt niet ten minste 5% van zijn of haar aanvankelijke lichaamsgewicht heeft verloren (zie rubriek 5.1).

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

##### *Volwassenen*

Na de start van de behandeling dient de dosis in een periode van 4 weken als volgt te worden verhoogd:

- Week 1: Eén tablet 's ochtends
- Week 2: Eén tablet 's ochtends en één tablet 's avonds
- Week 3: Twee tabletten 's ochtends en één tablet 's avonds
- Week 4 en verder: Twee tabletten 's ochtends en twee tabletten 's avonds

De maximale aanbevolen dagelijkse dosis Mysimba is twee tabletten tweemaal daags met een totale dosis van 32 mg naltrexonhydrochloride en 360 mg bupropionhydrochloride. De noodzaak voor het voortzetten van de behandeling dient na 16 weken (zie rubriek 4.1) te worden geëvalueerd en elk jaar opnieuw te worden beoordeeld.

Indien een dosis wordt overgeslagen, dienen patiënten geen extra dosis in te nemen, maar de voorgeschreven dosis op de normale tijd in te nemen.

#### Bijzondere populaties

##### *Oudere patiënten (ouder dan 65 jaar)*

Naltrexon/bupropion dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten ouder dan 65 jaar en wordt niet aanbevolen bij patiënten ouder dan 75 jaar (zie rubriek 4.4, 4.8 en 5.2).

##### *Patiënten met een nierfunctiestoornis*

Naltrexon/bupropion is gecontra-indiceerd bij patiënten met eindstadium nierfalen (zie rubriek 4.3). Bij patiënten met matig tot ernstig nierfalen is de maximale aanbevolen dagelijkse dosis naltrexon/bupropion twee tabletten (één tablet 's ochtends en één tablet 's avonds) (zie rubriek 4.4, 4.8 en 5.2). Dosisverlaging is niet noodzakelijk bij patiënten met lichte nierfunctiestoornis. Voor personen met een verhoogd risico op nierfunctiestoornis, met name patiënten met diabetes of oudere personen, dient de geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) te worden bepaald voor aanvang van de therapie met naltrexon / bupropion.

##### *Patiënten met een leverfunctiestoornis*

Naltrexon/bupropion is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2). Naltrexon/bupropion wordt niet aanbevolen voor patiënten met een lichte of matige leverfunctiestoornis.

##### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van naltrexon/bupropion bij kinderen en jongeren onder de 18 jaar zijn niet vastgesteld. Daarom dient naltrexon/bupropion niet gebruikt te worden bij kinderen en jongeren onder de 18 jaar.

#### Wijze van toediening

Oraal gebruik. De tabletten dienen heel te worden doorgeslikt met wat water. De tabletten dienen bij voorkeur met wat voedsel te worden ingenomen (zie rubriek 5.2). De tabletten mogen niet worden doorgesneden, gekauwd of fijngemalen.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen)
- Patiënten met ongereguleerde hypertensie (zie rubriek 4.4)
- Patiënten met een huidige toevalsaandoening of een voorgeschiedenis van toevallen (zie rubriek 4.4)
- Patiënten met een bekende tumor in het centrale zenuwstelsel
- Patiënten in acute onttrekkingfase van alcohol of benzodiazepine
- Patiënten met een voorgeschiedenis van bipolaire stoornis
- Patiënten die een gelijktijdige behandeling ondergaan met bupropion of naltrexon
- Patiënten met een huidige of vroegere diagnose van boulimie of anorexia nervosa
- Patiënten die op dit moment afhankelijk zijn van chronische opiaten (zie rubriek 4.4 en 4.5) of opiaatagonisten (bijv. methadon) of patiënten die een acute opiaatonttrekkingfase doormaken
- Patiënten met een gelijktijdige toediening van monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers). Er moeten ten minste 14 dagen verstrijken tussen het staken van MAO-remmers en de aanvang van de behandeling met naltrexon/bupropion (zie rubriek 4.5).
- Patiënten met ernstig leverfalen (zie rubriek 4.2 en 5.2)

- Patiënten met eindstadium nierfalen (zie rubriek 4.2 en 5.2)

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De veiligheid en tolerantie van naltrexon/bupropion dient regelmatig te worden beoordeeld.

De behandeling met naltrexon/bupropion dient te worden gestaakt indien er zorgen bestaan betreffende de veiligheid of tolerantie van de voortgezette behandeling, waaronder zorgen over verhoogde bloeddruk (zie rubriek 4.8).

##### Suïcide en suïcidaal gedrag

Naltrexon/bupropion bevat bupropion. Bupropion is in een aantal landen geïndiceerd voor de behandeling van depressie. Een meta-analyse van placebogecontroleerde klinische trials van antidepressiva bij volwassen patiënten met psychiatrische aandoeningen, toonde een verhoogd risico van suïcidaal gedrag bij antidepressiva vergeleken met placebo bij patiënten jonger dan 25 jaar.

Hoewel in placebogecontroleerde klinische trials met naltrexon/bupropion voor de behandeling van obesitas in volwassen patiënten geen suïcides of suïcidepogingen werden gemeld in studies tot 56 weken met naltrexon/bupropion, zijn gevallen van suïcidaliteit (waaronder suïcidale ideatie) gemeld bij patiënten van alle leeftijden die na het in de handel brengen behandeld werden met naltrexon/bupropion.

De naltrexon/bupropiontherapie dient vergezeld te gaan van een nauwlettende supervisie van patiënten, met name degenen met een hoog risico in de vroege fase van de behandeling en na dosiswijzigingen. Patiënten (en verzorgers van patiënten) moeten op de hoogte gesteld worden van de noodzaak alert te zijn op klinische verslechtering, suïcidaal gedrag of suïcidale gedachten en ongewone gedragsveranderingen en onmiddellijk medisch advies in te winnen als deze symptomen zich voordoen.

##### Toevallen

Bupropion is geassocieerd met een dosisgerelateerd risico van toevallen, waarbij bupropion sustained release (SR) 300 mg een geschatte insulcidentie heeft van 0,1%. Plasmaconcentraties van bupropion en metabolieten van bupropion na toediening van een enkelvoudige dosis van 180 mg bupropion in de vorm van naltrexon/bupropiontabletten zijn vergelijkbaar met concentraties die werden waargenomen na toediening van een enkelvoudige dosis van bupropion SR 150 mg; er is echter geen enkele studie verricht waarin de concentraties bupropion en metabolieten van bupropion werden bepaald na herhaalde dosering van naltrexon/bupropiontabletten in vergelijking met bupropion SR-tabletten. Omdat onbekend is of het risico op een toeval met bupropion verband houdt met bupropion of een metaboliet van bupropion, en omdat er geen data zijn die vergelijkbaarheid aantonen met plasmaconcentraties bij herhaalde dosering, bestaat er onzekerheid of herhaalde dosistoediening van naltrexon/bupropion geassocieerd kan zijn met een soortgelijke frequentie van toevallen als bupropion SR 300 mg. De incidentie van toevallen bij patiënten die naltrexon/bupropion ontvingen in klinische trials was ongeveer 0,06% (2/3239 patiënten) vs. 0,0% (0/1515 patiënten) bij placebo. Deze incidentie van toevallen, samen met de incidentie van toevallen bij personen die naltrexon/bupropion hebben gekregen in een grote cardiovasculaire outcomestrial (CVOT), was niet hoger dan de frequentie van toevallen met bupropion als enkel middel in toegelaten doses.

Het risico op toevallen is ook afhankelijk van patiëntfactoren, klinische situaties en gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen, welke in overweging moeten worden genomen bij de selectie van patiënten die behandeld gaan worden met naltrexon/bupropion. Naltrexon/bupropion dient gestaakt en niet opnieuw opgestart te worden bij patiënten die een toeval krijgen tijdens de behandeling met het geneesmiddel. Voorzichtigheid dient betracht te worden bij het voorschrijven van naltrexon/bupropion aan patiënten met predisponerende factoren die het risico op toevallen kunnen verhogen, zoals:

- voorgeschiedenis van een hoofdtrauma
- buitensporig gebruik van alcohol of verslaving aan cocaïne of stimulerende middelen
- omdat de behandeling met naltrexon/bupropion kan leiden tot een verlaagd glucose bij patiënten met diabetes, dient de dosis insuline en/of orale antidiabetica beoordeeld te worden om het

risico op hypoglykemie te minimaliseren, omdat dit de patiënt kan predisponeren voor een toeval.

- gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die de insultdrempel kunnen verlagen, zoals antipsychotica, antidepressiva, antimalaria medicijnen, tramadol, theofylline, systemische steroïden, quinolonen en sederende antihistaminica.

Naltrexon/bupropion is gecontra-indiceerd bij patiënten met een tumor van het centrale zenuwstelsel, ernstige leverinsufficiëntie, huidige of vroegere diagnose van bulimia of anorexia nervosa of ontwenningfase van kalmeringsmiddelen (zie rubriek 4.3).

De consumptie van alcohol dient tijdens de behandeling met naltrexon/bupropion tot een minimum teruggebracht of geheel vermeden te worden.

#### Patiënten die opioïde analgetica gebruiken

Naltrexon/bupropion dient niet te worden toegediend aan patiënten die een chronische opiaattherapie ondergaan (zie rubriek 4.3). Indien chronische opiaattherapie noodzakelijk is, dient de behandeling met naltrexon/bupropion te worden gestaakt. Bij patiënten die met onderbrekingen opiaatbehandeling behoeven, dient de therapie met naltrexon/bupropion tijdelijk te worden gestaakt en dient de opiaatdosis de standaarddosis niet te overschrijden. Gedurende klinische studies met naltrexon/bupropion werd het gelijktijdige gebruik van opiaten of opiaat-achtige geneesmiddelen, waaronder analgetica of antitussiva uitgesloten. Ongeveer 12% van de patiënten gebruikte echter gelijktijdig een opiaat of opiaatachtig geneesmiddel tijdens deelname aan de klinische studies met naltrexon/bupropion, van wie de meerderheid de studiebehandeling voortzette zonder onderbreking van de naltrexon/bupropiondosis, zonder nadelige gevolgen.

#### Poging om blokkade te passeren

Pogingen om een naltrexon-opiaatblokkade te passeren door toediening van grote hoeveelheden exogene opiaten is zeer gevaarlijk en kan een dodelijke overdosis of levensgevaarlijke opiaatintoxicatie tot gevolg hebben (bijv. ademstilstand, shock). Patiënten dienen zich ervan bewust te zijn dat zij gevoeliger kunnen zijn voor lagere doses opiaten nadat de naltrexon/bupropionbehandeling is beëindigd.

#### Allergische reacties

In klinische trials met bupropion zijn anafylactoïde/anafylactische reacties, gekenmerkt door symptomen als pruritus, urticaria, angio-oedeem en dyspneu waarvoor medische behandeling nodig was, gemeld. Daarnaast zijn er zeldzame spontane postmarketingmeldingen van erythema multiforme, syndroom van Stevens-Johnson en anafylactische shock geassocieerd met bupropion. De patiënt dient de naltrexon/bupropion te staken en een arts te raadplegen indien hij of zij allergische of anafylactoïde/anafylactische reacties bemerkt (zoals huiduitslag, pruritus, netelroos, pijn op de borst, oedeem en kortademigheid) tijdens de behandeling.

Artralgie, myalgie en koorts met uitslag en andere symptomen die kunnen wijzen op uitgestelde overgevoeligheid zijn in verband met bupropion gemeld. Deze symptomen kunnen lijken op serumziekte. Patiënten dient geadviseerd te worden hun voorschrijvend arts hiervan op de hoogte te stellen als zij deze symptomen bemerken. Indien er verdenking bestaat op serumziekte dient naltrexon/bupropion te worden gestaakt.

#### Stijging van bloeddruk

Vroege, voorbijgaande gemiddelde stijgingen vanaf baseline van de systolische en diastolische bloeddruk van tot 1 mmHg werden in fase 3 klinische trials van naltrexon/bupropion waargenomen. In een cardiovasculaire outcomestrial (CVOT) bij patiënten met een verhoogd risico op een cardiovasculair event, werden ook gemiddelde stijgingen waargenomen vanaf baseline van de systolische en diastolische bloeddruk van ongeveer 1 mmHg in vergelijking met placebo. In de klinische praktijk met andere bupropionbevattende producten is hypertensie gemeld, die in enkele gevallen ernstig was en waarvoor behandeling noodzakelijk was.

Voorafgaand aan de start van de behandeling met naltrexon/bupropion dienen bloeddruk en pols te worden gemeten. Deze dienen op regelmatige tijden te worden gecontroleerd volgens de gebruikelijke klinische praktijk. Indien patiënten klinisch relevante en aanhoudende stijgingen van de bloeddruk of polsfrequentie ervaren als gevolg van de naltrexon/bupropionbehandeling, dient de therapie te worden gestaakt.

Naltrexon/bupropion dient met voorzichtigheid te worden gegeven aan patiënten met gereguleerde hypertensie en moet niet worden voorgeschreven aan patiënten met ongereguleerde hypertensie (zie rubriek 4.3).

