

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Mysimba 8 mg/90 mg depottabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 8 mg naltreksonhydroklorid, tilsvarende 7.2 mg naltrekson og 90 mg bupropionhydroklorid, tilsvarende 78 mg bupropion.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 73,2 mg laktose (se pkt. 4.4).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Depottablett.

Blå, bikonveks, rund tablett med 12.0-12.2 mm diameter preget med "NB-890" på den ene siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Mysimba er indisert som tillegg til et kalorifattig kosthold og økt fysisk aktivitet for vektreduksjon hos voksne pasienter (≥ 18 år) med en innledende kroppsmasseindeks (BMI/KMI) på

- ≥ 30 kg/m² (fedme) eller
- ≥ 27 kg/m² til 30 kg/m² (overvekt) samt én eller flere vektrelaterte risikofaktorer (f.eks. type 2 diabetes, dyslipidemi eller kontrollert hypertensjon)

Behandlingen med Mysimba bør seponeres etter 16 uker hvis pasienten ikke har mistet minst 5 % av sin innledende kroppsvekt (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne

Ved innledning av behandling bør dosen økes i en 4-ukers periode som følger:

- Uke 1: Én tablett om morgenen
- Uke 2: Én tablett om morgenen og én tablett om kvelden
- Uke 3: To tabletter om morgenen og én tablett om kvelden
- Uke 4 og videre: To tabletter om morgenen og to tabletter om kvelden

Maksimal anbefalt daglig dose med Mysimba er to tabletter to ganger daglig, dette utgjør en total dose med 32 mg naltreksonhydroklorid og 360 mg bupropionhydroklorid.

Behovet for fortsatt behandling bør vurderes etter 16 uker (se pkt. 4.1) og revurderes årlig.

Dersom en dose uteglemmes, skal pasienten ikke ta en tilleggsdose, men ta den neste forskrevne dosen til vanlig tid.

Spesielle populasjoner

Eldre pasienter (over 65 år)

Naltrekson/bupropion skal brukes med forsiktighet hos pasienter over 65 år og anbefales ikke hos pasienter over 75 år (se pkt.4.4, 4.8 og 5.2).

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Naltrekson/bupropion er kontraindisert hos pasienter med terminal nyresvikt (se pkt. 4.3). Hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon er den maksimale anbefalte daglige dosen for naltrekson/bupropion to tabletter (én tablett om morgenen og én tablett om kvelden) (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.2). Det er ikke nødvendig med dosereduksjoner hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon. For personer med forhøyet risiko for nedsatt nyrefunksjon, særlig pasienter med diabetes eller eldre personer, bør beregnet glomerulær filtrasjonsrate (eGFR) vurderes før initiering av behandling med naltrekson/bupropion.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Naltrekson/bupropion er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2). Naltrekson/bupropion anbefales ikke hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt ved Naltrekson/bupropion hos barn og ungdom under 18 år er ikke fastslått. Derfor bør naltrekson/bupropion ikke brukes hos barn og ungdom under 18 år.

Administrasjonsmåte

Brukes oralt. Tablettene bør svelges hele med litt vann. Tablettene skal helst tas samtidig med mat (se pkt. 5.2). Tablettene skal ikke deles opp, tygges eller knuses.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt.6.1.
- Pasienter med ukontrollert hypertensjon (se pkt. 5.2)
- Pasienter som får / tidligere har hatt krampeanfallet (se pkt. 4.4).
- Pasienter med kjent tumor i sentralnervesystemet.
- Pasienter som gjennomgår akutt avvenning fra alkohol eller benzodiazepiner.
- Pasienter med tidligere bipolar lidelse.
- Pasienter som får samtidig behandling med bupropion eller naltrekson.
- Pasienter med eksisterende eller tidligere diagnostisert bulimi eller anoreksi.
- Pasienter som er kronisk avhengige av opoider (se pkt. 4.4 og 4.5) eller opiatagonister (f.eks. metadon) eller pasienter som er under avvenning fra opiater.
- Pasienter som får samtidig behandling med monoaminoksidasehemmere (MAO-hemmere). Det skal gå minst 14 dager fra seponering av MAO-hemmer til initiering av behandling med naltrekson/bupropion (se pkt. 4.5).
- Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 5.2)
- Pasienter med terminal nyresvikt (se pkt. 4.2 og 5.2)

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sikkerhet og tolerabilitet med naltrekson/bupropion bør vurderes med jevne mellomrom.

Behandlingen bør avbrytes hvis det er bekymringer omkring sikkerheten eller tolerabiliteten av behandlingen som pågår, inkludert bekymringer for økt blodtrykk (se pkt. 4.8).

Selv mord eller selvmordsrelatert atferd

Naltrekson/bupropion inneholder bupropion. Bupropion er indisert for behandling av depresjon i noen land. En meta-analyse av placebo-kontrollerte kliniske utprøvinger av antidepressive legemidler på voksne pasienter med psykiatriske lidelser viste en økt risiko for selvmordsrelatert atferd med antidepressiva, sammenlignet med placebo hos pasienter under 25 år.

Selv om det i placebo-kontrollerte kliniske studier med naltrekson/bupropion for behandling av overvekt, med varighet opptil 56 uker, ikke ble rapportert noen tilfeller av selvmord eller selvmordsforsøk, har selvmordshendelser (inkludert selvmordstanker) blitt rapportert hos forsøkspersoner i alle aldre som ble behandlet med naltrekson/bupropion etter markedsføring.

Nøye overvåkning av pasienter, særlig de med høy risiko, bør komme i tillegg til medisinsk behandling med naltrekson/bupropion, særlig tidlig i behandlingen og ved doseforandringer. Pasienter (og pasientenes omsorgspersoner) bør varsles om behovet for å observere en eventuell klinisk forverring, selvmordsrelatert atferd eller tanker og uvanlige forandringer i atferd og til å omgående søke medisinsk hjelp hvis disse symptomene oppstår.

Anfall (kramper)

Bupropion er forbundet med en dose-relatert risiko for anfall, og bupropion 300 mg med forlenget frisetting (SR) gir en estimert forekomst av anfall på 0,1 %. Plasmakonsentrasjonen av bupropion og metabolitter av bupropion etter administrasjon av enkelt-dose bupropion på 180 mg som naltrekson/bupropion tabletter kan sammenlignes med konsentrasjonen som er observert etter administrasjon av enkelt-dose bupropion SR 150 mg. Det er imidlertid ikke gjennomført noen studier som påviser konsentrasjonen av bupropion og metabolitter av bupropion etter gjentatt dosering av naltrekson/bupropion tabletter, sammenlignet med bupropion SR tabletter. Det er likeledes ukjent om risikoen for kramper med bupropion er relatert til bupropion eller en metabolitt av bupropion, og det er ingen data som viser sammenlignbare plasmakonsentrasjoner ved gjentatt dosering. Det er usikkert om gjentatt dosering av naltrekson/bupropion kan være forbundet med en lignende anfallsrate som med bupropion SR 300 mg. Forekomsten av kramper hos personer som fikk naltrekson/bupropion i kliniske studier var ca. 0,06 % (2/3239 personer) mot 0,0 % (0/1515 personer) på placebo. Denne forekomsten av anfall, sammen med forekomsten av anfall hos personer som fikk naltrekson/bupropion i en stor 'cardiovascular outcome trial' (CVOT), var ikke høyere enn anfallsraten med bupropion alene ved godkjente doseringer.

Risikoen for anfall er også relatert til pasientfaktorer, kliniske forhold og samtidige legemidler, og må vurderes ved valg av pasienter som skal behandles med naltrekson/bupropion. Naltrekson/bupropion skal avbrytes og ikke startes opp igjen hos pasienter som opplever et anfall mens de behandles med dette legemidlet. Det skal utvises forsiktighet ved forskrivning av naltrekson/bupropion til pasienter med predisponerende faktorer som kan øke risikoen for anfall. Disse faktorene omfatter:

- tidligere hodeskader
- overdreven bruk av alkohol, avhengighet av kokain eller stimulerende midler
- da behandling med naltrekson/bupropion kan medføre redusert blodsukker hos diabetiske pasienter skal dosen med insulin og/eller orale antidiabetika vurderes for å redusere risikoen for hypoglykemi, hvilken kan predisponere pasientene for anfall.
- samtidig administrasjon av legemidler som kan senke krampeterskelen, inkludert antipsykotika, antidepressiva, antimarialamidler, tramadol, teofyllin, systemiske steroider, kinoloner og sederende antihistaminer.

Naltrekson/bupropion er kontraindisert hos pasienter med tumor i sentralnervesystemet, alvorlig nedsatt leverfunksjon, eksisterende eller tidligere diagnostisert bulimi eller anoreksi eller ved seponering av sedativer (se pkt. 4.3).

Under behandling med naltrekson/bupropion bør inntak av alkohol reduseres til et minimum eller unngås.

Pasienter som får opioidanalgetika

Naltrekson/bupropion må ikke administreres til pasienter som får kronisk opiatbehandling. Hvis det er påkrevet med kronisk opiatbehandling, skal behandling med naltrekson/bupropion avsluttes. Hos pasienter som trenger intermitterende opiatbehandling bør behandling med naltrekson/bupropion seponeres midlertidig, og opiatdosen må ikke økes over standarddosen. Under kliniske studier med naltrekson/bupropion var samtidig bruk av opioide eller opioid-lignende legemidler, inkludert analgetika, ikke tillatt. Imidlertid brukte ca. 12 % av forsøkspersonene opioide eller opioid-lignende legemidler da de ble inkludert i de kliniske studiene med naltrekson/bupropion, og de fleste av disse fortsatte med studiebehandlingen uten avbrytelse av dosene med naltrekson/bupropion, uten uheldige følger.

Forsøk på å overvinne blokkade

Forsøk på å overvinne opioidblokkade av naltrekson ved inntak av store doser av eksogene opioider er svært farlig og kan medføre dødelig overdosering eller livstruende opioidforgiftning (f.eks. respirasjonsstans, sirkulatorisk kollaps). Pasientene må være oppmerksomme på at de kan være mer følsomme overfor lave doser av opioider etter seponering av behandling med naltrekson/bupropion.

Allergiske reaksjoner

Anafylaksilignende /anafylaktiske reaksjoner, karakterisert ved symptomer som pruritus, urtikaria, angioødem og dyspné som krever medisinsk behandling er rapportert i kliniske studier med bupropion. I tillegg har det vært sjeldne spontanrapporter etter markedsføring om erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom og anafylaktisk sjokk forbundet med bupropion. Pasienter bør avslutte bruken av naltrekson/bupropion og oppsøke lege hvis de opplever allergiske eller anafylaksilignende eller anafylaktiske reaksjoner (f.eks. utslett, pruritus, elveblest, brystmerter, ødem og kortpustethet) under behandlingen.

Artralgi, myalgi og feber med utslett og andre symptomer som tyder på forsinket overfølsomhet er rapportert i forbindelse med bupropion. Disse symptomene kan ligne på serumsyke. Pasientene bør tilrås å varsle behandlende lege hvis de opplever disse symptomene. Hvis det er mistanke om serumsyke, bør naltrekson/bupropion seponeres.