#### Cardiovasculaire aandoeningen

Er is geen klinische ervaring waarbij de veiligheid van naltrexon/bupropion bij patiënten met een recente voorgeschiedenis van myocardinfarct, instabiele hartaandoening of congestief hartfalen NYHA klasse III of IV werd vastgesteld. Naltrexon/bupropion dient voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met een actieve kransslagaderaandoening (bijv. voortdurende angina of recente voorgeschiedenis van myocardinfarct) of voorgeschiedenis van cerebrovasculaire aandoeningen.

#### Hepatotoxiciteit

In afgeronde klinische studies met naltrexon/bupropion, met dagelijkse doses naltrexonhydrochloride van 16 mg tot 48 mg, werd door geneesmiddelen geïnduceerde leverschade (DILI) gemeld. Er zijn ook gevallen van verhoogde leverenzymen gemeld na het in de handel brengen. Een patiënt met vermoedelijke DILI dient naltrexon/bupropion te staken.

#### Oudere patiënten

Klinische studies van naltrexon/bupropion omvatten onvoldoende aantallen van patiënten van 65 jaar of ouder om te bepalen of zij anders reageren dan jongere patiënten. Oudere patiënten kunnen gevoeliger zijn voor bijwerkingen van het centraal zenuwstelsel door naltrexon/bupropion. Van naltrexon en bupropion is bekend dat zij substantieel worden uitgescheiden door de nieren, en het risico van bijwerkingen van naltrexon/bupropion kan groter zijn bij patiënten met een gestoorde nierfunctie, een aandoening die vaker voorkomt bij oudere personen. Om deze redenen dient naltrexon/bupropion met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten ouder dan 65 jaar en wordt het niet aanbevolen voor patiënten ouder dan 75 jaar.

#### Nierfunctiestoornissen

Naltrexon/bupropion is niet uitgebreid geëvalueerd bij patiënten met nierinsufficiëntie. Naltrexon/bupropion is gecontra-indiceerd voor patiënten met eindstadium nierfalen. Bij patiënten met matig tot ernstig nierfalen dient de maximale aanbevolen dagelijkse dosis naltrexon/bupropion te worden verlaagd omdat deze patiënten hogere geneesmiddelconcentraties kunnen hebben die kunnen leiden tot een toename van bijwerkingen (zie rubriek 4.2, 4.8 en 5.2). Voor personen die een verhoogd risico hebben op nierfunctiestoornissen, met name personen met diabetes of oudere personen, dient de geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) te worden bepaald voordat therapie met naltrexon/bupropion wordt gestart.

#### Leverinsufficiëntie

Naltrexon/bupropion is niet uitgebreid geëvalueerd bij patiënten met leverinsufficiëntie. Naltrexon/bupropion is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen, en wordt niet aanbevolen bij patiënten met lichte tot matige leverfunctiestoornissen (zie rubriek 4.2, 4.8 en 5.2).

#### Neuropsychiatrische symptomen en activering van manie

Activering van manie en hypomanie is gemeld bij patiënten met stemmingsstoornissen die behandeld werden met soortgelijke geneesmiddelen voor ernstige depressieve stoornis. Er werd geen activering van manie of hypomanie gemeld in klinische trials die de effecten van naltrexon/bupropion evalueerden onder obese patiënten, waarbij patiënten die antidepressiva gebruiken uitgesloten waren. Naltrexon/bupropion dient uiterst voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van manie.

Data van dierstudies wijzen op potentieel misbruik van bupropion. Studies naar vatbaarheid voor misbruik bij de mens en uitgebreide klinische ervaring tonen echter dat bupropion een laag potentieel heeft voor misbruik.

#### Lactose

Patiënten met zeldzame erfelijke galactose-intolerantie, de Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

#### Monoamineoxidaseremmers (MAOI):

Omdat monoamineoxidase A- en B-remmers eveneens de catecholaminerge pathways versterken, door een ander mechanisme dan bupropion, dient naltrexon/bupropion niet tegelijkertijd met een MAOI gebruikt te worden (zie rubriek 4.3).

#### Opioïde analgetica

Naltrexon/bupropion is gecontra-indiceerd bij patiënten die momenteel afhankelijk zijn van chronische opiaat- of opiaatagonisttherapie (bijv. methadon), of patiënten die een acute onttrekkingfase van opiaten doormaken (zie rubriek 4.3). Vanwege het antagonistische effect van naltrexon op de opiaatreceptor, kunnen patiënten die naltrexon/bupropion gebruiken mogelijk niet volledig profiteren van behandeling met opiaatbevattende geneesmiddelen, zoals hoest- en verkoudheidsmiddelen, anti-diarreemiddelen en opioïde analgetica. Bij patiënten die met onderbrekingen opiaatbehandeling behoeven, dient de therapie met naltrexon/bupropion tijdelijk te worden gestaakt en dient de opiaatdosis de standaarddosis niet te overschrijden (zie rubriek 4.4). Indien chronische opiaattherapie noodzakelijk is, moet de behandeling met naltrexon/bupropion worden gestaakt. Naltrexon/bupropion dient voorzichtig te worden gebruikt nadat chronisch opiaatgebruik gedurende 7 tot 10 dagen is gestopt om precipitatie van onttrekkingsverschijnselen te voorkomen.

#### Geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door cytochroom P450- (CYP-) enzymen

Bupropion wordt primair gemetaboliseerd naar zijn belangrijkste actieve metaboliet hydroxybupropion door het cytochroom P450 CYP2B6; er bestaat dus een mogelijkheid voor interactie bij toediening van geneesmiddelen die CYP2B6 induceren dan wel remmen. Hoewel bupropion niet wordt gemetaboliseerd door het CYP2D6-iso-enzym, remt bupropion en zijn belangrijkste metaboliet, hydroxybupropion, de CYP2D6-pathway en bestaat de mogelijkheid van een effect op geneesmiddelen die door CYP2D6 worden gemetaboliseerd.

#### CYP2D6-substraten

In een klinische studie werd naltrexon/bupropion (32 mg naltrexonhydrochloride/360 mg bupropionhydrochloride per dag) mede toegediend met een dosis van 50 mg metoprolol (een CYP2D6-substraat). Naltrexon/bupropion verhoogde de AUC en  $C_{max}$  van metoprolol ongeveer respectievelijk 4- en 2-voudig, in vergelijking met metoprolol alleen. Soortgelijke klinische geneesmiddelinteracties met als gevolg een verhoogde farmacokinetische blootstelling aan CYP2D6-substraten zijn tevens aangetoond met bupropion als enkel geneesmiddel met desipramine en venlafaxine.

Gelijktijdige toediening van bupropion met geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door het CYP2D6-isozym, waaronder bepaalde antidepressiva (SSRI's en veel tricyclische antidepressiva, zoals desipramine, imipramine, paroxetine), antipsychotica (bijv. haloperidol, risperidon en thioridazine), bètablokkers (bijv. metoprolol) en Type 1C-antiaritmica (bijv. propafenon en flecaïnide), dient voorzichtig te worden aangepakt en gestart te worden in het onderste dosisbereik van het gelijktijdige geneesmiddel. Hoewel citalopram niet primair wordt gemetaboliseerd door CYP2D6, verhoogde bupropion in één studie de  $C_{max}$  en AUC van citalopram met respectievelijk 30% en 40%. Geneesmiddelen die metabole activering van CYP2D6 nodig hebben om effectief te zijn (bijv. tamoxifen) kunnen verminderd effectief zijn wanneer zij gelijktijdig met remmers van CYP2D6, zoals bupropion worden toegediend. Indien naltrexon/bupropion toegevoegd wordt aan de behandeling van een patiënt die reeds een geneesmiddel krijgt dat gemetaboliseerd wordt door CYP2D6, dient bepaald te worden of het noodzakelijk is de dosis van het oorspronkelijke geneesmiddel te verlagen, met name

voor die gelijktijdige geneesmiddelen met een smalle therapeutische index. Indien mogelijk dient de optie van therapeutische geneesmiddelmonitoring te worden overwogen voor geneesmiddelen met een smalle therapeutische index, zoals tricyclische antidepressiva.

#### CYP2B6-induceerders,-remmers en -substraten

Bupropion wordt primair gemetaboliseerd naar zijn belangrijkste actieve metaboliet hydroxybupropion door het CYP2B6-isozym. De mogelijkheid bestaat van een geneesmiddeleninteractie tussen naltrexon/bupropion en geneesmiddelen die het CYP2B6-isozym induceren of hiervan substraten zijn.

Omdat bupropion uitgebreid gemetaboliseerd wordt, is voorzichtigheid geadviseerd bij gelijktijdige toediening van naltrexon/bupropion met geneesmiddelen waarvan bekend is dat zij CYP2B6 induceren (bijv. carbamazepine, fenytoïne, ritonavir, efavirenz) omdat deze de klinische werkzaamheid van naltrexon/bupropion kunnen beïnvloeden. In een reeks studies onder gezonde vrijwilligers verlaagde ritonavir (100 mg tweemaal daags of 600 mg tweemaal daags) of ritonavir 100 mg plus lopinavir 400 mg tweemaal daags de blootstelling van bupropion en zijn belangrijkste metabolieten op een dosisafhankelijke wijze met 20% tot 80%. Efavirenz 600 mg eenmaal daags gedurende twee weken verlaagde evenzo de blootstelling van bupropion met ongeveer 55% in gezonde vrijwilligers.

Gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die het metabolisme van bupropion via CYP2B6-isoenzym kunnen remmen (bijv. CYP2B6-substraten: cyclofosfamide, ifosfamide en CYP2B6-remmers: orfenadrine, ticlopidine, clopidogrel), kan leiden tot verhoogde bupropionplasmaspiegels en lagere spiegels van de actieve metaboliet hydroxybupropion. De klinische gevolgen van de remming van het metabolisme van bupropion via het CYP2B6-enzym en de resulterende veranderingen in de bupropion-hydroxybupropionratio zijn op dit moment onbekend, maar kunnen mogelijk leiden tot verminderde werkzaamheid van naltrexon/ bupropion.

#### OCT2-substraten

Bupropion en zijn metabolieten remmen competitief de OCT2 in het basolaterale membraan van de renale tubuli die verantwoordelijk zijn voor de creatininesecretie, op gelijke wijze als het OCT2-substraat cimetidine. Daarom zijn de lichte stijgingen in creatinine die waargenomen worden na langdurige behandeling met naltrexon/bupropion, waarschijnlijk het gevolg van remming van OCT2 en zijn deze niet indicatief voor veranderingen in creatinineklaring. Het gebruik van naltrexon/bupropion met andere OCT2-substraten (bijv. metformine) in klinische trials wijst niet op de noodzaak van een dosisaanpassing of andere voorzorgsmaatregelen.

#### Andere interacties

Hoewel klinische data geen farmacokinetische interactie tussen bupropion en alcohol identificeren, zijn er zeldzame meldingen van neuropsychiatrische bijwerkingen of verlaagde alcoholtolerantie bij patiënten die alcohol drinken tijdens bupropionbehandeling. Er zijn geen bekende farmacokinetische interacties tussen naltrexon en alcohol. De consumptie van alcohol dient tijdens de behandeling met naltrexon/bupropion tot een minimum teruggebracht of geheel vermeden te worden.

Voorzichtigheid dient betracht te worden bij het voorschrijven van naltrexon/bupropion aan patiënten met predisponerende factoren die het risico op toevallen kunnen verhogen, zoals:

- omdat de behandeling met naltrexon/bupropion kan leiden tot een verlaagd glucose bij patiënten met diabetes, dient de dosis insuline en/of orale antidiabetica beoordeeld te worden om het risico op hypoglykemie te minimaliseren, omdat dit de patiënt kan predisponeren voor een toeval.
- gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die de insuldrempel kunnen verlagen, zoals antipsychotica, antidepressiva, antimalariamedicijnen, tramadol, theofylline, systemische steroïden, quinolonen en kalmerende antihistaminica.

Naltrexon/bupropion is gecontra-indiceerd bij patiënten die een gelijktijdige behandeling met monoamineoxidaseremmers dan wel bupropion of naltrexon ondergaan, patiënten die een acute



alcohol- of benzodiazepineonttrekkingsfase doormaken, patiënten die momenteel afhankelijk zijn van chronische opiaten of opiaatagonisten (zie rubriek 4.3).

Toediening van naltrexon/bupropion aan patiënten die tegelijkertijd levodopa of amantadine gebruiken dient voorzichtig plaats te vinden. Beperkte klinische data wijzen op een hogere incidentie van bijwerkingen (bijv. nausea, braken en neuropsychiatrische bijwerkingen - zie rubriek 4.8) bij patiënten die bupropion tegelijkertijd met levodopa of amantadine gebruiken.

Toediening van naltrexon/bupropion met remmers of induceerders van UGT 1A2 en 2B7 dient voorzichtig te geschieden omdat deze de blootstelling van naltrexon kunnen wijzigen.

Naltrexon/bupropion is niet onderzocht in samenhang met alfa-adrenerge blokkers of clonidine.

Omdat bupropion uitgebreid gemetaboliseerd wordt, is voorzichtigheid geadviseerd bij medetoediening van naltrexon/bupropion met geneesmiddelen waarvan bekend is dat zij metabolisme remmen (bijv. valproaat), omdat deze de klinische werkzaamheid en veiligheid kunnen beïnvloeden.

Naltrexon/bupropion dient bij voorkeur met voedsel te worden ingenomen, omdat bekend is dat de plasmaconcentraties van zowel naltrexon als bupropion verhoogd zijn bij voedsel en de veiligheids- en werkzaamheidsdata van klinische trials gebaseerd zijn op toediening samen met voedsel.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van naltrexon/bupropion bij zwangere vrouwen. De combinatie is niet getest in reproductietoxiciteitsstudies. Studies met naltrexon bij dieren toonden reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3); dierstudies met bupropion tonen geen helder bewijs voor reproductieschade. Het potentiële risico voor de mens is niet bekend.

Naltrexon/bupropion mag niet tijdens de zwangerschap en niet door vrouwen die momenteel zwanger trachten te raken worden gebruikt.

##### Borstvoeding

Naltrexon en bupropion en hun metabolieten worden uitgescheiden in de moedermelk.

Vanwege de beperkte informatie over de systemische blootstelling aan naltrexon en bupropion in zuigelingen/pasgeborenen die borstvoeding krijgen, kan een risico voor de pasgeborene of zuigeling niet worden uitgesloten. Naltrexon/bupropion mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

##### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over vruchtbaarheid met het gecombineerde gebruik van naltrexon en bupropion. Er zijn geen effecten op de vruchtbaarheid aangetoond in reproductietoxiciteitsstudies met bupropion. Naltrexon dat oraal werd toegediend aan ratten veroorzaakte een significante stijging van schijnzwangerschappen en een daling van zwangerschapsfrequentie bij ongeveer 30 maal de naltrexondosis die wordt toegediend met naltrexon/bupropion. De relevantie van deze observaties voor de vruchtbaarheid van de mens is niet bekend (zie rubriek 5.3).

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Naltrexon/bupropion heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bij het besturen van voertuigen en het bedienen van machines moet men er rekening mee houden dat soms duizeligheid kan optreden tijdens de behandeling (zie rubriek 4.8).

## 4.8 Bijwerkingen

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Naltrexon/bupropion werd geëvalueerd voor veiligheid in vijf dubbelblinde placebogecontroleerde studies onder 4754 patiënten met overgewicht of obesitas (3239 patiënten werden behandeld met naltrexon/bupropion en 1515 patiënten met placebo) gedurende een behandelingsperiode van 56 weken.

In klinische studies staakte 23,8% van de patiënten die naltrexon/bupropion kregen en 11,9% van de patiënten die placebo kregen de behandeling vanwege een bijwerking. De meest frequente bijwerkingen voor naltrexon/bupropion zijn nausea, obstipatie, braken, duizeligheid en droge mond. De meest frequente bijwerkingen die leidden tot staken van naltrexon/bupropion waren nausea, hoofdpijn, duizeligheid en braken.

### Tabel van bijwerkingen

#### *Bijwerkingen die gemeld zijn met de vaste dosiscombinatie*

Het veiligheidsprofiel van naltrexon/bupropion (NB) hieronder is gebaseerd op klinische studies die verricht zijn met de vaste dosiscombinatie (bijwerkingen met een incidentie van ten minste 0,1% en tweemaal die van placebo). De onderstaande lijst biedt eveneens informatie over de bijwerkingen van de individuele componenten naltrexon (N) en bupropion (B) zoals geïdentificeerd in de respectievelijke Samenvattingen van de Productkenmerken.

De frequenties van de bijwerkingen worden als volgt gerangschikt: Zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1:

Bijwerkingen gemeld bij patiënten die Naltrexon/Bupropion, Naltrexon en Bupropion ontvingen

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen (Geneesmiddel*)
Infecties en parasitaire aandoeningen:	Soms	Oraal herpes (N), Tinea pedis (N)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Vaak	Lymfocytentelling verlaagd (NB)
	Soms	Lymfadenopathie (N)
	Zelden	Idiopathische trombocytopenische purpura (N)
Immuunsysteemaandoeningen**	Vaak	Overgevoeligheidsreacties zoals urticaria (B)
	Soms	Urticaria (NB)
	Zeer zelden	Angio-oedeem (NB), Ernstigere overgevoeligheidsreacties waaronder angio-oedeem, dyspneu/bronchospasme en anafylactische shock. Artralgie, myalgie en koorts gepaard gaande met uitslag en andere symptomen die wijzen op uitgestelde overgevoeligheid zijn ook gemeld. Deze symptomen kunnen lijken op serumziekte. (B)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Verminderde eetlust (N)
	Soms	Dehydratie (NB), anorexia (B)
	Zelden	Bloedglucosestoornissen (B)
Psychische stoornissen	Zeer vaak	Angst (N), slapeloosheid (N, B)
	Vaak	Prikkelbaarheid (N), affectieve stoornissen (N), depressie (B), angst (B)

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen (Geneesmiddel*)
	Soms	Abnormale dromen (NB,N) <sup>a</sup> , nervositeit (NB,N) <sup>a</sup> , dissociatie (zich licht in het hoofd voelen) (NB), spanning (NB), agitatie (NB,N,B) <sup>a</sup> , stemmingswisselingen (NB), verwarde toestand (N), depressie (N), hallucinaties (N), paranoia (N), desoriëntatie (N), nachtmerries (N), libidostoornissen (N), verwardheid (B)
	Zelden	Prikkelbaarheid (B), suïcidale ideatie (N), suïcidepoging (N), vijandigheid (B), hallucinaties (B), depersonalisatie (B), abnormale dromen waaronder nachtmerries (B)
	Zeer zelden	Waandenkebeelden (B), paranoïde ideatie (B), rusteloosheid (B), agressie (B)
	Niet bekend	Suïcidale ideatie en suïcidaal gedrag (B) <sup>****</sup> , psychose (B), angst (NB), hallucinaties (NB), slapeloosheid (NB), prikkelbaarheid (NB)
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Hoofdpijn (N), rusteloosheid (N)
	Vaak	Duizeligheid (NB,N,B) <sup>a</sup> , tremor (NB,N,B) <sup>a</sup> , dysgeusie (NB), aandachtsstoornis (NB), lethargie (NB), concentratiestoornissen (B), hoofdpijn (B), smaakstoornissen (B)
	Soms	Intentietremor (NB), evenwichtsstoornis (NB), amnesie (NB), geestelijke stoornis (NB), presyncope (NB), somnolentie (N)
	Zelden	Dystonie (B), ataxie (B), Parkinsonisme (B), ongecoördineerdheid (B), geheugenstoornis (B), paresthesie (B), syncope (B), toevallen (B) <sup>***</sup>
	Niet bekend	Hoofdpijn (NB)
Oogaandoeningen	Vaak	Verhoogde traanproductie (N)
	Soms	Wazig zien (N), oogirritatie (N), oogzwelling (N), oogpijn of asthenopie (N), fotofobie (N), gezichtsstoornissen (B)
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Vaak	Tinnitus (NB,N,B) <sup>a</sup> , Vertigo (NB,N) <sup>a</sup>
	Soms	Bewegingsziekte (NB), oorpijn (N), oorklachten (N)
Hartaandoeningen	Vaak	Palpataties (NB,N,B) <sup>a</sup> , veranderingen in het elektrocardiogram (N)
	Soms	Tachycardie (NB,N,B) <sup>a</sup>
Bloedvataandoeningen	Vaak	Opvliegers (NB)
	Soms	Bloeddrukschommelingen (N), verhoogde bloeddruk (soms ernstig) (B), blozen (N,B)
	Zelden	Vasodilatatie (B), posturale hypotensie (B)
	Niet bekend	Hypertensie (NB)
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	Pijn op de borst (N)
	Soms	Neuscongestie (N), neusongemak (N), rinorroe (N), niezen (N), orofaryngeale pijn (N), verhoogde sputumproductie (N), sinusafwijking (N), dyspneu (N), dysfonie (N), hoesten (N), geeuwen (N)
Maagdarmsstelselaandoeningen	Zeer vaak	Buikpijn (N), nausea (NB,N) <sup>a</sup> , obstipatie (NB,N,B) <sup>a</sup> , braken (NB,N) <sup>a</sup>
	Vaak	Droge mond (NB,N,B) <sup>a</sup> , kiespijn (NB) <sup>b</sup> , bovenbuikpijn (NB), diarree (N), gastro-intestinale stoornissen waaronder nausea en braken (B), buikpijn (B)

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen (Geneesmiddel*)
	Soms	Pijn in de onderbuik (NB), eructatie (NB), zwelling van de lippen (NB), dentale cariës (NB) <sup>b</sup> , haematochezia (NB), hernia (NB), flatulentie (N), hemorrhoiden (N), zweer (N)
	Niet bekend	Ongemak in de buik (NB), dyspepsie (NB)
Lever- en galaandoeningen	Soms	Cholecystitis (NB), leverafwijking (N), bloeds bilirubine verhoogd (N), hepatitis (N), leverenzymen verhoogd (NB)
	Zelden	Geelzucht (B), hepatitis (B)
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Hyperhidrose (NB), pruritus (NB,N,B) <sup>a</sup> , alopecie (NB,N) <sup>a</sup> , uitslag (N,B), zweten (B)
	Soms	Acne (N), seborrhoea (N)
	Zelden	Erythema multiforme en syndroom van Stevens-Johnson (B), exacerbatie van psoriasis (B)
	Niet bekend	Uitslag (NB)
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Zeer vaak	Artralgie (N), myalgie (N)
	Soms	Intervertebrale discusprotrusie (NB), kaakpijn (NB), pijn in de lies (N)
	Zelden	Zenuwtrekking (B)
	Zeer zelden	Rabdomyolyse (N)
Nier- en urinewegaandoeningen	Soms	Dringende urinelozing (NB), pollakisurie (N), dysurie (N)
	Zelden	Frequent urineren en/of urineretentie (B)
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Vaak	Vertraagde ejaculatie (N)
	Soms	Onregelmatige menstruatie (NB), vaginale bloeding (NB), erectiele disfunctie (NB,N) <sup>a</sup> , vulvovaginale droogheid (NB)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Zich zenuwachtig voelen, (NB), verhoogde energie (N), koude rillingen (N), koorts (B), hyperhidrose (N)
	Soms	Zich abnormaal voelen (NB), asthenie (NB,N,B) <sup>a</sup> , dorst (NB,N) <sup>a</sup> , het warm hebben (NB,N) <sup>a</sup> , verhoogde eetlust (N), gewichtstoename (N), pyrexie (N), perifere koude (N), pijn (N), pijn op de borst (B)
	Niet bekend	Vermoeidheid (NB)
Onderzoeken	Soms	Verhoogde bloedcreatinine (NB), verlaagd hematocriet (NB)

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

\*\* Overgevoeligheid kan zich uiten in de vorm van huidreacties. Zie "Immuunsysteemaandoeningen" en "Huid- en onderhuidaandoeningen".

\*\*\* De incidentie van toevallen is ongeveer 0,1% (1/1.000). Het meest voorkomende type toeval is gegeneraliseerde tonisch-klonische toevallen, een insulttype dat kan leiden tot post-ictale verwardheid of geheugenstoornis (zie rubriek 4.4).

\*\*\*\* Gevallen van suïcidale ideatie en suïcidaal gedrag zijn gemeld gedurende bupropiontherapie (zie rubriek 4.4).

<sup>a</sup> Bijwerkingen werden in de NB frequentie categorie vermeld indien waargenomen bij NB en bij een of beide van de individuele componenten.

<sup>b</sup> Kiespijn en cariës -hoewel niet voldoende aan de criteria voor opname in deze tabel- worden genoemd op basis van de subset patiënten met een droge mond, waarbij een hogere incidentie van kiespijn en cariës werd waargenomen bij patiënten die behandeld werden met NB versus placebo.

#### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

*Toevallen:* De incidentie van toevallen bij naltrexon/bupropion in de loop van het klinische programma was 0,06% (2/3239 patiënten). Onder de groep van patiënten die behandeld werd met naltrexon/bupropion, werden beide gevallen van toevallen beschouwd als ernstig en leidden ze tot beëindiging van de behandeling (zie rubriek 4.4). Er waren geen gevallen van toevallen in de placebogroep.

*Gastro-intestinale bijwerkingen:* De grote meerderheid van patiënten die behandeld werden met naltrexon/bupropion die nausea ervaarden, rapporteerden dit binnen 4 weken na de start van de behandeling. Bijwerkingen verdwenen meestal vanzelf; de meeste bijwerkingen verdwenen binnen 4 weken en bijna alle bijwerkingen waren in Week 24 verdwenen. De meeste gevallen van obstipatie bij patiënten die behandeld werden met naltrexon/bupropion, werden ook gemeld tijdens de dosisesescalatiefase. De tijd tot verdwijnen van obstipatie was gelijk bij patiënten die behandeld werden met naltrexon/bupropion en patiënten die placebo ontvingen. Ongeveer de helft van de patiënten die behandeld werden met naltrexon/bupropion met als bijwerking braken rapporteerde deze bijwerking voor het eerst tijdens de dosisesescalatiefase. Tijd tot verdwijnen van braken was meestal kort (binnen een week) en bijna al het braken verdween binnen 4 weken. De incidentie van deze vaak voorkomende gastro-intestinale bijwerkingen bij naltrexon/bupropion versus placebo was als volgt: nausea (31,8% vs. 6,7%), obstipatie (18,1% vs. 7,2%) en braken (9,9% vs. 2,9%). De incidentie van hevige nausea, hevige obstipatie en hevige braken was laag, maar hoger bij patiënten die behandeld werden met naltrexon / bupropion dan bij patiënten die met placebo werden behandeld (hevige nausea: naltrexon/bupropion 1,9% placebo <0,1%; hevige obstipatie: naltrexon/bupropion 0,6%, placebo 0,1%; hevige braken: naltrexon/bupropion 0,7%, placebo 0,3%). Geen van de voorvallen van nausea, obstipatie of braken werd als ernstig beschouwd.