Økt blodtrykk

Tidlig, forbigående økning fra baseline i både systolisk og diastolisk blodtrykk på opptil 1 mmHg er observert i kliniske fase 3 studier med naltrekson/bupropion. I en 'cardiovascular outcome trial' (CVOT) av pasienter med økt risiko for en kardiovaskulær hendelse, ble også gjennomsnittlige økninger fra baseline i systolisk og diastolisk blodtrykk på omtrent 1 mmHg i sammenligning med placebo observert. Hypertensjon er også rapportert i klinisk praksis ved bruk sammen med andre legemidler som inneholder bupropion, noen tilfeller var alvorlige og krevde akutt behandling.

Blodtrykk og puls bør måles før initiering av behandling med naltrekson/bupropion og bør også kontrolleres med jevne mellomrom i samsvar med vanlig klinisk praksis. Hvis pasienten opplever klinisk relevant og vedvarende økt blodtrykk eller puls som følge av behandling med naltrekson/bupropion, bør legemidlet seponeres.

Naltrekson/bupropion bør gis med forsiktighet til pasienter med kontrollert hypertensjon og skal ikke gis til pasienter med ukontrollert hypertensjon (se pkt. 4.3).

Kardiovaskulær sykdom

Det finnes ingen klinisk erfaring som fastslår sikkerheten av naltrekson/bupropion hos pasienter med nylig myokardinfarkt, ustabil hjertesykdom eller hjertesvikt NYHA-klasse III eller IV. Naltrekson/bupropion bør brukes med forsiktighet hos pasienter med aktiv koronar arteriesykdom (f.eks. eksisterende angina eller nylig myokardinfarkt) eller tidligere cerebrovaskulær sykdom.

Levertoksisitet

I avsluttede kliniske studier med naltrekson/bupropion hvor de daglige dosene med naltreksonhydroklorid var i området 16 mg til 48 mg, ble det rapportert legemiddelindusert leverskade

(DILI). Det har også forekommet tilfeller med forhøyede leverenzymmer etter markedsføringsrapportering. Pasienter med mistenkt DILI bør seponere naltrekson/bupropion.

Eldre pasienter

Kliniske studier med naltrekson/bupropion inneholdt ikke tilstrekkelig antall forsøkspersoner over 65 år til å fastslå hvorvidt de responderte annerledes enn yngre forsøkspersoner. Eldre pasienter kan være mer følsomme overfor bivirkninger av naltrekson/bupropion i sentralnervesystemet. Det er kjent at naltrekson/bupropion hovedsakelig utskilles gjennom nyrene, og risikoen for bivirkninger av naltrekson/bupropion kan være større hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, en tilstand som er vanligere hos eldre personer. Derfor bør naltrekson/bupropion brukes med forsiktighet hos pasienter over 65 år og anbefales ikke hos pasienter over 75 år.

Nedsatt nyrefunksjon

Naltrekson/bupropion er ikke grundig undersøkt hos forsøkspersoner med nyreinsuffisiens. Naltrekson/bupropion er kontraindisert hos pasienter med terminal nyresvikt. Hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon, skal den maksimalt anbefalte daglige dosen for naltrekson/bupropion reduseres, da disse pasientene kan ha høyere legemiddelkonsentrasjoner som kan føre til en økning i bivirkninger (se pkt. 4.2, 4.8 og 5.2). For personer med økt risiko for nedsatt nyrefunksjon, særlig personer med diabetes eller eldre personer, bør beregnet glomerulær filtrasjonsrate (eGFR) vurderes før oppstart av behandling med naltrekson/bupropion.

Nedsatt leverfunksjon

Naltrekson/bupropion er ikke undersøkt hos forsøkspersoner med nedsatt leverfunksjon. Naltrekson/bupropion er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, og anbefales ikke hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2, 4.8 og 5.2).

Nevropsykiatriske symptomer og aktivering av mani

Aktivering av mani og hypomani er rapportert hos pasienter med stemningsleieforstyrrelser som ble behandlet med andre tilsvarende legemidler for alvorlig depressiv lidelse. Det ble ikke rapportert noen aktivering av mani eller hypomani i de kliniske studiene som vurderte effektene av naltrekson/bupropion hos overvektige forsøkspersoner, unntatt forsøkspersoner som fikk antidepressiva. Naltrekson/bupropion skal brukes med forsiktighet hos pasienter med tidligere mani.

Dyredata tyder på en mulighet for misbruk av bupropion. Studier av potensial for misbruk hos mennesker og utstrakt klinisk erfaring viser imidlertid av bupropion har lavt potensial for misbruk.

Laktose

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, Lapp laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Monoaminoksidasehemmere (MAO-hemmere)

Siden monoaminoksidase A- og B-hemmere også forsterker de katekolaminerge baner med en annen mekanisme enn bupropion, må naltrekson/bupropion ikke brukes sammen med MAO-hemmer (se pkt. 4.3).

Opioidanalgetika

Naltrekson/bupropion er kontraindisert hos pasienter som for tiden er avhengige av kronisk behandling med opioider eller opiatagonister (f.eks. metadon) eller pasienter som er under akutt avvenning fra opiater (se pkt. 4.3). På grunn av den antagonistiske effekten av naltrekson på opioidreseptoren har pasienter som bruker naltrekson/bupropion bare delvis nytte av behandling med opioidholdige legemidler som f.eks. midler mot hoste og forkjølelse, diaré og opioidanalgetika. Hos pasienter som trenger intermitterende opiatbehandling bør behandling med naltrekson/bupropion seponeres midlertidig, og opiatdosen må ikke økes over standarddosen (se pkt. 4.4). Hvis det er påkrevet med kronisk opiatbehandling, skal behandling med naltrekson/bupropion avsluttes. Naltrekson/bupropion

kan brukes med forsiktighet etter at kronisk opiatbruk har vært seponert i 7 til 10 dager for å forhindre abstinenssymptomer.

Legemidler som metaboliseres av cytokrom P450 (CYP)-enzymer

Bupropion metaboliseres til sin viktigste aktive metabolitt hydroksybupropion av cytokrom P450 CYP2B6, og på den måten er det en mulighet for interaksjon ved samtidig administrasjon av legemidler som induserer eller hemmer CYP2B6. Selv om det ikke metaboliseres av isoenzymet CYP2D6, hemmer bupropion og dets hovedmetabolitt hydroksybupropion mekanismen til CYP2D6, og det er derfor mulig at det påvirker legemidler som metaboliseres av CYP2D6.

CYP2D6-substrater

I en klinisk studie ble naltrekson/bupropion (32 mg naltreksonhydroklorid /360 mg bupropionhydroklorid daglig) administrert sammen med en 50 mg dose av metoprolol (et CYP2D6-substrat). Naltrekson/bupropion økte AUC og C_{max} for metoprolol henholdsvis ca. 4 og 2 ganger, sammenlignet med metoprolol alene. Lignende legemiddelinteraksjoner med økt farmakokinetisk eksponering for CYP2D6-substrater er også observert med bupropion som eneste legemiddel sammen med desipramin og venlafaksin.

Samtidig administrasjon av bupropion med legemidler som metaboliseres av CYP2D6-isozym, inkludert visse antidepressiva (SSRI-er og mange trisykliske antidepressiva, f.eks. desipramin, imipramin, paroksetin), antipsykotika (f.eks. haloperidol, risperidon og tiordazin), beta-blokkere (f.eks. metoprolol) og type 1C antiarytmika (f.eks. propafenon og flekainid) skal brukes med forsiktighet og bør igangsettes med lave doser av det legemidlet som administreres samtidig. Selv om citalopram ikke primært metaboliseres av CYP2D6, økte bupropion C_{max} og AUC for citalopram med henholdsvis 30 % og 40 % i en studie. Legemidler som er avhengige av metabolsk aktivering via CYP2D6 for å være effektive (f.eks. tamoksifen), kan ha redusert effekt når de administreres samtidig med CYP2D6-hemmere som f.eks. bupropion. Hvis naltrekson/bupropion legges til et behandlingsregime hos en pasient som allerede får et legemiddel som metaboliseres av CYP2D6, bør behovet for å redusere dosen av det opprinnelige legemidlet vurderes, særlig for de samtidige legemidlene som har et smalt terapeutisk vindu. Hvis mulig bør muligheten for terapeutisk legemiddelovervåking vurderes for legemidler med et smalt terapeutisk vindu som f.eks. trisykliske antidepressiva.

Induktorer, hemmere og substrater av CYP2B6

Bupropion metaboliseres til sin aktive hovedmetabolitt hydroksybupropion primært via CYP2B6-isozym. Det finnes et potensial for en legemiddelinteraksjon mellom naltrekson/bupropion og legemidler som induserer eller som er substrater av CYP2B6-isozym.

Siden bupropion blir omfattende metabolisert, tilrådes forsiktighet når naltrekson/bupropion administreres samtidig med legemidler som er kjent for å indusere CYP2B6 (f.eks. karbamazepin, fenytoin, ritonavir, efavirenz) da disse kan påvirke den kliniske effekten av naltrekson/bupropion. I en serie av studier av friske frivillige reduserte ritonavir (100 mg to ganger daglig eller 600 mg to ganger daglig) eller ritonavir 100 mg pluss lopinavir 400 mg to ganger daglig eksponeringen for bupropion og dets viktigste metabolitter på en doseavhengig måte med 20 til 80 %. Likeledes reduserte efavirenz 600 mg to ganger daglig i 2 uker eksponeringen for bupropion med ca. 55 % hos friske frivillige.

Samtidig administrasjon av legemidler som kan hemme metabolismen av bupropion via CYP2B6-isoenzym (f.eks. CYP2B6-substrater: cyklofosamid, ifosfamid og CYP2B6-hemmere: orfenadrin, tiklopidin, klopidogrel) kan medføre økt plasmanivå av bupropion og lavere nivå av den aktive metabolitten hydroksybupropion. De kliniske konsekvensene av hemmingen av bupropionmetabolisme via CYP2B6-enzymet samt de etterfølgende endringene i ratioen for bupropion-hydroksybupropion, er for tiden ikke kjent.

OCT2-substrater

Bupropion og dets metabolitter hemmer OCT2 kompetitivt i den basolaterale membranen i de renale tubuli som står for utskillelse av kreatinin omtrent på samme måte som OCT-substratet cimetidin. Derfor observeres det svak økning av kreatinin etter langtidsbehandling med naltrekson/bupropion,

sannsynligvis på grunn av hemming av OCT2, og det er derfor ikke indikativt for endringer i kreatininclearance. Bruk av naltrekson/bupropion sammen med andre OCT2-substrater (f.eks. metformin) i kliniske studier indikerte ikke behov for dosejustering eller andre forsiktighetsregler.

Øvrige interaksjoner

Selv om kliniske data ikke identifiserte en farmakokinetisk interaksjon mellom bupropion og alkohol, har det vært sjeldne rapporter om nevropsykiatriske bivirkninger og redusert alkoholtoleranse hos pasienter som drikker alkohol under behandling med bupropion. Det er ingen kjente farmakokinetiske interaksjoner mellom naltrekson og alkohol. Under behandling med naltrekson/bupropion bør inntak av alkohol reduseres til et minimum eller unngås.

Det skal utvises forsiktighet ved forskrivning av naltrekson/bupropion til pasienter med predisponerende faktorer som kan øke risikoen for anfall (kramper). Disse faktorene omfatter:

- da behandling med naltrekson/bupropion kan medføre redusert blodsukker hos diabetiske pasienter skal dosen med insulin og/eller orale antidiabetika vurderes for å redusere risikoen for hypoglykemi, hvilken kan predisponere pasientene for anfall.
- samtidig administrasjon av legemidler som kan senke krampeterskelen, inkludert antipsykotika, antidepressiva, antimalariamidler, tramadol, teofyllin, systemiske steroider, kinoloner og sederende antihistaminer.

Naltrekson/bupropion er kontraindisert hos pasienter som får samtidig behandling med monoaminoksidasehemmere, bupropion eller naltrekson, pasienter som gjennomgår akutt avvenning fra alkohol eller benzodiazepiner, pasienter som i øyeblikket er avhengige av kroniske opioider eller opiatagonister (se pkt. 4.3).

Administrasjon av naltrekson/bupropion til pasienter som får enten levodopa eller amantadin samtidig skal gjøres med forsiktighet. Begrensede kliniske data antyder en høyere forekomst av bivirkninger (f.eks. kvalme, oppkast og nevropsykiatriske bivirkninger – se pkt. 4.8) hos pasienter som får bupropion samtidig med enten levodopa eller amantadin.

Administrasjon av naltrekson/bupropion sammen med hemmere eller induktorer av UGT 1A2 og 2B7 skal gjøres med forsiktighet da disse kan endre eksponeringen for naltrekson.

Naltrekson/bupropion er ikke studert i sammenheng med alfa-adrenerge blokkere eller klonidin.

Siden bupropion blir omfattende metabolisert, tilrådes forsiktighet når naltrekson/bupropion administreres samtidig med legemidler som er kjent for å hemme metabolismen (f.eks. valproat) da disse kan påvirke klinisk effekt og sikkerhet.

Naltrekson/bupropion skal helst tas sammen med mat da det er kjent at plasmakonsentrasjonen av både naltrekson og bupropion økes med mat og at data om sikkerhet og effekt fra kliniske studier er basert på inntak sammen med mat.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrenset med data om bruken av naltrekson/bupropion hos gravide kvinner. Kombinasjonen er ikke utprøvd i studier av reproduksjonstoksisitet. Dyrestudier med naltrekson har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3), dyrestudier med bupropion viser ingen klare bevis på reproduksjonsskader. Den mulige risikoen for mennesker er ikke kjent.

Naltrekson/bupropion bør ikke brukes under graviditet eller av kvinner som forsøker å bli gravide.

Amming

Naltrekson/bupropion og deres metabolitter skiller ut i morsmelk hos mennesker.

Siden det er begrensede opplysninger om systemisk eksponering for naltrekson/bupropion hos spedbarn/nyfødte som ammes kan risiko for spedbarn/nyfødte ikke utelukkes. Naltrekson/bupropion bør ikke brukes under amming.

Fertilitet

Det foreligger ingen data på fertilitet ved kombinert bruk av naltrekson og bupropion. Det er ikke observert noen effekt på fertilitet i studier av reproduksjonstoksisitet med bupropion. Oralt administrert naltrekson til rotte forårsaket en signifikant økning i pseudograviditet og en reduksjon av graviditetsrater ved naltreksondoser som var ca. 30 ganger høyere enn dosen som gis ved kombinasjonen naltrekson/bupropion. Relevansen av disse observasjonene for human fertilitet er ikke kjent (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Naltrekson/bupropion har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Ved bilkjøring og bruk av maskiner skal det tas i betraktning at svimmelhet kan forekomme under behandlingen (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen:

Naltrekson/bupropion ble vurdert med tanke på sikkerhet i 5 dobbeltblinde placebokontrollerte studier med 4754 forsøkspersoner med overvekt eller fedme (3239 ble behandlet med naltrekson/bupropion og 1515 ble behandlet med placebo) i en behandlingsperiode på opptil 56 uker.

I de kliniske studiene avsluttet 23,8 % av forsøkspersonene som fikk naltrekson/bupropion og 11,9 % av forsøkspersonene som fikk placebo behandlingen på grunn av en bivirkning. De hyppigste bivirkningene for naltrekson/bupropion er kvalme, forstoppelse, oppkast, svimmelhet og munntørrehet. De hyppigste bivirkningene som førte til avslutning av studien med naltrekson/bupropion var kvalme, hodepine, svimmelhet og oppkast.

Tabulert liste over bivirkninger

Bivirkninger rapportert med fastsatt dosekombinasjon

Sikkerhetsprofilen for naltrekson/bupropion (NB) som vises nedenfor er basert på kliniske studier, utført med fastsatt dosekombinasjon (bivirkninger med en forekomst på minst 0,1 % og det dobbelte av placebo). Listen nedenfor gir også informasjon om bivirkninger med de enkelte komponentene naltrekson (N) og bupropion (B) som er angitt i de godkjente preparatomtalene for de respektive legemidlene.

Frekvensen av bivirkninger er rangert i henhold til følgende: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($> 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) eller ikke kjent (kan ikke beregnes utifra tilgjengelige data).

Tabell 1.

Bivirkninger rapportert hos forsøkspersoner som fikk naltrekson/bupropion, naltrekson og bupropion

Organklasser	Hyppighet	Bivirkning (legemiddel*)
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Mindre vanlige	Oral herpes (N), tinea pedis (N)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Vanlige	Redusert antall lymfocytter (NB)
	Mindre vanlige	Lymfadenopati (N)
	Sjeldne	Idiopatisk trombocytopenisk purpura (N)
Sykdommer i immunsystemet**	Vanlige	Hypersensitivitetsreaksjoner som f.eks. urtikaria (B)
	Mindre vanlige	Urtikaria (NB)

Organklassesystem	Hypighet	Bivirkning (legemiddel*)
	Svært sjeldne	Angioødem (NB), mer alvorlige overfølsomhetsreaksjoner, inkludert angioødem, dyspné/bronkospasme og anafylaktisk sjokk. Artralgi, myalgi og feber er også rapportert i forbindelse med utslett og andre symptomer som tyder på forsinket overfølsomhet. Disse symptomene kan ligne på serumsyke. (B)
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Vanlige	Nedsatt appetitt (N)
	Mindre vanlige	Dehydrering (NB), anoreksi (B)
	Sjeldne	Forstyrrelser av blodsukker (B)
Psykiatriske lidelser	Svært vanlige	Angst (N), søvnløshet (N, B)
	Vanlige	Irritabilitet (N), affektive lidelser (N), depresjon (B), angst (B)
	Mindre vanlige	Unormale drømmer (NB, N) ^a , nervøsitet(NB, N) ^a , dissosiasjon (følelse av fjernhet) (NB), ansenthet, (NB), uro (NB, N, B) ^a , stemningsleiesvingninger (NB), forvirringstilstand (N), depresjon (N), hallusinasjoner (N), paranoia (N), desorientering (N), mareritt (N), nedsatt libido (N), forvirring (B)
	Sjeldne	Irritabilitet (B), selvmordstanker (N), selvmordsforsøk (N), fiendtlighet (B), hallusinasjoner (B), depersonalisering (B), unormale drømmer, inkludert mareritt (B)
	Svært sjeldne:	Vrangforestillinger(B), paranoide tanker (B), rastløshet (B), aggresjon (B)
	Ikke kjent	Selvordstanker og selvmordsatferd (B) ^{****} , psykose (B), angst (NB), hallusinasjoner (NB), insomni (NB), irritabilitet (NB)
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Hodepine (N), rastløshet (N)
	Vanlige	Svimmelhet (NB, N, B) ^a , tremor (NB, N, B) ^a , dysgeusi (NB), oppmerksomhetsforstyrrelser (NB), letargi (NB), konsentrasjonsvansker (B), hodepine (B), smaksforstyrrelser (B)
	Mindre vanlige	Intensjonstremor (NB), balanseforstyrrelser (NB), amnesi (NB), mental svekkelse (NB), presynkope (NB), sløvheter (N)
	Sjeldne	Dystoni (B), ataksi (B), parkinsonisme (B), nedsatt koordinasjon (B), hukommelsessvikt (B), parestesi (B), synkope (B), anfall/kramper (B) ^{***}
	Ikke kjent	Hodepine (NB)
Øyesykdommer	Vanlige	Økt tåreproduksjon (N)
	Mindre vanlige	Tåkesyn (N), øyeirritasjon (N), hovent øye (N), øyesmerter eller astenopi (N), fotofobi (N), synsforstyrrelser (B)
Sykdommer i øre og labyrint	Vanlige	Tinnitus (NB, N, B) ^a , vertigo (NB, N) ^a

Organklassesystem	Hypighet	Bivirkning (legemiddel*)
	Mindre vanlige	Reisesyke (NB), øresmerter (N), ubehag i øret (N)
Hjertesykdommer	Vanlige	Palpitasjoner (NB, N, B) ^a , endringer i elektrokardiogram (N)
	Mindre vanlige	Takykardi (NB, N, B) ^a
Karsykdommer	Vanlige	Hetetokter (NB)
	Mindre vanlige	Svingninger i blodtrykket (N), økt blodtrykk (noen ganger alvorlig) (B), rødme (N, B)
	Sjeldne	Vasodilatasjon (B), postural hypotensjon (B)
	Ikke kjent	Hypertensjon (NB)
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Vanlige	Brystsmerter (N)
	Mindre vanlige	Nesetetthet (N), ubehag i nesene (N), rhinoré (N), nysing (N), orofaryngeal smerte (N), økt spyttproduksjon (N), bihulelidelse (N), dyspné (N), dysfoni (N), hoste (N), gjesping (N)
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Abdominalsmerter (N), kvalme (NB, N) ^a , forstoppelse (NB, N, B) ^a , oppkast (NB, N) ^a
	Vanlige	Munntørrhet (NB, N, B) ^a , tannpine (NB) ^b , smerter i øvre abdomen (NB), diaré (N), gastrointestinale forstyrrelser inkludert kvalme og oppkast (B), abdominalsmerter (B)
	Mindre vanlige	Smerter i nedre abdomen (NB), raping (NB) Leppehevelse (NB), dentale karies (NB) ^b , blodig avføring (NB), hernie (NB), flatulens (N), hemorroider (N), magesår (N)
	Ikke kjent	Ubehag i abdomen (NB), dyspepsi (NB)
Sykdommer i lever- og galleveier	Mindre vanlige	Cholecystitt (NB), leversykdom (N), økt bilirubin i blodet (N), hepatitt (N), økte leverenzymmer (NB)
	Sjeldne	Gulsott (B), hepatitt (B)
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	Hyperhidrose (NB), pruritus (NB, N, B) ^a , alopeci (NB, N) ^a , utslett (N, B), svetting (B)
	Mindre vanlige	Akne (N), seboré (N)
	Sjeldne	Erythema multiforme og Stevens Johnsons syndrom (B). Eksaserbasjon av psoriasis (B)
	Ikke kjent	Utslett (NB)
Lidelser i muskler, bindevev og skjelett	Svært vanlige	Artralgi (N), myalgi (N)
	Mindre vanlige	Intervertebral skiveprotrusjon (NB), kjevesmerter (NB), lyskesmerter (N)
	Sjeldne	Rykninger (B)
	Svært sjeldne	Rabdomyolyse (N)
Sykdommer i nyre og urinveier	Mindre vanlige	Imperiøs vannlatingstrang (NB), pollakiuri (N), dysuri (N)

Organklasser	Hyppighet	Bivirkning (legemiddel*)
	Sjeldne	Hyppig vannlating og/eller urinretensjon (B)
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Vanlige	Forsinket ejakulasjon (N)
	Mindre vanlige	Uregelmessig menstruasjon (NB), vaginal blødning(NB), erektil dysfunksjon (NB, N) ^a , vulvovaginal tørrhet (NB)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	Nervøsitet (NB), økt energi (N), frysninger (N), feber (B), hyperhidrose (N)
	Mindre vanlige	Unormal følelse(NB), asteni (NB, N, B) ^a , tørste (NB, N) ^a , varmfølelse (NB, N) ^a , økt appetitt (N), vektøkning (N), pyreksi (N), perifer kulde (N), smerte (N), brystmerter (B)
	Ikke kjent	Fatigue (NB)
Undersøkelser	Mindre vanlige	Økt kreatinin i blodet (NB), redusert hematokrit (NB)

* N = naltrekson, B = bupropion, NB = naltrekson/bupropion

** Overfølsomhet kan manifestere seg som hudreaksjoner. Se "Sykdommer i immunsystemet" og "Hud- og underhudssykdommer".

*** Forekomsten av anfall er ca. 0,1 % (1/1000). Den vanligste typen av anfall er generaliserte toniske-kloniske anfall, en anfallstype som i noen tilfeller kan medføre post-iktal forvirring eller svekket hukommelse (se pkt. 4.4).