*Andere frequente bijwerkingen:* De meerderheid van de patiënten die behandeld werden met naltrexon/bupropion die duizeligheid, hoofdpijn, slaperigheid of droge mond rapporteerden, meldde deze bijwerkingen voor het eerst tijdens de dosisesescalatiefase. Droge mond kan gepaard gaan met kiespijn en dentale cariës; in de subset patiënten met droge mond werd een hogere incidentie van kiespijn en cariës waargenomen bij patiënten die behandeld werden met naltrexon/bupropion dan bij patiënten die met placebo werden behandeld. De incidentie van hevige hoofdpijn, hevige duizeligheid en hevige slaperigheid was laag, maar hoger bij patiënten die behandeld werden met naltrexon/bupropion dan bij patiënten die met placebo werden behandeld (hevige hoofdpijn: naltrexon/bupropion 1,1%, placebo 0,3%; hevige duizeligheid: naltrexon/bupropion 0,6%, placebo 0,2%; hevige slaperigheid: naltrexon/bupropion 0,4%, placebo <0,1%). De voorvallen van duizeligheid, droge mond, hoofdpijn of slaperigheid die gemeld werden door patiënten die met naltrexon/bupropion werden behandeld, werden geen van alle als ernstig beschouwd.

#### *Oudere patiënten*

Oudere patiënten kunnen gevoeliger zijn voor sommige van de aan het centraal zenuwstelsel gerelateerde bijwerkingen van naltrexon/bupropion (voornamelijk duizeligheid en tremor). Er bestaat een verhoogde incidentie van gastro-intestinale stoornissen in de hogere leeftijdscategorieën. Vaak voorkomende bijwerkingen waardoor staken van de behandeling nodig was, waren nausea, braken, duizeligheid en obstipatie.

#### *Diabetes type 2*

Patiënten met diabetes type 2 die behandeld werden met naltrexon/bupropion, toonden een hogere incidentie van gastro-intestinale bijwerkingen, voornamelijk nausea, braken en diarree, dan patiënten zonder diabetes. Patiënten met diabetes type 2 kunnen deze bijwerkingen sneller krijgen door gelijktijdige geneesmiddelen (bijv. metformine) of hebben een hogere kans op onderliggende gastro-intestinale stoornissen (gastroparese) die predisponeren voor gastro-intestinale symptomen.

#### *Nierfunctiestoornissen*

Bij patiënten met matige nierfunctiestoornissen was sprake van een hogere incidentie van gastro-intestinale en aan het centraal zenuwstelsel gerelateerde bijwerkingen, waardoor zij over het algemeen een lagere tolerantie hadden voor naltrexon/bupropion bij een totale dagelijkse dosis van 32 mg naltrexon/360 mg bupropion waarvan gedacht wordt dat het het gevolg is van hogere plasmaconcentraties van actieve metabolieten. De types tolerantiebijwerkingen waren dezelfde als de bijwerkingen die waargenomen werden bij patiënten met een normale nierfunctie (zie rubriek 4.2, 4.3, 5.2).

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationaal meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

## 4.9 Overdosering

### Ervaring met overdosering bij de mens

Er is geen klinische ervaring met overdosering bij het gecombineerde gebruik van bupropion en naltrexon. De maximale dagelijkse dosis van gecombineerd gebruik van bupropion en naltrexon toegediend in klinische trials bevatte 50 mg naltrexonhydrochloride en 400 mg bupropionhydrochloride. De ernstigste klinische implicaties van gecombineerd gebruik van bupropion en naltrexon houden waarschijnlijk verband met bupropion.

### *Bupropion*

Acute ingestie van doses van meer dan 10 maal de maximale therapeutische dosis bupropion (overeenkomend met ongeveer 8 maal de aanbevolen dagelijkse dosis naltrexon/bupropion) is gemeld. In ongeveer eenderde van deze overdosisgevallen werden toevallen gemeld. Andere ernstige reacties die gemeld werden met overdoses bupropion waren onder meer hallucinaties, bewustzijnsverlies, sinustachycardie en eeg-veranderingen zoals geleidingsstoornissen (waaronder verlengd QRS) of aritmieën. Koorts, spierstijfheid, rabdomyolyse, hypotensie, stupor, coma en respiratoir falen werden gemeld wanneer bupropion deel uitmaakte van een overdosering van meerdere geneesmiddelen.

Hoewel de meeste patiënten herstelden zonder blijvende gevolgen, zijn gevallen van overlijden gemeld door overdoses van alleen bupropion bij patiënten die grote hoeveelheden van het geneesmiddel haddeningeslikt.

### *Naltrexon*

Er bestaat beperkte ervaring met overdosering van naltrexon-monotherapie in de mens. In een studie ontvingen patiënten 800 mg naltrexonhydrochloride per dag (overeenkomend met 25 maal de aanbevolen dagelijkse dosis naltrexon/bupropion) gedurende een week waarbij geen bewijs voor toxiciteit werd gezien.

### Behandeling van overdosering

Er dient te worden gezorgd voor een vrije luchtweg, en adequate zuurstoftoevoer en ventilatie. Hartritme en vitale functies dienen zorgvuldig gecontroleerd te worden. EEG-bewaking wordt eveneens aanbevolen gedurende de eerste 48 uur na ingestie. Algemene ondersteunende en symptomatische maatregelen worden eveneens aanbevolen. Opwekken van braken wordt niet aanbevolen.

Geactiveerde kool dient te worden toegediend. Er bestaat geen ervaring met het gebruik van geforceerde diurese, dialyse, hemoperfusie of wisseltransfusie in de behandeling van gecombineerd gebruik van bupropion en naltrexon overdoses. Er is geen specifiek antidotum voor gecombineerd gebruik van bupropion en naltrexon bekend.

Vanwege het dosisgerelateerde risico van toevallen door bupropion, dient ziekenhuisopname na verdenking op overdosering met naltrexon/bupropion te worden overwogen. Op basis van studies bij dieren, wordt aanbevolen toevallen te behandelen met intraveneus benzodiazepine en andere ondersteunende maatregelen, waar nodig.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: A08AA Centraal werkende anti-obesitasproducten, ATC-code: A08AA62 bupropion en naltrexon.

### Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

De exacte neurochemische eetlustonderdrukkende effecten van naltrexon/bupropion zijn niet geheel inzichtelijk. Het geneesmiddel bestaat uit twee componenten: naltrexon, een mu-opiaatantagonist, en bupropion, een zwakke remmer van neuronaal dopamine en norepinefrine-heropname. Deze componenten hebben op twee belangrijke gebieden van de hersenen effect, meer specifiek de nuclei arcuati van de hypothalamus en het mesolimbische dopaminerge rewardsysteem.

In de nuclei arcuati van de hypothalamus stimuleert bupropion pro-opiomelanocortine (POMC)-neuronen die alfa-melanocyststimulerend hormoon afgeven ( $\alpha$ -MSH), dat op zijn beurt melanocortine 4-receptoren (MC4-R) bindt en stimuleert. Wanneer  $\alpha$ -MSH vrijgegeven wordt, geven POMC-neuronen tegelijkertijd  $\beta$ -endorfine af, een endogene agonist van de mu-opiaatreceptoren. Binding van  $\beta$ -endorfine aan mu-opiaatreceptoren op POMC-neuronen medieert een negatieve feedbacklus op POMC-neuronen, met een daling van de vrijgifte van  $\alpha$ -MSH tot gevolg. Blokkeren van deze remmende feedbacklus met naltrexon lijkt een krachtigere en langere activering van POMC mogelijk te maken, waarbij de effecten van bupropion op de energiebalans worden versterkt. Preklinische data suggereren dat naltrexon en bupropion grotere dan additieve effecten in deze regio hebben om voedselinname te verlagen wanneer zij samen worden toegediend.

### Klinische werkzaamheid en veiligheid

De effecten van naltrexon/bupropion op gewichtsverlies, gewichtsbeheersing, tailleomvang, lichaamssamenstelling, obesitas-gerelateerde markers voor cardiovasculaire en metabole parameters en door de patiënt gerapporteerde beoordelingen werden onderzocht in dubbelblinde, placebogecontroleerde obesitas 2- en Fase 3-obesitastrials (BMI-bereik van 27-45 kg/m<sup>2</sup>) met een studieduur van 16 tot 56 weken, gerandomiseerd naar naltrexonhydrochloride (16 tot 50 mg/dag) en/of bupropionhydrochloride (300 tot 400 mg/dag) of placebo.

#### *Effecten op gewichtsverlies en gewichtsbeheersing*

Vier multicenter, dubbelblinde, placebogecontroleerde Fase 3-obesitasstudies (NB-301, NB-302, NB-303 en NB-304) werden uitgevoerd ter evaluatie van het effect van naltrexon/bupropion in combinatie met leefstijlveranderingen onder 4536 patiënten die gerandomiseerd werden naar naltrexon/bupropion of placebo. De behandeling startte met een dosisescalatieperiode. Drie van deze studies (NB-301, NB-302 and NB-304) stelde het primaire eindpunt na 56 weken en 1 studie (NB-303) had het primaire eindpunt in week 28, maar werd tot 56 weken voortgezet. Studies NB-301, NB-303 en NB-304 omvatten periodieke instructies door de studiecentra over caloriebeperking en meer lichaamsbeweging, terwijl NB-302 een intensief gedragsmodificerend programma kende bestaande uit 28 groepssessies gedurende 56 weken, alsmede een streng dieet en oefenprogramma. NB-304 evalueerde patiënten met diabetes type 2 die het glykemische doel van HbA1c <7% (53 mmol/mol) niet bereikten met orale anti-diabetica of met alleen een dieet en oefenprogramma. NB-303 omvatte een herrandomisatie op geblindeerde wijze en de toevoeging van een hogere dosis naltrexon (naltrexonhydrochloride 48 mg/bupropionhydrochloride 360 mg) in week 28 aan de helft van het cohort patiënten in de actieve behandelingsarm die niet adequaat op de behandeling reageerden, en als zodanig werd het primaire eindpunt waarbij gewichtsverandering met 32 mg naltrexonhydrochloride /360 mg bupropionhydrochloride vs. placebo geëvalueerd in week 28.

Van de totale populatie van 4536 patiënten in de naltrexon/bupropion Fase 3-studies, had 25% hypertensie, 33% nuchtere glucosespiegels  $\geq 100$  mg/dl (5,6 mmol/l) op baseline, 54% dislipidemie bij studieaanvang en 11% diabetes type 2.

In de gecombineerde Fase 3-studies was de gemiddelde leeftijd 46 jaar, was 83% vrouw en 77% blank, 18% negroïde en 5% van een ander ras. Bij baseline was de gemiddeld BMI 36 kg/m<sup>2</sup> en de gemiddelde tailleomvang 110 cm. De twee coprimaire eindpunten waren het percentage verandering in lichaamsgewicht t.o.v. baseline en de proportie patiënten die  $\geq 5\%$  totaal verlaagd lichaamsgewicht bereikten. Samengevatte data voor gemiddelde verandering in lichaamsgewicht weerspiegelen de Intent-to-Treat- (ITT)-populatie, gedefinieerd als gerandomiseerde patiënten met een baseline lichaamsgewichtsmeting en ten minste één post-baseline gewichtsmeting tijdens de gedefinieerde behandelingsfase, door middel van een last observation carried forward (LOCF)-analyse, alsmede een

completers-analyse. Samenvattingen van de proportie patiënten die  $\geq 5\%$  of  $\geq 10\%$  daling van lichaamsgewicht bereikten, maken gebruik van een baseline observation carried forward (BOCF)-analyse van alle gerandomiseerde patiënten. Totale therapietrouw was gelijk tussen de trials en gelijk tussen de behandelgroepen. Behandelingstrouwpercentages voor de geïntegreerde Fase 3-studies waren: 67% NB vs. 74% placebo na 16 weken, 63% NB vs. 65% placebo na 26 weken, 55% NB vs. 55% placebo na 52 weken.

Zoals in Tabel 2 wordt getoond hadden de studiedeelnemers in de NB-301-studie een gemiddeld percentage verlies van lichaamsgewicht van  $-5,4\%$  terwijl zij naltrexon/bupropion ontvingen, vergeleken met  $-1,3\%$  bij met placebo behandelde deelnemers. Gewichtsverlies van ten minste 5% baseline lichaamsgewicht werd vaker waargenomen bij personen die met naltrexon/bupropion (31%) werden behandeld dan bij patiënten die met placebo (12%) behandeld werden (Tabel 3). Meer uitgesproken gewichtsverlies werd waargenomen in de cohort van deelnemers die 56 weken behandeling voltooiden met naltrexon/bupropion ( $-8,1\%$ ) ten opzichte van placebo ( $-1,8\%$ ). Vergelijkbare resultaten werden gezien in de NB-303-studie, die van vergelijkbare opzet was, met significant gewichtsverlies bij de met naltrexon/bupropion behandelde patiënten ten opzichte van met placebo behandelde deelnemers op het primaire eindpunt in Week 28 en aanhoudend tot 56 weken vanaf baseline (Tabel 3).

Naltrexon/bupropion werd tevens geëvalueerd in combinatie met intensieve gedragsmodificerende counseling in de NB302-studie. Overeenkomstig was er een groter gemiddeld gewichtsverlies ten opzichte van baseline voor naltrexon/bupropionbehandeling ( $-8,1\%$ ) ten opzichte van studie NB-301 ( $-5,4\%$ ) in Week 56 en voor placebo ( $-4,9\%$ ) ten opzichte van studie NB-301 ( $-1,3\%$ ).

De behandelingseffecten die waargenomen werden in patiënten met obesitas of overgewicht met diabetes mellitus type 2 (Studie NB-304) waren wat minder uitgesproken dan die in de andere Fase 3-studies. Naltrexon/bupropionbehandeling ( $-3,7\%$ ) was significant ( $p < 0,001$ ) meer effectief dan placebobehandeling ( $-1,7\%$ ) in deze populatie.



Tabel 2:

Gemiddeld gewichtsverlies (% verandering) ten opzichte van Baseline tot Week 56 in de Naltrexon/bupropion (NB) Fase 3-studies NB-301, NB-302 en NB-304 en ten opzichte van Baseline tot Week 28 in Fase 3-studie NB-303

	Data na 56 weken						Data na 28 weken	
	NB-301		NB-302		NB-304		NB-303	
	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO
<b>Intent-to-treat analyseset<sup>+</sup></b>								
N	538	536	565	196	321	166	943	474
Baseline (kg)	99,8	99,5	100,3	101,8	104,2	105,3	100,4	99,4
LS gemiddelde (95% CI) % verandering ten opzichte van Baseline	-5,4* (-6,0, -4,8)	-1,3 (-1,9, -0,7)	-8,1* (-8,8, -7,4)	-4,9 (-6,1, -3,7)	-3,7* (-4,3, -3,1)	-1,7 (-2,5, -0,9)	-5,7* (-6,1, -5,3)	-1,9 (-2,4, -1,4)
<b>Completers-analyseset<sup>++</sup></b>								
N	296	290	301	106	175	100	619	319
Baseline (kg)	99,8	99,2	101,2	100,4	107,0	105,1	101,2	99,0
LS gemiddelde (95% CI) % verandering ten opzichte van Baseline	-8,1 (-9,0, -7,2)	-1,8 (-2,7, -0,9)	-11,5 (-12,6, -10,4)	-7,3 (-9,0, -5,6)	-5,9 (-6,8, -5,0)	-2,2 (-3,4, -1,0)	-7,8 (-8,3, -7,3)	-2,4 (-3,0, -1,8)

CI, Confidence Interval (betrouwbaarheidsinterval); LS, Least Squares (kleinste kwadraten)

95% confidence intervals berekend als LS gemiddeld  $\pm 1,96 \times$  Standard Error.

+ Gerandomiseerde patiënten met een baseline lichaamsgewichtsmeting en ten minste één post-baseline lichaamsgewichtsmeting tijdens de gedefinieerde behandelingsfase. Resultaten gebaseerd op last observation carried forward (LOCF).

++ Patiënten met een baseline en een post-baseline lichaamsgewichtsmeting en 56 weken (Studies NB-301, NB-302 en NB-304) of 28 weken (NB-303) behandeling voltooid.

\* Verschil ten opzichte van placebo,  $p < 0,001$

Studies NB-301, NB-302 en NB-303 werden uitgevoerd bij patiënten die obees waren, overgewicht hadden of obees waren met comorbiditeiten. Studie NB-302 had een intensiever gedragsmodificerend programma, terwijl het primaire eindpunt van Studie NB-303 in Week 28 was om her-randomisatie naar andere doses in het laatste deel van de studie mogelijk te maken. Studie NB-304 werd uitgevoerd met patiënten met overgewicht en diabetes type 2.

De percentages patiënten met  $\geq 5\%$  of  $\geq 10\%$  verlies van lichaamsgewicht ten opzichte van baseline waren hoger met naltrexon/bupropion dan met placebo in alle vier Fase 3-obesitastrials (Tabel 3).

Tabel 3:

Percentage (%) van patiënten met  $\geq 5\%$  en  $\geq 10\%$  verlies van lichaamsgewicht vanaf baseline tot week 56 in Fase 3 Studies NB-301, NB-302 en NB-304 en vanaf Baseline tot Week 28 in Fase 3 studie NB 303

	Data na 56 weken						Data na 28 weken	
	NB-301		NB-302		NB-304		NB-303	
	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO
<b>Gerandomiseerde populaties<sup>+</sup></b>								
N	583	581	591	202	335	170	1001	495
$\geq 5\%$ gewichts-verlies	31*	12	46**	34	28*	14	42*	14
$\geq 10\%$ gewichts-verlies	17*	5	30*	17	13**	5	22**	6
<b>Completers<sup>++</sup></b>								
N	296	290	301	106	175	100	619	319
$\geq 5\%$ gewichts-verlies	62	23	80	60	53	24	69	22
$\geq 10\%$ gewichts-verlies	34	11	55	30	26	8	36	9

<sup>+</sup> Met baseline observation carried forward (BOCF)

<sup>++</sup> Patiënten met een baseline en een postbaseline lichaamsgewichtmeting en 56 weken (Studies NB-301, NB-302 en NB-304) of 28 weken (NB-303) behandeling voltooid.

\* Verschil ten opzichte van placebo,  $p < 0,001$

\*\* Verschil ten opzichte van placebo,  $p < 0,001$

Studies NB-301, NB-302 en NB-303 werden uitgevoerd bij patiënten die obees waren, overgewicht hadden of obees waren met comorbiditeiten. Studie NB-302 had een intensiever gedragsmodificerend programma, terwijl het primaire eindpunt van Studie NB-303 in Week 28 was om herrandomisatie naar andere doses in het laatste deel van de studie mogelijk te maken. Studie NB-304 werd uitgevoerd met patiënten met overgewicht en diabetes type 2.

Van de patiënten met geobserveerde data in Week 16 in de vier klinische Fase 3-trials, had 50,8% van hen die gerandomiseerd waren naar naltrexon/bupropion  $\geq 5\%$  van hun baseline lichaamsgewicht verloren, ten opzichte van 19,3% met placebo behandelde patiënten (Week 16 Responders). Na 1 jaar was het gemiddelde gewichtsverlies (met LOCF-methodologie) onder deze Week 16 responders die naltrexon/bupropion ontvingen 11,3%, waarbij 55%  $\geq 10\%$  lichaamsgewicht had verloren. Daarnaast hadden Week 16 responders die naltrexon/bupropion kregen, een hoge retentiewaarde met 87% die een jaar behandeling voltooiden. De drempel van  $\geq 5\%$  gewichtsverlies in Week 16 had 86,4% positieve voorspellende waarde en 84,8% negatieve voorspellende waarde voor het vaststellen of een patiënt die behandeld werd met naltrexon/bupropion ten minste 5% gewichtsverlies zou bereiken in Week 56. Patiënten die niet voldeden aan het early response criterium hadden geen hogere tolerantie- of veiligheidskwesaties ten opzichte van patiënten die een gunstige early response toonden.

#### *Effecten op cardiovasculaire en metabole parameters*

Er werden verbeteringen gezien voor tailleomvang (inclusief patiënten met diabetes type 2), triglyceriden, HDL-C en de LDL-C/HDL-C-ratio voor patiënten die behandeld werden met naltrexon/bupropion vs. placebo in alle Fase 3-studies (Tabel 4). Verbeteringen in triglyceriden, HDL-C en LDL-C/HDL-C-ratio werden gezien bij met naltrexon/bupropion behandelde patiënten met de diagnose dislipidemie op baseline, ongeacht dislipidemiebehandeling. Veranderingen in gemiddelde bloeddruk worden in rubriek 4 beschreven. Daarnaast waren er bij patiënten die geen diabetes type 2 hadden dalingen van nuchtere insuline en HOMA-IR, een maat voor insulineresistentie, bij met naltrexon/bupropion behandelde patiënten.

#### *Effecten op glykemische regulatie in obese patiënten met diabetes type 2*

Na 56 weken behandeling van patiënten met diabetes type 2 (NB-304), vertoonde naltrexon/bupropion betere glykemische controleparameters dan placebo (Tabel 4). Er werd een grotere HbA1C-verbetering gezien dan bij placebo bij de eerste postbaselinemeting (Week 16,  $p < 0,001$ ). De gemiddelde HbA1c-wijziging ten opzichte van baseline in week 56 was -0,63% voor patiënten die

behandeld werden met naltrexon/bupropion vergeleken met -0,14% (p<0,001) bij patiënten met placebo. Bij patiënten met baseline HbA1c>8% (64 mmol/mol), waren de HbA1c-veranderingen op het eindpunt respectievelijk -1,1% en -0,5% voor naltrexon/bupropion en placebo. Verbeteringen werden gezien voor nuchtere glucose, nuchtere insuline, HOMA-IR en percentage patiënten die nooddiaabetesmedicatie nodig hadden voor patiënten die behandeld werden met naltrexon/bupropion versus placebo.

Tabel 4:

Verandering in cardiovasculaire en metabole parameters ten opzichte van Baseline tot Week 56 in Fase 3-Studies NB-301, NB-302 en NB-304 en ten opzichte van Baseline tot Week 28 in Fase 3-Studie NB 303

	Data na 56 weken						Data na 28 weken	
	NB-301		NB-302		NB-304		NB-303	
	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO
<b>Full analysis Set<sup>†</sup></b>								
N	471	511	482	193	265	159	825	456
Tailleomvang, cm	-6,2*	-2,5	-10,0*	-6,8	-5,0*	-2,9	-6,2*	-2,7
Triglyceriden, % verandering	-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
LDLC/HDL-C-ratio	-0,21*	-0,05	-0,05*	0,12	-0,15*	0,04	-0,15*	0,07
HbA1c, %	Niet van toepassing				-0,6*	-0,1	Niet van toepassing	
Nuchtere glucose, mg/dl	-3,2*	-1,3	-2,4	-1,1	-11,9	-4,0	-2,1	-1,7
Nuchtere insuline, % verandering	-17,1*	-4,6	-28,0*	-15,5	-13,5	-10,4	-14,1*	-0,5
HOMA-IR, % verandering	-20,2*	-5,9	-29,9*	-16,6	-20,6	-14,7	-16,4*	-4,2

+ Op basis van LOCF met de laatste on-drug observatie carried forward.

\* P-waarde <0,05 (nominale waarden) vergeleken met placebogroep.

Studies NB-301, NB-302 en NB-303 werden uitgevoerd bij patiënten die obees waren, overgewicht hadden of obees waren met comorbiditeiten. Studie NB-302 had een intensiever gedragsmodificerend programma, terwijl het primaire eindpunt van Studie NB-303 in Week 28 was om herrandomisatie naar andere doses in het laatste deel van de studie mogelijk te maken. Studie NB-304 werd uitgevoerd met patiënten met overgewicht en diabetes type 2.

#### *Effect op lichaamssamenstelling*

In een subset van patiënten werd de lichaamssamenstelling gemeten door middel van dual energy röntgen absorptiometrie (DEXA) (naltrexon/bupropion = 79 patiënten en placebo = 45 patiënten) en multislice CT (naltrexon/bupropion=34 patiënten en placebo = 24 patiënten). Het DEXA-onderzoek toonde dat behandeling met naltrexon/bupropion gepaard ging met grotere afnames vanaf baseline in totaal lichaamsvet en viscerale adipeus weefsel dan placebo. Zoals verwacht hadden met naltrexon/bupropion behandelde patiënten een grotere gemiddelde toename vanaf baseline dan met placebo behandelde patiënten in percentage total body lean mass. Deze resultaten lijken erop te wijzen dat het merendeel van het totale gewichtsverlies toe te schrijven was aan een afname van adipeus weefsel, waaronder visceraal vet.

#### Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Mysimba in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met obesitas (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik). Naltrexon/bupropion dient niet gebruikt te worden bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De resultaten van een studie naar relatieve biologische beschikbaarheid van enkelvoudige doses bij gezonde proefpersonen toonden na dosiscorrectie op basis van de gemiddelde AUC<sub>0-∞</sub>-ratio en 90% betrouwbaarheidsintervallen dat naltrexon/bupropiontabletten biologisch equivalent zijn aan naltrexon directe afgifte of bupropion verlengde afgifte, toegediend als enkelvoudige middelen.