**** Tilfeller av selvmordstanker og selvmordsrelatert atferd er rapportert under bupropionbehandling (se pkt. 4.4).

^a Bivirkninger ble listet i frekvenskategorien NB hvis de ble observert i NB og for én eller begge av de enkelte komponentene.

^b Selv om tannpine og dentale karies ikke innfridde inklusjonskriteriene i denne tabellen, er de tatt med på grunn av undergruppen av pasienter med munntørrhet hvor det ble observert en høyere forekomst av tannpine og dentale karies hos personer som ble behandlet med NB, sammenlignet med placebo.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Anfall/kramper: Forekomsten av anfall med naltrekson/bupropion i løpet av det kliniske programmet var 0,06 % (2/3239 forsøkspersoner). I gruppen av forsøkspersoner som ble behandlet med naltrekson/bupropion ble begge tilfellene av anfall som oppsto, betraktet som alvorlige og førte til avslutning av behandling (se pkt. 4.4). Det var ingen tilfeller av anfall i placebogruppen.

Gastrointestinale bivirkninger: Det store flertallet av forsøkspersoner som ble behandlet med naltrekson/bupropion og som opplevde kvalme rapporterte hendelsen i løpet av 4 uker etter oppstart av behandlingen. Hendelsene var stor sett selv-begrensende; de fleste hendelsene gikk over i løpet av 4 uker og nesten alle gikk over ved uke 24. På samme måte var flertallet av hendelsene med forstoppelse hos forsøkspersoner som ble behandlet med naltrekson/bupropion under fasen med doseøkning. Tiden frem til normalisert avføring var den samme i gruppen som ble behandlet med naltrekson/bupropion som i placebogruppen. Omtrent halvparten av forsøkspersonene som ble behandlet med naltrekson/bupropion og som opplevde oppkast rapporterte hendelsen under fasen med doseøkning. Tiden til det ikke lenger forekom oppkast var vanligvis kort (i løpet av én uke), og nesten alle hendelser gikk over i løpet av 4 uker. Forekomsten av disse vanlige gastrointestinale bivirkningene med naltrekson/bupropion kontra placebo var som følger: kvalme (31,8 % vs. 6,7 %), forstoppelse (18,1 % kontra 7,2 %) og oppkast (9,9 % kontra 2,9 %). Forekomsten av alvorlig kvalme, alvorlig forstoppelse og alvorlig oppkast var lav, men den var høyere hos forsøkspersoner som ble behandlet med naltrekson/bupropion, sammenlignet med forsøkspersoner som fikk placebo (alvorlig kvalme: naltrekson/bupropion 1,9 %, placebo < 0,1 %; alvorlig forstoppelse: naltrekson/bupropion 0,6 %, placebo 0,1 %; alvorlig oppkast: naltrekson/bupropion 0,7 %, placebo 0,3 %). Ingen tilfeller av kvalme, forstoppelse eller oppkast ble vurdert som alvorlige.

Andre hyppige bivirkninger: De fleste forsøkspersonene som ble behandlet med naltrekson/bupropion og som rapporterte svimmelhet, hodepine, søvnvansker eller munntørrehet rapporterte disse hendelsene under fasen med doseøkning. Munntørrehet kan være forbundet med tannverk og dentale karies; i undergruppen av pasienter med munntørrehet ble det observert høyere forekomst av tannverk og dental karies hos forsøkspersoner som ble behandlet med naltrekson/bupropion, sammenlignet med forsøkspersoner som ble behandlet med placebo. Forekomsten av alvorlig hodepine, alvorlig svimmelhet og alvorlig søvnløshet var lav, men var høyere hos forsøkspersoner behandlet med naltrekson/bupropion, sammenlignet med forsøkspersoner behandlet med placebo (alvorlig hodepine: naltrekson/bupropion 1,1 %, placebo 0,3 %; alvorlig svimmelhet: naltrekson/bupropion 0,6 %, placebo 0,2 %; alvorlig søvnløshet: naltrekson/bupropion 0,4 %, placebo < 0,1 %). Ingen tilfeller av svimmelhet, munntørrehet, hodepine, søvnløshet hos forsøkspersoner behandlet med naltrekson/bupropion ble vurdert som alvorlig.

Eldre pasienter

Eldre pasienter kan være mer følsomme overfor bivirkninger av naltrekson/bupropion i sentralnervesystemet (primært svimmelhet og tremor). Det er en økt forekomst av gastrointestinale lidelser i høyere aldersgrupper. Vanlige hendelser blant eldre pasienter som førte til seponering var kvalme, oppkast, svimmelhet og forstoppelse.

Type 2 diabetes

Pasienter med type 2 diabetes som ble behandlet med naltrekson/bupropion viste en høyere forekomst av gastrointestinale bivirkninger, hovedsakelig kvalme, oppkast og diaré enn forsøkspersoner uten diabetes. Pasienter med type 2 diabetes kan være mer utsatt for disse hendelsene på grunn av samtidig bruk av legemidler (f.eks. metformin) eller det kan være mer sannsynlig at de har underliggende gastrointestinale lidelser (f.eks. gastroparese) som predisponerer for gastrointestinale symptomer.

Nedsatt nyrefunksjon

Pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon hadde en høyere forekomst av gastrointestinale bivirkninger og bivirkninger relatert til sentralnervesystemet, og disse pasientene hadde en lavere tolerabilitet overfor naltrekson/bupropion ved en total daglig dose på 32 mg naltrekson / 360 mg bupropion. Dette kan komme av høyere plasmakonsentrasjoner av aktive metabolitter. Typene av tolerabilitetshendelser var de samme som hos pasienter med normal nyrefunksjon (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.2).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Erfaring med overdosering hos mennesker

Det finnes ingen klinisk erfaring med overdosering ved kombinert bruk av bupropion og naltrekson. Den maksimale daglige dosen ved kombinert bruk av bupropion og naltrekson som ble administrert i kliniske studier var 50 mg naltreksonhydroklorid og 400 mg bupropionhydroklorid. De alvorligste kliniske implikasjonene av overdosering ved kombinert bruk av bupropion og naltrekson er sannsynligvis relatert til bupropion.

Bupropion

Akutt inntak av doser som overstiger 10 ganger maksimal terapeutisk dose (som tilsvarer omtrent mer enn 8 ganger anbefalt daglig dose av naltrekson/bupropion) har vært rapportert. Anfall ble rapportert i ca. en tredjedel av disse overdosetilfellene. Andre alvorlige bivirkninger som er rapportert ved overdosering av bupropion alene omfattet hallusinasjoner, bevisstløshet, sinustakykardi og/eller EKG-forandringer som ledningsforstyrrelser (inkludert QRS-forlengelse) og arytmier. Feber,

muskelfrigiditet, rhabdomyolyse, hypotensjon, stupor, koma og respirasjonssvikt er rapportert, hovedsakelig når bupropion ble overdosert sammen med flere legemidler.

Selv om de fleste forsøkspersonene ble restituerte uten sekvele, er det rapportert dødsfall forbundet med overdoser av bupropion alene hos personer som har inntatt store doser av legemidlet.

Naltrekson

Det er begrenset erfaring med overdosering av naltrekson alene hos mennesker. I en studie fikk forsøkspersoner 800 mg naltreksonhydroklorid daglig (tilsvarende 25 ganger anbefalt daglig dose av naltrekson/bupropion) i opptil én uke, og det var ingen tegn på toksisitet.

Behandling av overdosering

Sikre frie luftveier, oksygenering og ventilasjon. Hjerterytme og vitale tegn bør overvåkes. EKG-overvåking anbefales også i de første 48 timene etter inntak. Generelle støttetiltak og symptombehandling anbefales også. Induksjon av emese anbefales ikke.

Aktivt kull bør administreres. Det er ingen erfaring med forsert diurese, dialyse, hemoperfusjon eller transfusjoner i behandlingen av overdosering ved kombinert bruk av bupropion og naltrekson. Det finnes ikke kjent spesifikk antidot for kombinert bruk av bupropion og naltrekson.

På grunn av dose-relatert risiko for anfall i forbindelse med bupropion, bør innleggelse på sykehus etter mistanke om overdosering av naltrekson/bupropion vurderes. Basert på dyrestudier anbefales det at anfall behandles med intravenøs benzodiazepin og andre støttetiltak etter behov.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: A08AA Sentraltvirkende midler mot fedme, ATC-kode: A08AA62 bupropion og naltrekson

Virkningsmekanisme og farmakodynamiske effekter

De nøyaktige nevrokjemiske appetittundertrykkende effekter av naltrekson/bupropion er ikke klarlagt. Legemidlet har to komponenter: naltrekson, en mu-opioid antagonist og bupropion, en svak reopptakshemmer av nevronal dopamin og norepinefrin. Disse komponentene påvirker to viktige områder i hjernen, særlig nucleus arcuatus i hypotalamus og det mesolimbiske dopaminerge belønningssystemet.

I nucleus arcuatus i hypotalamus stimulerer bupropion pro-opiomelanokortin (POMC) nevroner som frigjør alfa-melanocytstimulerende hormon (α -MSH) som så binder seg til og stimulerer melanokortin 4-reseptorer (MC4-R). Når α -MSH frigjøres, frigjør POMC-nevroner samtidig β -endorfin, en endogen agonist til de mu-opioide reseptorene. Bindingen av β -endorfin til mu-opioide reseptorer på POMC-nevroner medierer en negativ feedbacksløyfe på POMC-nevronene som fører til en reduksjon av frigjøringen av α -MSH. Blokkering av denne inhiberende feedbacksløyfen med naltrekson antas å muliggjøre en mer potent og langvarig aktivering av POMC-nevroner som på denne måten forsterker effektene av bupropion på energibalansen. Prekliniske data antyder at naltrekson og bupropion kan ha mer enn additive effekter i dette området for reduksjon av matinntaket når disse administreres sammen.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effektene av naltrekson/bupropion på vekttap, vedlikehold av vekt, livvidde, kroppssammensetning, fedmerelaterte markører for kardiovaskulære og metabolske parametere og pasientrapporterte vurderinger ble undersøkt i dobbeltblinde, placebokontrollerte fase II- og fase III-studier av fedme (BMI i området 27-45 kg/m²) med studievarighet på 16 til 56 uker, med randomisering til naltreksonhydroklorid (16 til 50 mg/dag) og/eller bupropionhydroklorid (300 til 400 mg/dag) eller placebo.

Effekt på vekttap og vedlikehold av vekt

Fire multisenter, dobbeltblinde, placebokontrollerte fase III-studier av fedme (NB301, NB302, NB303 og NB304) ble gjennomført for å evaluere effekten av naltrekson/bupropion i forbindelse med livsstilsmodifikasjoner hos 4536 forsøkspersoner, randomisert til naltrekson/bupropion eller placebo. Behandlingen ble innledet med en periode med doseøkning. Tre av disse studiene (NB-301, NB-302 og NB-304) hadde det primære endepunktet ved 56 uker, og 1 studie (NB-303) hadde det primære endepunktet ved uke 28, men fortsatte i 56 uker. Studiene NB-301, NB-303 og NB-304 omfattet periodisk instruksjon fra studiestedene for å redusere kaloriinntak og øke fysisk aktivitet, mens NB-302 omfattet et intensivt program for atferdsmodifikasjon som besto av 28 grupperådgivningsøkter over 56 uker, i tillegg til et forskrevet strengt kostholds- og treningsregime. NB-304 evaluerte forsøkspersoner med type 2 diabetes som ikke oppnådde det glykemiske målet på HBA1c < 7 % (53 mmol/mol) med orale anti-diabetesmidler eller bare med kostholds- og treningsregime. NB-303 omfattet en blindet re-randomisering og tillegg av en høyere dose naltrekson (naltreksonhydroklorid 48 mg / bupropionhydroklorid 360 mg) i uke 28 til halvparten av kohorten av forsøkspersoner i den aktive behandlingsarmen som ikke responderte adekvat på behandling, og det primære endepunktet som sammenlignet vektendring med 32 mg naltreksonhydroklorid /360 mg bupropion hydroklorid kontra placebo, ble evaluert ved uke 28.

Av den totale populasjonen på 4536 forsøkspersoner i fase III-studier med naltrekson/bupropion hadde 25 % hypertensjon, 33 % hadde fastende glukosenivå ≥ 100 mg/dl (5,6 mmol/l) ved baseline, 54 % hadde dyslipidemi ved opptak i studien og 11 % hadde type 2 diabetes.

I de samlede fase III-studiene var gjennomsnittsalderen 46 år, 83 % var kvinner og 77 % var hvite/kaukasiske, 18 % var svarte/fargede og 5 % av andre raser. Gjennomsnittlig BMI ved baseline var 36 kg/m² og omkretsen rundt midjen var 110 cm. De to primære endepunktene var prosentvis endring fra baseline kroppsvekt og andelen av forsøkspersoner som oppnådde $\geq 5\%$ total reduksjon av kroppsvekt. Dataoppsummeringer for gjennomsnittlig endring i kroppsvekt gjenspeiler Intent-to-Treat (ITT) populasjonen, definert som personer som ble randomisert, fikk målt kroppsvekt ved baseline og hadde minst én måling av kroppsvekten etter baseline i den definerte behandlingsfasen, ved hjelp av analyse med videreføring av siste observasjon (LOCF) samt en analyse av fullførte forløp. Ved oppsummering av andelen av forsøkspersoner som oppnådde $\geq 5\%$ eller $\geq 10\%$ reduksjon av kroppsvekt ble det benyttet en analyse med videreføring av baselineobservasjon (BOCF) for alle randomiserte forsøkspersoner. Samlet etterlevelse var den samme fra studie til studie og mellom behandlingsgruppene. Ratene for behandlingsetterlevelse i de integrerte fase III-studiene var: 67 % NB kontra 74 % placebo etter 16 uker, 63 % NB kontra 65 % placebo etter 26 uker, 55 % NB kontra 55 % placebo etter 52 uker.

Som vist i tabell 2 hadde forsøkspersonene i NB-301-studien et gjennomsnittlig prosentvis vekttap på -5,4 % mens de fikk naltrekson/bupropion, sammenlignet med -1,3% hos forsøkspersoner behandlet med placebo. Vekttap på minst 5 % i forhold til baseline kroppsvekt ble observert oftere hos forsøkspersoner som ble behandlet med naltrekson/bupropion (31 %), sammenlignet med placebo (12 %) (tabell 3). Mer uttalt vekttap ble observert i kohortstudien av forsøkspersoner som fullførte 56 uker med behandling med naltrekson/bupropion (-8,1 %), sammenlignet med placebo (-1,8 %). Det ble sett sammenlignbare resultater i NB-303-studien, som var av tilsvarende design, med betydelig vekttap observert hos forsøkspersoner som ble behandlet med naltrekson/bupropion, sammenlignet med placebo ved det primære endepunktet i uke 28 som vedvarte i 56 uker fra baseline (tabell 3).

Naltrekson/bupropion ble også evaluert i kombinasjon med intensiv rådgiving for atferdsmodifikasjon i studien NB-302. Tilsvarende var det større gjennomsnittlig vekttap fra baseline for behandling med naltrekson/bupropion (-8,1 %), sammenlignet med studie NB-301 (-5,4 %) i uke 56 og for placebo (-4,9 %) sammenlignet studie NB-301 (-1,3 %).

Behandlingseffektene som ble observert hos forsøkspersoner med fedme og overvekt som også hadde type 2 diabetes mellitus (studie NB-304) var litt mindre markert enn i de andre fase III-studiene. Naltrekson/bupropion (-3,7 %) var signifikant ($p < 0,001$) mer effektivt enn placebobehandling (1,7 %) i denne populasjonen.

Tabell 2.

Gjennomsnittlig vekttap (% endring) med naltrekson/bupropion (NB) fra baseline til uke 56 i fase III-studiene NB-301, NB-302, og NB-304 og fra baseline til uke 28 i fase III-studien NB-303

	Data 56 uker						Data 28 uker	
	NB-301		NB-302		NB-304		NB-303	
	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO
Intent-to-Treat analysesett								
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 gjennom- snittlig (95 % KI) % endring fra baseline	-5,4* (-6,0, -4,8)	-1,3 (-1,9, -0,7)	-8,1* (-8,8, -7,4)	-4,9 (-6,1, -3,7)	-3,7* (-4,3, -3,1)	-1,7 (-2,5, - 0,9)	-5,7* (-6,1, -5,3)	-1,9 (-2,4, -1,4)
Analysesett av fullførte⁺⁺								
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 gjennom- snittlig (95 % KI) % endring fra baseline	-8,1 (-9,0, -7,2)	-1,8 (-2,7, -0,9)	-11,5 (-12,6, - 10,4)	-7,3 (-9,0, -5,6)	-5,9 (-6,8, -5,0)	-2,2 (-3,4, - 1,0)	-7,8 (-8,3, -7,3)	-2,4 (-3,0, -1,8)

KI: konfidensintervall, LS: minste kvadrater

95 % konfidensintervall beregnet som gjennomsnitt av LS \pm 1,96 x standardfeil

+ Forsøkspersonene som ble randomisert hadde en måling av kroppsvekt ved baseline og hadde minst én måling av kroppsvekten etter baseline i den definerte behandlingsfasen. Resultatene er basert på videreføring av siste observasjon (LOCF).

⁺⁺ Forsøkspersoner som hadde en måling av kroppsvekt ved baseline og en måling etter baseline og som fullførte 56 ukers (Studiene NB-301, NB-302 og NB-304) eller 28 ukers (NB-303) behandling.

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

Studiene NB-301, NB-302 og NB-303 ble utført med forsøkspersoner som led av fedme eller overvekt, eller fedme med komorbiditeter. Studie NB-302 hadde et mer intensivt program for atferdsmodifikasjon mens det primære endepunktet for NB-303 var å åpne for re-randomisering til forskjellige doser i den siste delen av studien ved uke 28. Studie NB-304 ble utført med forsøkspersoner som led av overvekt eller fedme i tillegg til type 2 diabetes mellitus.

Prosentandelen av forsøkspersoner med ≥ 5 % eller ≥ 10 % vekttap fra baseline var større med naltrekson/bupropion, sammenlignet med placebo i alle fire fase III-studiene av fedme (tabell 3).

Tabell 3.

Prosentandel (%) av forsøkspersoner som mistet $\geq 5\%$ og $\geq 10\%$ av kroppsvekten fra baseline til uke 56 i fase III-studiene NB 301, NB 302 og NB-304, og fra baseline til uke 28 i fase III-studien NB 303

	Data 56 uker						Data 28 uker	
	NB-301		NB-302		NB-304		NB-303	
	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO
Randomisert populasjon⁺								
N	583	581	591	202	335	170	1001	495
$\geq 5\%$ vekttap	31*	12	46**	34	28*	14	42*	14
$\geq 10\%$ vekttap	17*	5	30*	17	13**	5	22*	6
Fullførte⁺⁺								
N	296	290	301	106	175	100	619	319
$\geq 5\%$ vekttap	62	23	80	60	53	24	69	22
$\geq 10\%$ vekttap	34	11	55	30	26	8	36	9

⁺ Med videreføring av baselineobservasjon (BOCF)

⁺⁺ Forsøkspersoner som hadde en måling av kroppsvekt ved baseline og en måling etter baseline og som fullførte 56 ukers (Studiene NB-301, NB-302 og NB-304) eller 28 ukers (NB-303) behandling.

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

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

Studiene NB-301, NB-302 og NB-303 ble utført med forsøkspersoner som led av fedme eller overvekt, eller fedme med komorbiditeter. Studie NB-302 hadde et mer intensivt program for atferdsmodifikasjon mens det primære endepunktet for NB-303 var å åpne for re-randomisering til forskjellige doser i den siste delen av studien ved uke 28. Studie NB-304 ble utført med forsøkspersoner som led av overvekt eller fedme i tillegg til type 2 diabetes mellitus.

Av forsøkspersonene med observerte data i uke 16 i fire kliniske fase III-studier, hadde 50,8 % av de som ble randomisert til å få naltrekson/bupropion mistet $\geq 5\%$ av kroppsvekten ved baseline, sammenlignet med 19,3 % av placebobehandlede forsøkspersoner (respondere ved uke 16). Etter ett år var gjennomsnittlig vekttap (ved bruk av LOCF-metodologi) blant disse respondere ved uke 16 som fikk naltrekson/bupropion 11,3 %, og av disse hadde 55 % tapt $\geq 10\%$ kroppsvekt. I tillegg hadde respondere ved uke 16 som fikk naltrekson/bupropion en høy fullføringsgrad, og 87 % fullføre ett års behandling. Terskelen med $\geq 5\%$ vekttap ved uke 16 hadde 86,4 % positiv prediktiv verdi, og 84,8 % negativ prediktiv verdi for å fastslå hvorvidt en forsøksperson, behandlet med naltrekson/bupropion vil oppnå minst 5 % vekttap ved uke 56. Pasienter som ikke nådde det tidlige responskriteriet hadde ikke økt tolerabilitet eller problemer med sikkerheten i forhold til pasienter som hadde en fordelaktig tidlig respons.