### *Absorptie:*

Na enkelvoudige orale toediening van naltrexon/bupropiontabletten aan gezonde proefpersonen, traden piekconcentraties van naltrexon en bupropion ongeveer respectievelijk 2 en 3 uur na toediening van naltrexon/bupropion op. Er was geen verschil in de biologische beschikbaarheid, gemeten door middel van AUC, van naltrexon of bupropion bij toediening in combinatie in vergelijking met toediening van elk afzonderlijk. Vanwege de verlengde afgifte van naltrexon uit naltrexon/bupropion, was de C<sub>max</sub> voor naltrexon echter duidelijk lager in vergelijking met de 50 mg naltrexonhydrochloride met directe afgifte alleen (ongeveer 2 maal zo laag na dosiscorrectie). De C<sub>max</sub> van bupropion uit naltrexon/bupropion (180 mg bupropionhydrochloride) was equivalent aan de C<sub>max</sub> van bupropion met verlengde afgifte (150 mg bupropionhydrochloride), erop duidend dat de bupropion-C<sub>max</sub> bereikt met naltrexon/bupropion (360 mg bupropionhydrochloride /dag) vergelijkbaar is met die welke bereikt wordt met in de handel verkrijgbare bupropion met verlengde afgifte (300 mg bupropionhydrochloride/dag) alleen toegediend.

Naltrexon en bupropion worden goed geabsorbeerd uit het maag-darmkanaal (>90% geabsorbeerd), maar naltrexon heeft een significant first pass-effect waardoor de systemische biologische beschikbaarheid wordt beperkt, met slechts 5-6% die de systemische circulatie intact bereikt.

### *Effect van voedsel:*

Wanneer naltrexon/bupropion gegeven werd met een vetrijke maaltijd stegen de AUC en C<sub>max</sub> voor naltrexon respectievelijk met een factor van 2,1 en 3,7 en stegen de AUC en C<sub>max</sub> voor bupropion respectievelijk met een factor 1,4 en 1,8. In steady state, had het voedsel effect stijgingen van AUC en C<sub>max</sub> tot gevolg van respectievelijk factor 1,7 en 1,9 voor naltrexon en met een factor 1,1 en 1,3 voor bupropion. Klinische ervaring omvatte variabele prandiale omstandigheden en ondersteunt het gebruik van naltrexon/bupropion met voedselinname.

### *Distributie:*

Het gemiddelde volume van distributie bij steady state van oraal naltrexon en bupropion toegediend als naltrexon/bupropion, V<sub>ss</sub>/F, was respectievelijk 5697 en 880 liter. Plasma-eiwitbinding is niet uitgebreid voor naltrexon (21%) of bupropion (84%), wat wijst op een lage potentie voor geneesmiddeleninteracties door verplaatsing.

### *Biotransformatie en eliminatie:*

Na enkelvoudige orale toediening van naltrexon/bupropiontabletten aan gezonde proefpersonen, was de gemiddelde T<sub>1/2</sub>-eliminatiehalfwaardetijd ongeveer 5 uur voor naltrexon en 21 uur voor bupropion.

### *Naltrexon*

De belangrijkste metabooliet van naltrexon is 6- $\beta$ -naltrexol. Hoewel minder potent dan naltrexon, wordt 6- $\beta$ -naltrexol langzamer geëlimineerd en circuleert het derhalve in veel hogere concentraties dan naltrexon. Naltrexon en 6- $\beta$ -naltrexol worden niet gemetaboliseerd door cytochroom P450-enzymen en *in vitro*-studies tonen geen potentieel voor remming of inductie van belangrijke isozymen. Naltrexon wordt primair gemetaboliseerd naar 6- $\beta$ -naltrexol door de dihydrodioldehydrogenases (DD1, DD2 en DD4). Andere belangrijke metabole routes zijn de vorming van de metaboolieten 2-hydroxy-3-O-methylnaltrexon en 2-hydroxy-3-O-methyl-6- $\beta$ -naltrexol, waarvan verondersteld wordt dat zij gemedieerd worden door catechol-O-methyltransferasen (COMT), en glucuronidatie, die waarschijnlijk wordt gemedieerd door UGT1A1 en UGT2B7.

Naltrexon en zijn metaboolieten worden primair uitgescheiden door de nieren (37 tot 60% van de dosis). De afgeleide waarde voor renale excretie van naltrexon na orale toediening, gecorrigeerd voor

plasma-eiwitbinding, is 89 ml/min. Het verantwoordelijke enzym voor de belangrijkste eliminatiepathway is onbekend. Fecale excretie is een kleinere eliminatiepathway.

### Bupropion

Bupropion wordt uitgebreid gemetaboliseerd met drie actieve metabolieten: hydroxybupropion, threohydrobupropion en erythrohydrobupropion. De metabolieten hebben een langere eliminatiehalfwaardetijd dan bupropion en accumuleren in hogere mate. *In vitro*-bevindingen suggereren dat CYP2B6 het voornaamste isozym is in de vorming van hydroxybupropion, terwijl CYP1A2, 2A6, 2C9, 3A4 en 2E1 minder betrokken zijn. Van de vorming van threohydrobupropion wordt daarentegen in de literatuur vermeld dat het wordt gemedieerd door 11- $\beta$ -hydroxysteroïdedehydrogenase 1. De metabole pathway dat verantwoordelijk is voor de vorming van erythrohydrobupropion is onbekend.

Bupropion en zijn metabolieten remmen CYP2D6. Plasma-eiwitbinding van hydroxybupropion is gelijk aan die van bupropion (84%) terwijl de andere twee metabolieten ongeveer voor de helft binden.

Na orale toediening van 200 mg  $^{14}\text{C}$ -bupropionhydrochloride bij mensen, werd respectievelijk 87% en 10% van de radioactieve dosis teruggevonden in de urine en feces. De fractie van de onveranderd uitgescheiden orale dosis bupropion was 0,5%, een bevinding die consistent was met het uitgebreide metabolisme van bupropion.

### Accumulatie:

Na tweemaaldaagse toediening van naltrexon/bupropion, accumuleert naltrexon niet terwijl 6- $\beta$ -naltrexol na in de loop van de tijd accumuleert. Op basis van zijn halfwaardetijd wordt geschat dat 6- $\beta$ -naltrexol steady-stateconcentraties bereikt na ongeveer 3 dagen. Metabolieten van bupropion (en in mindere mate niet-gemetaboliseerd bupropion) accumuleren en bereiken na ongeveer één week steady-stateconcentraties. Er is geen studie verricht waarbij de AUC of  $C_{\text{max}}$  van naltrexon/bupropiontabletten met verlengde afgifte vergeleken werd met meervoudig toegediend (d.w.z. onder steady-state-omstandigheden) bupropion PR of naltrexon IR toegediend als aparte middelen.

### Bijzondere populaties

*Geslacht en ras:* Gepoolde analyse van naltrexon/bupropiondata toonde geen betekenisvolle geslacht- of rasgerelateerde verschillen in de farmacokinetische parameters van bupropion of naltrexon. Alleen blanke en zwarte patiënten werden echter in significante mate onderzocht. Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk op basis van geslacht of ras.

*Ouderen:* De farmacokinetiek van naltrexon/bupropion is niet geëvalueerd bij ouderen. Omdat de metabole producten van naltrexon en bupropion uitgescheiden worden in de urine en oudere patiënten een grotere kans hebben op verminderde nierfunctie, dient de dosis zorgvuldig te worden geselecteerd, en kan het zinnig zijn de nierfunctie te controleren. Naltrexon/bupropion wordt niet aanbevolen bij patiënten ouder dan 75 jaar.

*Rokers:* Gepoolde analyse van naltrexon/bupropiondata toonde geen betekenisvolle verschillen in de plasmaconcentratie van bupropion of naltrexon tussen rokers en niet-rokers. De effecten van het roken van sigaretten op de farmacokinetiek van bupropion werd onderzocht onder 34 gezonde mannelijke en vrouwelijke vrijwilligers; 17 van hen waren chronische sigaretrokers en 17 waren niet-rokers. Na orale toediening van een enkelvoudige 150 mg dosis van bupropionhydrochloride was er geen statistisch significant verschil in de  $C_{\text{max}}$ , halfwaardetijd,  $T_{\text{max}}$ , AUC of klaring van bupropion of zijn actieve metabolieten tussen rokers en niet-rokers.

*Leverfunctiestoornis:* Farmacokinetische gegevens zijn niet beschikbaar over naltrexon/bupropion voor patiënten met leverfunctiestoornis. Op basis van informatie uit publicaties en de bestaande productdocumentatie voor de individuele bestanddelen is systemische blootstelling significant hoger voor bupropion en metabolieten (twee tot drie maal), en naltrexon en metabolieten (tot 10-maal zo hoog) bij patiënten met cirrose die matige tot ernstige leverfunctiestoornis hebben.

Naltrexon/bupropion is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen, en wordt niet aanbevolen bij patiënten met lichte tot matige leverfunctiestoornissen.

*Nierfunctiestoornissen:* Er is een farmacokinetische studie met een enkele dosis verricht met naltrexon/bupropion bij patiënten met lichte, matige en ernstige nierfunctiestoornissen, vergeleken met proefpersonen met normale nierfunctie. De resultaten van deze studie toonden aan dat het gebied onder de curve voor naltrexon en metabolieten in het plasma en voor bupropion en metabolieten in het plasma minder dan tweevoudig was verhoogd bij patiënten met matige en ernstige nierfunctiestoornissen, en kleinere verhogingen werden waargenomen bij patiënten met een lichte nierfunctiestoornis. Op basis van deze resultaten worden er geen dosisaanpassingen aanbevolen voor patiënten met een lichte nierfunctiestoornis. Bij patiënten met matige of ernstige nierfunctiestoornis dient de maximaal aanbevolen dagelijkse dosis naltrexon/bupropion te worden verlaagd (zie rubriek 4.2). Naltrexon/bupropion is gecontra-indiceerd voor patiënten met eindstadium nierfalen (zie rubriek 4.3).

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De effecten van de combinatie bupropion en naltrexon zijn niet onderzocht bij dieren.

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel. Effecten in niet-klinische studies werden uitsluitend waargenomen bij blootstellingen die als voldoende hoger dan de maximale blootstelling bij mensen worden beschouwd, zodat deze niet relevant zijn voor klinische doeleinden. Er is echter enig bewijs voor hepatotoxiciteit bij een stijgende dosis, omdat reversibele stijgingen van leverenzymen gevonden zijn bij de mens bij therapeutische en hogere doseringen (zie rubriek 4.4 en 4.8). Leververanderingen zijn gezien in dierstudies met bupropion maar deze weerspiegelen de werking van een leverenzyminduceerder. In aanbevolen doses bij de mens induceert bupropion zijn eigen metabolisme niet. Dit wijst erop dat de hepatische bevindingen in laboratoriumdieren slechts een beperkte relevantie hebben voor de evaluatie en risicobepaling van bupropion.

#### Reproductietoxiciteit:

Naltrexon (100 mg/kg/dag, ongeveer 30 maal de dosis van naltrexon in naltrexon/bupropion op basis van mg/m<sup>2</sup>) veroorzaakte een significante stijging van pseudozwangerschappen bij de rat. Er trad tevens een daling van de zwangerschapsfrequentie bij gedekte vrouwtjesratten op. Er was geen effect op de mannelijke vruchtbaarheid op dit dosisniveau. De relevantie van deze observaties voor de vruchtbaarheid van de mens is niet bekend.

Naltrexon toonde een embryocidaal effect in ratten die een dosis van 100 mg/kg/dag naltrexon kregen (30 maal de naltrexon/bupropiondosis) voor en tijdens gestatie en bij konijnen die behandeld werden met 60 mg/kg/dag naltrexon (36 maal de naltrexon/bupropiondosis) gedurende de periode van organogenese.

Een fertiliteitsstudie van bupropion bij ratten met doses tot 300 mg/kg/dag, of 8 maal de bupropiondosis in het naltrexon/bupropionpreparaat, toonde geen bewijs voor verminderde vruchtbaarheid.

#### Genotoxiciteit:

Naltrexon was negatief in de volgende *in vitro*-genotoxiciteitsstudies: *Bacterial reverse mutation assay (Ames-test)*, *de heritable translocation assay*, *CHO cell sister chromatid exchange assay* en de *mouse lymphoma gene mutation assay*. Naltrexon was eveneens negatief in een *in vivo mouse micronucleus assay*. Naltrexon testte echter positief in de volgende assays: *Drosophila recessive lethal frequency assay*, *non-specific DNA damage in repair tests with E. coli and WI-38 cells*, en urinealyse voor gemethyleerde histidine-residuen. De klinische relevantie van deze bevindingen is onbekend.