Effekt på kardiovaskulære og metabolske parametere

Forbedringer ble observert for livvidde (inkludert forsøkspersoner med type 2 diabetes), triglyserider, HDL-C og LDL-C/HDL-C-forholdet for forsøkspersoner behandlet med naltrekson/bupropion kontra placebo i alle fase III-studier (tabell 4). Forbedringer i triglyserider, HDL-C og LDL-C/HDL-C-forholdet ble sett hos forsøkspersoner som ble behandlet med naltrekson/bupropion og diagnostisert med baseline dyslipidemi, uavhengig av behandling mot dyslipidemi. Endringer i gjennomsnittlig blodtrykk er beskrevet i pkt. 4.4. Hos forsøkspersoner som ikke har type 2 diabetes, var det i tillegg reduksjoner i fastende insulin og HOMA-IR, et mål på insulinresistens hos de forsøkspersonene som ble behandlet med naltrekson/bupropion.

Effekter på glykemisk kontroll hos overvektige forsøkspersoner med type 2 diabetes

Etter 56 uker med behandling av forsøkspersoner med type 2 diabetes (NB-304), viste naltrekson/bupropion forbedringer i glykemiske kontrollparametere, sammenlignet med placebo (tabell 4). Større HbA1c-forbedring, sammenlignet med placebo ble observert på første måling etter baseline (uke 16, $p < 0,001$). Gjennomsnittlig HbA1c-ending fra baseline til uke 56 var -0,63 % for forsøkspersoner behandlet med naltrekson/bupropion, sammenlignet med forsøkspersoner på placebo -0,14 % ($p < 0,001$). Hos forsøkspersoner med baseline HbA1c $> 8\%$ (64 mmol/mol), var HbA1c-enderinger ved endepunktet på -1,1 % og -0,5 % for henholdsvis naltrekson/bupropion og placebo. Det ble observert forbedringer i fastende glukose, fastende insulin, HOMA-IR og prosentandel av forsøkspersoner som måtte ha diabetes nødmedisin blant dem som ble behandlet med naltrekson/bupropion kontra placebo.

Tabell 4.

Endring i kardiovaskulære og metabolske parametere fra baseline til uke 56 i fase III-studiene NB 301, NB 302 og NB-304, og fra baseline til uke 28 i fase III-studien NB 303

	Data 56 uker						Data 28 uker	
	NB-301		NB-302		NB-304		NB-303	
	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO
Fullt analysesett⁺								
N	471	511	482	193	265	159	825	456
Livvidde, cm	-6,2*	-2,5	-10,0*	-6,8	-5,0*	-2,9	-6,2*	-2,7
Triglyserider, % endring	-12,7*	-3,1	-16,6*	-8,5	-11,2*	-0,8	-7,3*	-1,4
HDL-C, mg/dl	3,4*	-0,1	4,1*	0,9	3,0*	-0,3	1,2*	-1,4
LDL-C/HDL-C-forhold	-0,21*	-0,05	-0,05*	0,12	-0,15*	0,04	-0,15*	0,07
HbA1c, %	Ikke relevant				-0,6*	-0,1	Ikke relevant	
Fastende glukose, mg/dl	-3,2*	-1,3	-2,4	-1,1	-11,9	-4,0	-2,1	-1,7
Fastende insulin % endring	-17,1*	-4,6	-28,0*	-15,5	-13,5	-10,4	-14,1*	-0,5
HOMA-IR, % endring	-20,2*	-5,9	-29,9*	-16,6	-20,6	-14,7	-16,4*	-4,2

+ Basert på LOCF med videreføring av siste observasjon på medikament.

* P-verdi < 0,05 (nominelle verdier) sammenlignet med placebogruppen.

Studiene NB-301, NB-302 og NB-303 ble utført med forsøkspersoner som led av fedme eller overvekt, eller fedme med komorbiditeter. Studie NB-302 hadde et mer intensivt program for atferdsmodifikasjon mens det primære endepunktet for NB-303 var å åpne for re-randomisering til forskjellige doser i den siste delen av studien ved uke 28. Studie NB-304 ble utført med forsøkspersoner som led av overvekt eller fedme i tillegg til type 2 diabetes mellitus.

Effekt på kroppssammensetning

I en undergruppe av forsøkspersoner ble kroppssammensetning målt ved bruk av DEXA (dual energy X-ray absorptiometry) (naltrekson/bupropion = 79 forsøkspersoner og placebo = 45 forsøkspersoner) og CT-skanning (computertomografi) (naltrekson/bupropion = 34 forsøkspersoner og placebo = 24 forsøkspersoner). DEXA-undersøkelsen viste at behandling med naltrekson/bupropion var forbundet med større reduksjoner av totalt kroppsfett og visceralt adipøst vev fra baseline enn placebo. Som forventet hadde forsøkspersoner som ble behandlet med naltrekson/bupropion større gjennomsnittlig økning fra baseline, sammenlignet med placebo-behandlede forsøkspersoner, i prosentandelen av fettfri kroppsmasse. Disse resultatene tyder på at det meste av vektøst kunne tilskrives en reduksjon av fettvev, inkludert visceralt fettvev.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Mysimba i én eller flere undergrupper av den pediatrik populasjonen ved fedme (se pkt. 4.2 om informasjon om bruk i pediatrik populasjon). Naltrekson/bupropion bør ikke brukes hos barn og ungdom.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Resultatene fra en studie av relativ biotilgjengelighet etter én enkeltdose hos friske frivillige viste at naltrekson/bupropion tabletter, hvis dosejusterte, er bioekvivalente, basert på gjennomsnittlig AUC_{0-∞}-forhold og 90 % konfidensintervall til naltrekson tabletter med umiddelbar frisetting (IR) og bupropion depottabletter (PR), gitt alene.

Absorpsjon:

Etter oral administrasjon av en enkeltdose naltrekson/bupropion tabletter til friske frivillige ble maksimal konsentrasjon av naltrekson og bupropion oppnådd henholdsvis ca. 2 og 3 timer etter administrasjon av naltrekson/bupropion. Det var ingen forskjeller i biotilgjengelighet, målt med AUC, av naltrekson og bupropion når de ble gitt i kombinasjon enn når de ble gitt alene. Gitt den forlengede avleveringen av naltrekson/bupropion, ble imidlertid C_{max} for naltrekson betydelig redusert, sammenlignet med 50 mg naltreksonhydroklorid IR administrert alene (ca. dobling etter dosejustering). C_{max} for bupropion fra naltrekson/bupropion (180 mg bupropionhydroklorid) tilsvarte C_{max} for bupropion PR (150 mg bupropionhydroklorid), og dette indikerer at C_{max} for bupropion, oppnådd med naltrekson/bupropion (360 mg bupropionhydroklorid/dag) kan sammenlignes med det som oppnås med kommersielt tilgjengelig bupropion PR (300 mg bupropionhydroklorid/dag), administrert alene.

Naltrekson/bupropion absorberes i høy grad fra gastrointestinalkanalen (> 90 % absorbert), men naltrekson har en signifikant first-pass-effekt som begrenser systemisk biotilgjengelighet, og bare 5-6 % når systemisk sirkulasjon uforandret.

Effekt av matinntak:

Når naltrekson/bupropion ble gitt sammen med et svært fettholdig måltid, ble AUC og C_{max} for naltrekson henholdsvis 2,1 ganger og 3,7 ganger høyere, og AUC og C_{max} for bupropion ble 1,4 ganger og 1,8 ganger høyere. Ved steady state medførte effekten av matinntak at AUC og C_{max} ble henholdsvis 1,7 ganger og 1,9 ganger høyere for naltrekson og 1,1 ganger og 1,3 ganger høyere for bupropion. Klinisk erfaring, inkludert varierende prandiale forhold, understøtter at tabletter med naltrekson/bupropion skal tas sammen med mat.

Distribusjon:

Gjennomsnittlig distribusjonsvolum ved steady state (V_{ss}/F) for oralt administrert naltrekson og bupropion, gitt som naltrekson/bupropion var henholdsvis 5697 liter og 880 liter. Plasmaproteinbindingen er ikke høy, verken for naltrekson (21 %) eller for bupropion (84 %), og det indikerer et lavt potensial for legemiddelinteraksjoner ved fortregning.

Biotransformasjon og eliminasjon:

Etter en oral enkeltdose av naltrekson/bupropion-tabletter til friske frivillige var gjennomsnittlig eliminasjonshalveringstid $T_{1/2}$ ca. 5 timer for naltrekson og 21 timer for bupropion.

Naltrekson

Hovedmetabolitten til naltrekson er 6-beta-naltreksol. Den er mindre potent enn naltrekson, men blir eliminert saktere og sirkulerer således ved mye høyere konsentrasjon enn naltrekson. Naltrekson og 6-beta-naltreksol metaboliseres ikke av cytokrom P450-enzymene, og *in vitro*-studier indikerer at det ikke er noe potensial for hemming eller induksjon av viktige isozymene. Naltrekson metaboliseres hovedsakelig til 6-beta-naltreksol av dihydrodiol-dehydrogenaser (DD1, DD2 og DD4). Andre viktige metaboliseringsmekanismer er dannelsen av metabolittene 2-hydrokso-3-O-metylnaltrekson og 2-hydrokso-3-O-metyl-6-beta-naltreksol, som antas medierte av katekol-O-metyltransferaser (COMT) og glukuronidering som antas medierte av UGT1A1 og UGT2B7.

Naltrekson og dets metabolitter skilles hovedsakelig ut via nyrene (37 til 60 % av dosen). Den deriverte verdien for renal utskillelse av naltrekson etter oral administrasjon, justert for plasmaproteinbinding, er 89 ml/min. Enzymet som står for den viktigste eliminasjonsveien er ikke kjent. Utskillelse via avføring er en mindre viktig eliminasjonsvei.

Bupropion

Bupropion blir hovedsakelig metabolisert til tre aktive metabolitter: hydroksybupropion, trehydrobupropion og erythrohydrobupropion. Metabolittene har lenger eliminasjonshalveringstid enn bupropion og akkumuleres i større grad. *In vitro*-funn tyder på at CYP2B6 er det viktigste isozymet som er involvert i dannelsen av hydroksybupropion mens CYP1A2, 2A6, 2C9, 3A4 og 2E1 er mindre involvert. Dannelsen av trehydrobupropion er derimot rapportert i litteraturen å være medierte av

11-beta-hydroksysteroid-dehydrogenase 1. Metaboliseringsmekanismen som fører til dannelsen av erytrohydrobupropion er ikke kjent

Bupropion og dets metabolitter hemmer CYP2D6. Plasmaproteinbindingen av hydroksybupropion er den samme som for bupropion (84%) mens de andre to metabolittene har omtrent halvparten så høy bindingsgrad.

Etter oral administrasjon av 200 mg ¹⁴C-bupropionhydroklorid til mennesker, ble henholdsvis 87 % og 10 % av den radiomerkede dosen gjenfunnet i urin og avføring. Fraksjonen av den orale dosen av bupropion som ble utskilt uforandret var 0,5 %, et funn som er konsistent med den utstrakte metabolismen av bupropion.