Genotoxiciteitsdata wijzen erop dat bupropion een zwak bacterieel mutageen is, maar geen zoogdiermutageen, en daarom geen genotoxische stof voor mensen is. Muis- en ratstudies bevestigen de afwezigheid van carcinogeniteit in deze species.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Tabletkern:

Cysteïnehydrochloride  
Microkristallijne cellulose  
Hydroxypropylcellulose  
Magnesiumstearaat  
Lactose-anhydraat  
Lactosemonohydraat  
Crospovidon Type A  
Indigokarmijn-aluminiumlak (E132)  
Hypromellose  
Dinatriumedetaat  
Colloïdaal siliciumdioxide

#### Filmomhulling:

Polyvinylalcohol  
Titaniumdioxide (E171)  
Macrogol 3350  
Talk  
Indigokarmijn-aluminiumlak (E132)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

30 maanden

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 30°C.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

PVC/PCTFE/PVC-aluminium blisterverpakkingen.  
Verpakkingsgrootte: 28, 112 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Geen bijzondere vereisten.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN EN FABRIKANT**

Orexigen Therapeutics Ireland Limited

2nd Floor  
Palmerston House, Fenian Street  
Dublin 2  
Ierland

**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/14/988/001-002

**9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING//VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26 maart 2015

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).



## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

## **A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

### Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

### **• Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)**

De vergunninghouder dient het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na de toekenning van de vergunning in.

Vervolgens dient de vergunninghouder voor dit geneesmiddel periodieke veiligheidsverslagen in, overeenkomstig de vereisten zoals uiteengezet in de lijst van uniale referentiedata en indieningsfrequenties voor periodieke veiligheidsverslagen (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107 quater, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG. Deze lijst is gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

### **• Risk Management Plan (RMP - risicobeheerplan)**

De vergunninghouder voert de noodzakelijke onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-updates.

Een RMP-update wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Mocht het tijdstip van indiening van een periodiek veiligheidsverslag en indiening van de RMP-update samenvallen, dan kunnen beide gelijktijdig worden ingediend.

### **• Extra risicobeperkende maatregelen**

De vergunninghouder dient ervoor te zorgen ervoor dat in elke lidstaat waar Mysimba in de handel wordt gebracht, alle zorgprofessionals van wie verwacht wordt dat zij Mysimba gaan voorschrijven een voorschrijfgids krijgen. Voorafgaand aan de lancering van Mysimba in elke lidstaat dient de houder van de vergunning voor het in de handel brengen overeenstemming

hebben bereikt met de nationale competente autoriteit over de inhoud en het format van de voorschrijfgids.

De voorschrijfgids dient de volgende belangrijkste elementen te bevatten:

- een herinnering van de indicatie en de noodzaak de behandeling te staken indien er zorgen bestaan over de veiligheid en tolerantie van voortgezette behandeling, of indien de patiënt na 16 weken minder dan 5% van hun aanvangsgewicht hebben verloren;
- een herinnering van de contra-indicaties, waarschuwingen en voorzorgen alsmede de patiëntkenmerken die de patiënt een hoger risico geven op bijwerkingen van Mysimba, om te helpen bij de juiste selectie van de patiënten.

- **Verplichting tot het nemen van maatregelen na toekenning van de handelsvergunning**

De vergunninghouder neemt onderstaande maatregelen, binnen het gestelde tijdschema:

<b>Beschrijving</b>	<b>Uiterste datum</b>
<i>Veiligheidsstudie na toekenning van de handelsvergunning:</i>  De vergunninghouder verricht een multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase 4-studie ter beoordeling van het effect van naltrexon met verlengde afgifte/bupropion met verlengde afgifte op het optreden van belangrijke cardiovasculaire events bij proefpersonen met obesitas en overgewicht en dient de resultaten hiervan in. De studie dient regelmatig te worden gecontroleerd door een Data Monitoring Committee (DMC). Het studieprotocol, met daarin de belangrijkste aspecten van het DMC-handvest, dient te worden goedgekeurd voorafgaand aan de start van de studie.	Indienen van definitief studierapport 31 maart 2022  Indienen van het protocol uiterlijk 31 maart 2015

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETTERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**BUITENVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Mysimba 8 mg/90 mg tabletten met verlengde afgifte.  
naltrexonhydrochloride / bupropionhydrochloride

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke tablet bevat 8 mg naltrexonhydrochloride, overeenkomend met 7,2 mg naltrexon, en 90 mg bupropionhydrochloride, overeenkomend met 78 mg bupropion.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose. Zie bijsluiter voor nadere informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

112 tabletten met verlengde afgifte  
28 tabletten met verlengde afgifte

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik.  
Niet doorsnijden, kauwen of fijnmalen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 30°C.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

mysimba  
8 mg / 90 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKINGEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Mysimba 8 mg/90 mg tabletten met verlengde afgifte  
naltrexonhydrochloride / bupropionhydrochloride

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Orexigen

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**



## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

### **Mysimba 8 mg/90 mg tabletten met verlengde afgifte.** naltrexonhydrochloride / bupropionhydrochloride

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Mysimba en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Mysimba en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Mysimba bevat twee werkzame bestanddelen: naltrexonhydrochloride en bupropionhydrochloride en wordt gebruikt bij obese volwassenen of volwassenen met overgewicht om hun gewicht te beheersen samen met een caloriebeperkt dieet en lichaamsbeweging. Dit geneesmiddel werkt op gebieden in de hersenen die betrokken zijn bij de regulatie van voedselinname en energieverbruik.

Obesitas bij volwassenen ouder dan 18 jaar wordt gedefinieerd als een body mass index van 30 of hoger en overgewicht bij volwassenen ouder dan 18 jaar wordt gedefinieerd als een body mass index van 27 of hoger en minder dan 30. De body mass index wordt berekend als het gewogen lichaamsgewicht (kg) gedeeld door de gemeten lengte in het kwadraat (m<sup>2</sup>).

Mysimba is goedgekeurd voor gebruik bij patiënten met een aanvankelijke body mass index van 30 of hoger. Het kan echter ook worden gegeven aan personen met een body mass index tussen de 27 en 30 indien er sprake is van andere met het gewicht verband houdende aandoeningen, zoals gereguleerde hoge bloeddruk (hypertensie), diabetes type 2 of hoge lipidenspiegels (vet) in het bloed.

Mysimba kan door uw arts na 16 weken worden stopgezet als u niet minstens 5 procent van uw aanvankelijke lichaamsgewicht bent afgefallen. Uw arts kan u ook aanraden te stoppen met de behandeling als er bezorgdheid is over verhoogde bloeddruk, of als er zorgen bestaan wat betreft de veiligheid of verdraagbaarheid van dit geneesmiddel.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6

- U heeft een abnormaal hoge bloeddruk (hypertensie), die niet door een geneesmiddel wordt gereguleerd.
- U heeft een aandoening die toevallen veroorzaakt, of u heeft een voorgeschiedenis van toevallen.
- U heeft een hersentumor.
- U bent gewoonlijk een zware drinker en u bent net gestopt met het drinken van alcohol, of u gaat stoppen terwijl u Mysimba gebruikt.
- U bent onlangs gestopt met het gebruik van kalmeringsmiddelen ter behandeling van angst (met name benzodiazepines) of u gaat hiermee stoppen terwijl u Mysimba gebruikt;
- U heeft een bipolaire stoornis (extreme stemmingswisselingen);
- U gebruikt andere geneesmiddelen die bupropion of naltrexon bevatten;
- U heeft een eetstoornis of heeft er een in het verleden gehad (bijv. bulimia, anorexia nervosa);
- U bent op dit moment afhankelijk van chronisch opiaten- of opiaatagonistengebruik (bijv. methadon) of u maakt een acute onttrekkingfase door (cold turkey);
- U gebruikt medicijnen voor depressie of de ziekte van Parkinson die monoamineoxidaseremmers (MAOI's) heten, of u heeft deze in de afgelopen 14 dagen ingenomen.
- U heeft een ernstige leveraandoening.
- U heeft een eindstadium nierziekte.

#### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt.

Dit is belangrijk omdat u bij sommige aandoeningen een grotere kans heeft op bijwerkingen (zie eveneens rubriek 4.4).

Als u zich **depressief voelt, zelfmoordgedachten heeft of weleens een zelfmoordpoging heeft gedaan of andere psychische problemen heeft**, informeer uw arts hier dan over voordat u dit geneesmiddel inneemt.

#### **Toevallen/stuipen**

Mysimba kan toevallen (epileptische aanvallen) veroorzaken bij tot 1 op de 1000 patiënten (zie ook rubriek 4). U dient uw arts te informeren voordat u dit geneesmiddel inneemt:

- als u een ernstig hoofdletsel of hoofdtrauma heeft gehad.
- als u regelmatig alcohol drinkt (zie “Waarop moet u letten met alcohol?”)
- als u regelmatig medicijnen slikt die u helpen te slapen (sedativa);
- als u momenteel afhankelijk bent van of verslaafd bent aan cocaïne of andere stimulerende producten;
- als u diabetes hebt waarvoor u insuline gebruikt of orale medicijnen die lage bloedsuikerspiegels in uw bloed kunnen veroorzaken (hypoglykemie); of
- als u medicijnen gebruikt die het risico op een toeval verhogen (zie “Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?”).

Als u een toeval (epileptische aanval) heeft, dient u het gebruik van Mysimba te stoppen en direct uw arts te waarschuwen.

U moet het gebruik van Mysimba onmiddellijk stoppen en uw arts raadplegen als u symptomen ervaart van een **allergische reactie** zoals zwelling van de keel, tong, lippen of gelaat, moeite met slikken of ademen, duizeligheid, koorts, uitslag, pijn in de gewrichten of in de spieren, jeuk of netelroos na innemen van dit medicijn (zie ook rubriek 4).

#### **U moet met uw arts praten, vooral als:**

- u **hoge bloeddruk heeft** voordat u Mysimba inneemt, omdat dit erger kan worden. Uw bloeddruk en hartslag worden gemeten voordat u begint met het innemen van Mysimba en terwijl u het krijgt. Als uw bloeddruk of hartslag aanzienlijk stijgt, moet u wellicht stoppen met het gebruik van Mysimba.
- als u een niet onder controle zijnde **kransslagaderaandoening** heeft (een hartaandoening door slechte bloedtoevoer in de bloedvaten van het hart) met symptomen als angina (pijn op de borst) of een recente hartaanval.

- U reeds een aandoening heeft (gehad) van de bloedsomloop van de hersenen (**cerebrovasculaire aandoening**).
- als u **leverproblemen** heeft voordat u met Mysimba begint.
- als u **nierproblemen** heeft voordat u met Mysimba begint.
- als u een voorgeschiedenis heeft van **manie** (zich zeer uitgelaten en overmatig opgewonden voelen met ongewoon gedrag).

### Ouderen

Wees voorzichtig met het gebruik van Mysimba als u 65 jaar of ouder bent. Mysimba wordt niet aanbevolen als u ouder bent dan 75 jaar.

### Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Er zijn geen studies verricht bij kinderen en jongeren onder de 18 jaar. Daarom dient naltrexon/bupropion niet gebruikt te worden bij kinderen en jongeren onder de 18 jaar.

### Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Mysimba nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

### Neem Mysimba niet in met:

- **Monoamineoxidaseremmers** (medicijnen voor de behandeling van depressie of de ziekte van Parkinson) zoals fenelzine, selegiline of rasagiline. U dient minstens 14 dagen voor de start met Mysimba met deze medicijnen te stoppen (zie “Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?”)
- **Opiaten en andere opiaatbevattende medicijnen** zoals hoest- en verkoudheidsmiddelen (zoals mengsels met dextromethorfan of codeïne), opiaatverslaving (zoals methadon), pijn (bijv. morfine en codeïne), diarree (bijv. peregoric). U moet ten minste 7 tot 10 dagen voorafgaand aan de start met Mysimba zijn gestopt met opiaatachtige medicijnen. Uw arts kan een bloedonderzoek doen om er zeker van te zijn dat uw lichaam schoon is van deze middelen voordat u aan uw behandeling begint. Naltrexon blokkeert de effecten van opiaten; als u hogere doses opiaten neemt om dit effect van naltrexon te overwinnen, kunt u een acute opiaatvergiftiging oplopen die levensgevaarlijk kan zijn. Nadat u met Mysimba bent gestopt kunt u gevoeliger zijn voor lage doses opiaten (zie “Wanneer mag u dit middel niet gebruiken”).

### Vertel uw arts als u een van de volgende medicijnen gebruikt, uw arts zal u zorgvuldig controleren op bijwerkingen

- Medicijnen die alleen of in combinatie met naltrexon/bupropion, het risico **op toevallen** verhogen, zoals:
  - Medicijnen tegen depressie en andere psychische problemen;
  - steroïden (behalve druppels, crèmes, lotions voor oog- en huidaandoeningen of inhalators voor ademhalingsstoornissen, zoals astma);
  - medicijnen ter preventie van malaria;
  - quinolonen (antibiotica zoals ciprofloxacine ter behandeling van infecties);
  - tramadol (een pijnstiller die tot de klasse van opiaten behoort);
  - theofylline (gebruikt bij de behandeling van astma)
  - antihistaminica (medicijnen tegen hooikoorts, jeuk en andere allergische reacties) die slaperigheid veroorzaken (zoals chloorfenamine), geneesmiddelen die de suikerspiegels in uw bloed verlagen (zoals insuline, sulfonyleurea zoals glyburide of glibenclamide en meglitinides zoals nateglinide of repaglinide);
  - geneesmiddelen die u helpen te slapen (kalmerende middelen zoals diazepam).
- Medicijnen voor de behandeling van **depressie** (zoals desipramine, venlafaxine, imipramine, paroxetine, citalopram) of andere psychische problemen (zoals risperidon, haloperidol, thioridazine);
- Sommige medicijnen voor de behandeling van **hoge bloeddruk** (bètablokkers zoals metoprolol en clonidine, een centraal werkend antihypertensivum);

- Sommige medicijnen voor de behandeling van **onregelmatig hartritme** (zoals propafenon, flecaïnone);
- Sommige medicijnen voor de behandeling van **kanker** (zoals cyclofosfamide, ifosfamide, tamoxifen);
- Sommige medicijnen voor de behandeling van de ziekte van **Parkinson** (zoals levodopa, amantadine of orfenadrine);
- Ticlopidine of clopidogrel, voornamelijk gebruikt voor de behandeling van een **hartaandoening of beroerte**;
- Medicijnen gebruikt voor de behandeling van **HIV-infectie en AIDS**, zoals efavirenz en ritonavir;
- Medicijnen die gebruikt worden voor de behandeling van **epilepsie** zoals valproaat, carbamazepine, fenytoïne of fenobarbital.

Uw arts zal u nauwlettend controleren op bijwerkingen en/of mogelijk de dosis van het andere medicijn of Mysimba aanpassen.

### **Waarop moet u letten met alcohol?**

Overmatig gebruik van alcohol tijdens de behandeling met Mysimba kan het risico op toevallen (epileptische aanvallen) of psychische stoornissen verhogen of de tolerantie voor alcohol verlagen. Uw arts kan u voorstellen geen alcohol te drinken tijdens uw behandeling met Mysimba, of zo weinig mogelijk te drinken. Als u nu veel drinkt, stop dan niet ineens, omdat dat een risico vormt voor een toeval.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Mysimba dient niet gebruikt te worden tijdens zwangerschap of borstvoeding.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Mysimba kan duizeligheid veroorzaken, waardoor u zich mogelijk minder goed kunt concentreren en reageren.

**Als u zich duizelig of vermoeid voelt, ga dan niet rijden of machines bedienen.**

### **Mysimba bevat lactose (een soort suiker)**

Als u van uw arts te horen heeft gekregen dat u een intolerantie heeft voor bepaalde suikers, moet u uw arts raadplegen voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

## **3. Hoe neemt u dit middel in?**

Neem dit middel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De aanvangsdosis is meestal één tablet (8 mg naltrexonhydrochloride / 90 mg bupropionhydrochloride) eenmaal daags 's ochtends. De dosis dient geleidelijk te worden aangepast:

- **Week 1:** één tablet eenmaal daags 's ochtends.
- **Week 2:** één tablet tweemaal daags, één 's ochtends en één 's avonds.
- **Week 3:** drie tabletten per dag, twee 's ochtends en een 's avonds.
- **Week 4 en verder:** twee tabletten tweemaal daags, twee 's ochtends en twee 's avonds.

De maximale aanbevolen dagelijkse dosis van Mysimba is vier tabletten, ingenomen als twee tabletten tweemaal per dag.

Na 16 weken en elk jaar na aanvang van uw behandeling zal de arts beoordelen of u door moet gaan met het gebruik van Mysimba.

Als u problemen heeft met uw **lever** of **nieren**, of als u **ouder dan 65** bent, en afhankelijk van de ernst van uw problemen, zal uw arts zorgvuldig overwegen of dit geneesmiddel geschikt is voor u of adviseren dat u een andere dosis neemt en u nauwlettend controleren voor mogelijke bijwerkingen. Als u een hoge bloedsuiker heeft (diabetes) of als u ouder dan 65 bent dan kan uw arts bloedonderzoek doen om te beslissen of u dit geneesmiddel moet gebruiken of dat u een andere dosis moet nemen.

Dit geneesmiddel is voor oraal gebruik. Slik de tabletten heel door. Niet doorsnijden, kauwen of fijnmalen. De tabletten dienen bij voorkeur te worden ingenomen met voedsel.

#### **Heeft u te veel van dit middel ingenomen?**

Als u te veel tabletten heeft ingenomen, heeft u een grotere kans op een toeval of andere bijwerkingen zoals beschreven in rubriek 4 hieronder. **Niet uitstellen**, neem direct contact op met uw arts of de afdeling eerste hulp van het dichtstbijzijnde ziekenhuis.

#### **Bent u vergeten dit middel in te nemen?**

Sla de gemiste dosis over en neem de volgende tablet op de gebruikelijke tijd. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

#### **Als u stopt met het innemen van dit middel**

U moet Mysimba ten minste 16 weken innemen voor het volledige effect. **Stop niet met het innemen van Mysimba voordat u met uw arts heeft gesproken.**

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

### **Ernstige bijwerkingen**

Vertel het uw arts onmiddellijk, als u een van de volgende ernstige bijwerkingen opmerkt:

- **Toevallen (epileptische aanvallen):**  
Zelden - kan voorkomen bij maximaal 1 op de 1000 mensen die Mysimba gebruiken met een risico van toevallen.  
Symptomen van een toeval zijn convulsies en meestal bewustzijnsverlies. Iemand die een toeval heeft gehad kan naderhand verward zijn en zich mogelijk niet herinneren wat er gebeurd is. Er is een grotere kans op een toeval als u te veel inneemt, als u het middel met bepaalde andere medicijnen inneemt of als u een hoger risico heeft op het krijgen van toevallen (zie rubriek 2).

### **Andere bijwerkingen zijn:**

**Zeer vaak** voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 mensen)

- Misselijkheid of braken (overgeven)
- Buikpijn
- Verstopping
- Hoofdpijn
- Moeite met slapen (zorg ervoor Mysimba niet vlak voor het slapen gaan in te nemen)
- Angst, agitatie
- Gewrichts- en spierpijn

**Vaak voorkomende bijwerkingen** (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 mensen)

- Laag aantal van bepaalde witte bloedcellen (lymfocytentelling verlaagd)
- Duizeligheid, gevoel van duizeligheid of ‘draaiierigheid’ (vertigo)
- Zich trillerig voelen (tremor)
- Verhoogde energie, prikkelbaarheid

- Zich depressief voelen, stemmingsstoornissen
- Koude rillingen, koorts
- Verminderde eetlust, diarree
- Veranderingen in de smaak van voedsel (dysgeusie), droge mond, kiespijn
- Moeite met concentreren
- Vermoeidheid, sufheid of gebrek aan energie (lethargie)
- Oorsuizen (tinnitus)
- Snelle of onregelmatige hartslag
- Opvliegers
- Waterige ogen
- Pijn in de bovenbuik
- Vertraagde ejaculatie
- Pijn op de borst, veranderingen op het eeg (opname van de elektrische activiteit van het hart)
- Overmatige transpiratie (hyperhidrose)
- Netelroos, uitslag, jeuk (pruritus)
- Haaruitval (alopecia)

**Soms voorkomende bijwerkingen** (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 100 mensen)

- Zweren (orale herpes)
- Jeuk, blaren, barsten en afschilferen van de huid tussen de tenen (tinea pedis)
- Gezwollen klieren in de hals, oksels of lies (lymfadenopathie)
- Overmatig verlies van lichaamsvocht (dehydratie)
- Verlies van eetlust (anorexia)
- Verhoogde eetlust, gewichtstoename
- Abnormale dromen, nachtmerries
- Blozen
- Nervositeit, licht in het hoofd, spanning, agitatie, stemmingswisselingen, hallucinaties, verwardheid, ernstige achterdocht (paranoia), desoriëntatie
- Verlies van seksueel verlangen
- Tremor van het hoofd of een ledemaat die verergert bij het proberen een bepaalde functie te verrichten (intentietremor)
- Evenwichtsstoornis
- Geheugenverlies (amnesie), geestelijke stoornis
- Bijna flauwvallen (presyncope)
- Bewegingsziekte
- Oorpijn, oorongemak
- Gezichtsstoornissen, wazig zien, oogirritatie, pijn of zwelling, verhoogde gevoeligheid voor licht (fotofobie)
- Neusongemak, neuscongestie, loopneus, niezen, sinusafwijking
- Zere keel, verhoogd hoesten van mucus, moeite met ademen, stemafwijking, hoesten, geeuwen
- Fluctuerende of verhoogde bloeddruk (soms ernstig)
- Pijn in de onderbuik
- Opboeren
- Zwelling van de lippen
- Vers bloed uit de anus gewoonlijk in of bij de stoelgang (haematochezia)
- Uitstulping van een orgaan of het weefsel dat een orgaan omgeeft door de wand van de holte die het normaal bevat (hernia)
- Winden laten (flatulentie), hemorroïden, zweer, caviteiten
- Ontsteking van de galblaas (cholecystitis)
- Een probleem waarbij een tussenwervelschijf in de rug uitstulpt (intervertebrale discusprotrusie)
- Kaak- en liespijn
- Een afwijking die gekenmerkt wordt door een plotselinge drang om te urineren (mictie-urgentie), abnormaal frequente urinelozing, pijnlijke urinelozing
- Onregelmatige menstruatiecycclus, vaginale bloeding, droogheid van de vulva en vagina
- Moeite in het krijgen of behouden van een erectie
- Zich abnormaal voelen, zwakte (asthenie)
- Dorst, het warm hebben

- Koude van de extremiteiten (handen, voeten)
- Verhoogde creatininespiegels in het bloed (wat wijst op een verlies van de nierfunctie)
- Verhoogde leverenzymen en bilirubinewaarden, leverstoornissen, hepatitis
- Verlaagd hematocriet (wijst op een verlies van het rodebloedcelvolume)
- Acne, vette huid

**Zelden** voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 1.000 mensen)

- Ongewone bloedingen of blauwe plekken onder de huid
- Veranderingen in bloedsuikerspiegels
- Zich prikkelbaar of vijandig voelen
- Zelfmoordgedachten, zelfmoordpogingen, het gevoel zichzelf van buitenaf waar te nemen of gevoel van onwerkelijkheid van de omgeving (depersonalisatie)
- Spierstijfheid, ongecontroleerde bewegingen, problemen met lopen of coördinatie
- Geheugenstoornis
- Flauwvallen
- Tintelen of doof gevoel in handen of voeten.
- Verwijding van bloedvaten, lage bloeddruk wanneer u opstaat vanuit een zittende of liggende houding (posturale hypotensie)
- Uw huid of het wit van uw ogen wordt geel (geelzucht)
- Erythema multiforme (een ernstige aandoening van de huid die de mond en andere delen van het lichaam kan treffen, met rode, vaak jeukende plekken beginnend op de ledematen)
- syndroom van Stevens-Johnson (een zeldzame huidaandoening met ernstige blaren en bloedingen van de lippen, ogen, mond, neus en genitalia)
- Verergering van psoriasis (verdikte plekken van rode huid)
- Spiertrekkingen
- Urineretentie.

**Zeer zelden** (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10.000 mensen)

- Zwelling van de oogleden, gelaat, lippen, tong of keel, wat kan leiden tot grote problemen met ademen (angio-oedeem), plotselinge levensbedreigende allergische reactie (anafylactische shock)
- Obsessieve, irrationele gedachten (wanen), agressie
- Abnormale spierafbraak wat kan leiden tot nierproblemen (rabdomyolyse);

**Niet bekend** (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- Psychose
- Buikklachten
- Indigestie

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en de strip na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 30°C.



Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

- **De werkzame stoffen in dit middel zijn** naltrexonhydrochloride en bupropionhydrochloride. Elke tablet bevat 8 milligram naltrexonhydrochloride, overeenkomend met 7,2 milligram naltrexon, en 90 mg bupropionhydrochloride, gelijk aan 78 mg bupropion.
- **De andere stoffen in dit middel zijn:**  
**Tabletkern:** microkristallijne cellulose, hydroxypropylcellulose, watervrije lactose, lactosemonohydraat (zie rubriek 2 “Mysimba bevat lactose”), cysteïnehydrochloride, crospovidon, magnesiumstearaat, hypromellose, dinatriumedetaat, colloïdaal siliciumdioxide en indigokarmijnaluminiumlak (E132). **Filmomhulling:** polyvinyl alcohol, titaniumdioxide (E171), macrogol 3350, talk en indigokarmijnaluminiumlak (E132).

### Hoe ziet Mysimba eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Mysimba-tabletten met verlengde afgifte zijn blauwe, biconvexe, ronde tabletten met op een zijde “NB-890” ingegraveerd. Mysimba is verkrijgbaar in verpakkingen met 28, 112 tabletten. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

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

### Fabrikant

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

#### **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

#### **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 0100703

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Orexigen Therapeutics Ireland Limited  
Tel. 0800-917765

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Navamedic AB  
Tel. +45 89871665

**Italia**

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. 800-69-888

**Österreich**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH  
Tel. 0800-298403

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

Valeant Pharma SRL  
Tel: 0 800 896 562

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Navamedic AB  
Puh. 0800-912-717

**Sverige**

Navamedic AB  
Tel. 0200-336-733

**United Kingdom**

Orexigen Therapeutics Ireland Limited  
Tel. 0800-051-6402

**Deze bijsluiter is het voor het laatst goedgekeurd in {maand JJJJ}.**

**Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).