Akkumulasjon:

Etter administrasjon av naltrekson/bupropion to ganger daglig, akkumuleres naltrekson ikke mens 6-beta-naltreksol akkumuleres over tid. På grunnlag av dets halveringstid er det beregnet at 6-beta-naltreksol når steady-state-konsentrasjoner etter ca. 3 dager. Metabolittene av bupropion (og i mindre grad enn ikke-metabolisert bupropion) akkumuleres og når steady state-konsentrasjoner etter ca. 1 uke. Det er ikke utført studier som sammenligner AUC eller C_{max} av naltrekson/bupropion depottabletter med bupropion PR eller naltrekson IR, administrert enkeltvis i gjentatte doser (dvs. under steady state-forhold).

Spesielle populasjoner

Kjønn og rase: Samlede analysedata for naltrekson/bupropion avslørte ingen meningsfylte forskjeller mellom kjønn eller rase med tanke på de farmakokinetiske parameterne for bupropion og naltrekson. Det var imidlertid bare hvite/kaukasiske og svarte/fargede som ble undersøkt i betydelig grad. Det er ikke nødvendig med dosejusteringer på grunn av kjønn eller rase.

Eldre: Farmakokinetikken til naltrekson/bupropion er ikke undersøkt i den eldre populasjonen. Siden de metabolske produktene av naltrekson/bupropion skilles ut via nyrene og siden eldre har større sannsynlighet for nedsatt nyrefunksjon, skal det utvises forsiktighet ved fastsetting av dose, og det kan være nyttig å overvåke nyrefunksjonen. Naltrekson/bupropion anbefales ikke til pasienter over 75 år.

Røykere: Samlede analysedata for naltrekson/bupropion avslørte ingen meningsfylte forskjeller i plasmakonsentrasjonene av bupropion eller naltrekson hos røykere, sammenlignet med ikke-røykere. Effektene av sigarettøyking på farmakokinetikken til bupropion ble studert hos 34 friske frivillige menn og kvinner, 17 var vanerøykere og 17 var ikke-røykere. Etter oral administrasjon av én 150 mg enkeltdose av bupropionhydroklorid var det ingen statistisk signifikant forskjell i C_{max}, halveringstid, T_{max}, AUC eller clearance av bupropion eller dets metabolitter mellom røykere og ikke-røykere.

Nedsatt leverfunksjon: Det er ingen tilgjengelige data for naltrekson/bupropion hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Basert på tilgjengelige opplysninger fra utgitt litteratur og eksisterende produktgodkjenninger for de enkelte komponentene, er systemisk eksponering signifikant høyere for bupropion og dets metabolitter (2 til 3 ganger høyere), og for naltrekson og dets metabolitter (opptil 10 ganger høyere) hos personer med cirrhose som har moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon. Naltrekson/bupropion er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, og anbefales ikke hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon.

Nedsatt nyrefunksjon: Det er utført en enkeltdoses farmakokinetikkstudie med naltrekson/bupropion hos personer med lett, moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med personer med normal nyrefunksjon. Resultater fra denne studien demonstrerte at AUC for plasmakonsentrasjoner av naltrekson og -metabolitter og av bupropion og -metabolitter økte med mindre enn det dobbelte hos pasienter med moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Mindre økninger ble observert for pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon. Basert på disse resultatene anbefales ingen dosejusteringer for pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon. For pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon, skal den maksimalt anbefalte daglige dosen for naltrekson/bupropion reduseres (se pkt. 4.2). Naltrekson/bupropion er kontraindisert ved terminal nyresvikt (se pkt. 4.3).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Effektene av bupropion og naltrekson i kombinasjon er ikke studert hos dyr.

Ikke-kliniske data på de enkelte komponentene indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet og karsinogenitet. Alle effekter i ikke-kliniske studier ble observert bare ved eksponeringer som ble vurdert som høyere enn maksimal eksponering hos mennesker, og dette har liten relevans for klinisk bruk. Det er imidlertid noe evidens for levertoksisitet ved økende doser siden det er funnet reversibel økning av leverenzymmer hos mennesker ved terapeutiske doser og enda høyere doser (se pkt. 4.4 og 4.8). Det er sett leverforandringer i dyrestudier med bupropion, men disse gjenspeiler aktiviteten til en induktor av leverenzymmer. Ved anbefalte doser hos mennesker induserer ikke bupropion sin egen metabolisme. Dette tyder på at leverfunnene hos laboratoriedyr har bare begrenset betydning i evalueringen og risikovurderingen av bupropion.

Reproduksjonstoksisitet:

Naltrekson (100 mg/kg/dag, ca. 30 ganger naltreksondosen i kombinasjonen naltrekson/bupropion, basert på mg/m²) forårsaket en signifikant økning i pseudo-graviditet hos rotte. Det forekom også en reduksjon i gravidtetsraten hos parete hunnrotter. Det var ingen effekt på fertilitet hos hanner på dette dosenivået. Disse observasjonenes relevans for human fertilitet er ikke kjent.

Det er vist at naltrekson har en embryocidal effekt hos rotter som fikk 100 mg/kg/dag med naltrekson (30 ganger dosen med naltrekson/bupropion) før og under drektighet og hos kaniner som fikk 60 mg/kg/dag med naltrekson (36 ganger dosen med naltrekson/bupropion) under organogenesisen.

En fertilitetsstudie av bupropion hos rotte i doser opptil 300 mg/kg/dag eller 8 ganger bupropiondosen i kombinasjonen naltrekson/bupropion viste ingen evidens for nedsatt fertilitet.

Gentoksisitet:

Naltrekson var negativ i de følgende gentoksisitetsstudiene *in vitro*: bakteriell revers-mutasjonsanalyse (Ames test), analyse av arvelig translokasjon, søster kromatid utvekslingstest i CHO-celler og analyse av genmutasjoner ved lymfom hos mus. Naltrekson var også negativ i en *in vivo* mikronukleusanalyse hos mus. Naltrekson testet derimot positivt i følgende analyser: Analyse av recessivt letale mutasjoner hos drosofile melanogaster, ikke-spesifikk DNA-skade i gjenopprettingstest i E. coli- WI-38-celler og urinprøve for metylerte histidinrester. Den kliniske relevansen av disse tvetydige funnene er ukjent.

Gentoksisitetsdata indikerer at bupropion har en svak bakteriell mutagen effekt, men ikke er mutagent hos pattedyr, og det er derfor ingen fare for gentoksisitet hos mennesker. Studier av mus og rotte bekrefter at bupropion ikke er karsinogent hos disse artene.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Liste over hjelpestoffer

Tablettkjerne:

Cysteinhydroklorid
Cellulose, mikrokrystallinsk
Hydroksypropylcellulose
Magnesiumstearat
Laktose, vannfri
Laktosemonohydrat
Krospovidon, type A
Indigokarmin aluminiumlakk (E132)
Hypromellose
Dinatriumedetat

Kolloidal silisiumdioksid

Filmdrasjering:

Polyvinylalkohol

Titandioksid (E171)

Makrogol 3350

Talkum

Indigokarmin aluminiumlakk (E132)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant

6.3 Holdbarhet

30 måneder

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30°C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/PCTFE/PVC/Aluminiumblister.

Pakningsstørrelse: 28, 112 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Orexigen Therapeutics Ireland Limited

2nd Floor

Palmerston House, Fenian Street

Dublin 2

Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/14/988/001-002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 26 mars 2015

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn den første periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon. Videre skal innehaver av markedsføringstillatelsen sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet i samsvar med kravene i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Innehaveren av markedsføringstillatelsen garanterer at i hvert medlemsland hvor Mysimba markedsføres skal alt helsepersonell som forventes å forskrive Mysimba motta en forskrivningsveiledning. Før lansering av Mysimba i hvert medlemsland skal innehaveren av markedsføringstillatelsen (MAH) bli enige om innhold og format av forskrivningsveiledningen med den nasjonale kompetente myndighet.

Forskrivningsveiledningen skal inneholde følgende nøkkelementer:

- En påminnelse om indikasjonen og behovet for å avbryte behandlingen hvis det oppstår usikkerhet omkring tolerabilitet og sikkerhet ved den pågående behandling eller hvis pasientene har mistet mindre enn 5 % av deres innledende kroppsvekt etter 16 uker;
- En påminnelse om kontraindikasjoner, advarsler og forsiktighetsregler samt pasientkarakteristika som gir pasienten større risiko for bivirkninger av Mysimba for å sikre forsvarlig utvelgelse av pasienter.

- **Forpliktelse til å utføre tiltak etter autorisasjon**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
<i>Sikkerhetsstudie etter godkjenning</i> Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal utføre og sende inn resultatene av en multisenter, randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert fase IV-studie for å vurdere effekten av naltrekson depottabletter (ER) / bupropion (ER) på større kardiovaskulære hendelser (MACE) hos personer med overvekt og fedme. Studien skal overvåkes av en dataovervåkingskomité (DMC). Før oppstart av studien skal man komme frem til enighet om studieprotokollen, inkludert de viktigste aspektene av oppgavene til DMC.	Innsending av endelig studierapport innen 31. mars 2022. Innsending av protokollen senest 31. mars 2015

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERPAKNING

1. LEGEMIDLETS NAVN

Mysimba 8 mg/90 mg depottabletter
naltreksonhydroklorid/bupropionhydroklorid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 8 mg naltreksonhydroklorid, tilsvarende 7,2 mg naltrekson og 90 mg bupropionhydroklorid, tilsvarende 78 mg bupropion.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

112 depottabletter
28 depottabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til oral bruk.
Tablettene skal ikke tygges, deles eller knuses.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30°C.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSE

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

mysimba
8 mg / 90 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Mysimba 8 mg/90 mg depottabletter
naltreksonhydroklorid/bupropionhydroklorid

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Orexigen

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Mysimba 8 mg/90 mg depottabletter naltreksonhydroklorid/bupropionhydroklorid

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Mysimba er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Mysimba
3. Hvordan du bruker Mysimba
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Mysimba
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Mysimba er og hva det brukes mot

Mysimba inneholder 2 virkestoffer: naltreksonhydroklorid og bupropionhydroklorid og skal brukes av voksne med fedme eller overvekt for å kontrollere vekten sammen med et kalorifattig kosthold og fysisk aktivitet. Dette legemidlet virker på områder i hjernen som er med på å kontrollere matinntaket og energiforbruket.

Fedme hos voksne over 18 år er definert som en kroppsmasseindeks (BMI) som er høyere enn eller lik 30, og overvekt hos voksne over 18 år er definert som en kroppsmasseindeks som er høyere enn eller lik 27 og mindre enn 30. Kroppsmasseindeksen beregnes som målt kroppsvekt (kg) dividert på kvadratet av målt høyde (m²).

Mysimba er godkjent til bruk hos pasienter med en innledende kroppsmasseindeks på 30 eller høyere. Det kan også gis til pasienter med en kroppsmasseindeks mellom 27 og 30 hvis de har vektrelaterte tilleggstilstander som f.eks. kontrollert høyt blodtrykk (hypertensjon), type 2 diabetes eller høye nivåer av lipider (fett) i blodet.

Behandling med Mysimba kan avbrytes av legen din etter 16 uker hvis du ikke har mistet minst 5 prosent av din innledende kroppsvekt. Legen din kan også anbefale deg å avslutte behandlingen hvis det foreligger noen bekymringer for økt blodtrykk eller for sikkerheten av eller toleransen for dette legemidlet.

2. Hva du må vite før du bruker Mysimba

Bruk ikke Mysimba:

- dersom du er allergisk overfor naltrekson, bupropion eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6),
- dersom du har unormalt høyt blodtrykk (hypertensjon) som ikke er kontrollert ved bruk av et legemiddel,

- dersom du har en lidelse som forårsaker kramper (anfall) eller hvis du tidligere har hatt kramper,
- dersom du har en hjernesvulst,
- dersom du har pleid å drikke mye og nylig har sluttet å drikke alkohol eller du skal slutte å drikke mens du bruker Mysimba,
- dersom du nylig har sluttet å ta beroligende midler eller midler til behandling av angst (særlig benzodiazepiner) eller hvis du skal slutte å bruke dem mens du bruker Mysimba,
- dersom du har en bipolar lidelse (ekstreme stemningsleiesvingninger),
- dersom du bruker andre legemidler som inneholder naltrekson eller bupropion,
- dersom du har en spiseforstyrrelse eller har hatt en spiseforstyrrelse tidligere (f.eks. bulimi eller anoreksi),
- dersom du er avhengig av opiater eller opiatagonister (f.eks. metadon) eller hvis du er i ferd med å slutte brått med disse,
- dersom du tar legemidler mot depresjon eller Parkinsons sykdom, såkalte monoaminoksidasehemmere (MAO-hemmere) eller har tatt det i løpet av de siste 14 dagene,
- dersom du har alvorlig leversykdom,
- dersom du har nyresvikt.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Mysimba.

Dette er viktig fordi noen tilstander vil øke sannsynligheten for bivirkninger (se også avsnitt 4).

Hvis du føler deg **deprimert, overveier selvmord, tidligere har gjort selvmordsforsøk eller har andre mentale helseproblemer**, skal du underrette legen din før du bruker dette legemidlet.

Kramper (anfall)

Det er vist at Mysimba kan forårsake kramper (anfall) hos opp til 1 av 1000 pasienter (se også avsnitt 4). Du skal underrette legen din før du bruker dette legemidlet:

- dersom du har hatt en alvorlig hodeskade eller hodetraume,
- dersom du drikker alkohol regelmessig (se "Inntak av Mysimba sammen med alkohol"),
- dersom du regelmessig bruker legemidler for å få sove (sedativer),
- dersom du for øyeblikket er avhengig av eller misbruker kokain eller andre stimulerende midler,
- dersom du har diabetes og bruker insulin eller legemidler som tas gjennom munnen og som kan gi deg lavt blodsukker (hypoglykemi), eller
- dersom du bruker legemidler som kan øke risikoen for at du får kramper (se "Andre legemidler og Mysimba").

Hvis du får kramper (anfall), skal du slutte å bruke Mysimba og kontakte legen din øyeblikkelig.

Du skal slutte å bruke Mysimba umiddelbart og rådføre deg med legen din dersom du opplever symptomer på en **allergisk reaksjon**, som f.eks. hevelse i halsen, tungen, leppene eller ansiktet, svelge- eller pusteproblemer, svimmelhet, feber, utslett, smerter i ledd og/eller muskler, kløe eller elveblest, etter at du har tatt dette legemidlet (se også avsnitt 4).

Du skal snakke med legen din, særlig dersom:

- du har **høyt blodtrykk** før du begynner med Mysimba, fordi det kan bli forverret. Du vil få målt blodtrykket og pulsen før du begynner å bruke Mysimba og mens du bruker det. Hvis blodtrykket eller pulsen øker betydelig, kan det hende at du må slutte med Mysimba.
- du har ukontrollert **koronar arteriesykdom** (en hjertesykdom som skyldes dårlig blodgjennomstrømming i blodkarene i hjertet) med symptomer som f.eks. angina (kjennetegnet ved brystmerter), eller et nylig hjerteinfarkt.
- du allerede har eller har hatt en tilstand som påvirker blodsirkulasjonen i hjernen (**cerebrovaskulær sykdom**)
- du har **leverproblemer** før du begynner med Mysimba
- du har **nyreproblemer** før du begynner med Mysimba
- du tidligere har hatt mani (at du føler deg opprømt eller overdrevent opphisset, noe som fører til uvanlig oppførsel).

Eldre personer

Vær forsiktig når du bruker Mysimba hvis du er 65 år eller eldre. Mysimba anbefales ikke hvis du er over 75 år.

Barn og ungdom

Det er ikke utført noen studier hos barn og ungdom under 18 år. Derfor bør Mysimba ikke brukes hos barn og ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Mysimba

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Bruk ikke Mysimba sammen med:

- **Monoaminoksidasehemmere** (legemidler til behandling av depresjon og Parkinsons sykdom) som f.eks. fenelzin, selegilin eller rasagilin. Du må slutte å bruke disse legemidlene minst 14 dager før du begynner med Mysimba (se "Bruk ikke Mysimba").
- **Opiater og legemidler som inneholder opiat**, f.eks. til behandling av hoste og forkjølelse (som f.eks. miksturer som inneholder dekstrometorfan eller kodein), opiatavhengighet (som f.eks. metadon), smerter (for eksempel, morfin og kodein), diaré (for eksempel opiumsdråper). Du må ha sluttet med å bruke alle opiatholdige legemidler 7-10 dager før du begynner å bruke Mysimba. Legen din kan ta en blodprøve for å sjekke at kroppen din har kvittet seg med disse legemidlene før du begynner med behandlingen. Naltrekson blokkerer effektene av opiat. Hvis du tar større doser av opiat for å overvinne disse effektene av naltrekson kan du få en akutt opiatforgiftning som kan være livstruende. Etter at du har avsluttet behandlingen med Mysimba, kan du være mer følsom overfor små doser av opiat (se "Bruk ikke Mysimba").

Du skal underrette legen din hvis du bruker noen av de følgende legemidlene fordi legen din vil overvåke deg nøye med tanke på bivirkninger:

- Legemidler som kan, hvis de brukes alene eller sammen med naltrekson/bupropion, øke **risikoen for kramper/anfall** som f.eks.:
 - legemidler mot depresjon og andre mentale helseproblemer,
 - steroider (unntatt dråper, kremer og salver for øyne og hud eller inhalatorer for luftveissykdommer som f.eks. astma),
 - legemidler mot malaria,
 - kinoloner (antibiotika som f.eks. ciprofloksasin til behandling av infeksjoner),
 - tramadol (smertestillende som hører til gruppen opiat),
 - teofyllin (brukes til behandling av astma),
 - antihistaminer (legemidler til behandling av høyfeber, kløe og andre allergiske reaksjoner) som forårsaker søvnighet (som f.eks. klorfenamin), legemidler som senker blodsukkeret (som f.eks. insulin, sulfonyleurea som f.eks. glyburid eller glibenklamid, og meglitinider som f.eks. nateglinid eller repaglinid),
 - legemidler som hjelper deg til å sovne (beroligende som f.eks. diazepam)
- Legemidler til behandling av **depresjon** (som f.eks. desipramin, venlafaksin, imipramin, paroksetin, citalopram) eller andre mentale helseproblemer (som f.eks. risperidon, haloperidol, tiordiazin),
- Noen legemidler til behandling av **høyt blodtrykk** (betablokkere som f.eks. metoprolol og klonidin, et sentraltvirkende antihypertensivum),
- Noen legemidler til behandling av **uregelmessig hjerterytme** (som f.eks. propafenon, flekainid),
- Noen legemidler til behandling av **kreft** (som f.eks. cyklofosamid, ifosamid, tamoksifen),
- Noen legemidler mot **Parkinsons** sykdom (som f.eks. levodopa, amantadin og orfenadrin).
- Tiklopidin eller klopidogrel, brukes hovedsakelig til behandling av **hjertesykdom eller slag**,
- Legemidler til behandling av **HIV infeksjoner og AIDS**, som f.eks. efavirenz og ritonavir,
- Legemidler til behandling av **epilepsi** som f.eks. valproat, karbamazepin, fenytoin og fenobarbital.

Legen din vil overvåke deg nøye med tanke på bivirkninger og/eller kan være nødt til å justere dosen av det/de andre legemidlet/-ene eller Mysimba.

Inntak av Mysimba sammen med alkohol

Overdrevet bruk av alkohol under behandling med Mysimba kan øke risikoen for kramper (anfall), hendelser med mentale lidelser eller kan redusere toleransen for alkohol. Det kan hende at legen din foreslår at du ikke skal drikke alkohol mens du bruker Mysimba eller at du skal forsøke å drikke så lite som mulig. Hvis du drikker mye nå, skal du ikke stoppe brått fordi det kan øke risikoen for kramper.

Graviditet og amming

Mysimba bør ikke brukes i svangerskapet eller ved amming.

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Kjøring og bruk av maskiner

Mysimba kan gjøre at du føler deg svimmel, og dette kan svekke konsentrasjonsevnen og reaksjonsevnen.

Hvis du føler deg svimmel, skal du ikke bruke maskiner.

Mysimba inneholder laktose (en sukkertype).

Hvis du er blitt fortalt at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper, skal du kontakte legen din før du bruker dette legemidlet.

3. Hvordan du bruker Mysimba

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen er vanligvis 1 tablett (8 mg naltreksonhydroklorid / 90 mg bupropionhydroklorid) én gang daglig om morgenen. Dosen vil gradvis bli tilpasset som følger:

- **Uke 1:** Én tablett én gang daglig om morgenen.
- **Uke 2:** Én tablett to ganger daglig, én om morgenen og én tablett om kvelden
- **Uke 3:** Tre tabletter daglig, to om morgenen og én tablett om kvelden
- **Uke 4 og videre:** To tabletter to ganger daglig, to om morgenen og to tabletter om kvelden.

Maksimal anbefalt daglig dose av Mysimba er to tabletter to ganger daglig.

Etter 16 uker og hvert år etter behandlingsstart vil legen din vurdere om du skal fortsette å bruke Mysimba.

Hvis du har problemer med **leveren** eller **nyrene**, eller hvis du er **over 65 år**, og avhengig av hvor alvorlige problemene dine er, kan legen din gjøre en nøye vurdering av om dette legemidlet er hensiktsmessig for deg eller om du burde anbefales å ta en annen dose. Du bør også følges opp nøye for mulige bivirkninger. Det kan hende at legen tar blodprøver av deg før igangsetting av behandling med Mysimba hvis du har høyt blodsukker (diabetes) eller hvis du er eldre enn 65 år, slik at han/hun kan avgjøre om du skal bruke dette legemidlet eller om du trenger å ta en annen dose.

Dette legemidlet skal tas gjennom munnen (oral bruk). Tablettene skal svelges hele. Tablettene skal ikke tygges, deles eller knuses. Tablettene skal helst tas samtidig med mat.

Dersom du tar for mye av Mysimba

Dersom du tar for mange tabletter, øker det sannsynligheten for at du får kramper eller andre bivirkninger som ligner på de som er nevnt i avsnitt 4 nedenfor. **Ikke vent**, kontakt legen din eller akuttmottaket på nærmeste sykehus øyeblikkelig.

Dersom du har glemt å ta Mysimba

Hopp over den glemte dosen og ta den neste dosen din til vanlig tid. Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemte dose.

Dersom du avbryter behandling med Mysimba

Det kan være nødvendig å bruke Mysimba i minst 16 uker slik at det kan få full effekt. **Du må ikke avbryte behandlingen med Mysimba uten å snakke med legen din først.**

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger

Informér legen din umiddelbart hvis du merker noen av følgende alvorlige bivirkninger:

- Kramper (anfall):

Sjeldne – kan oppleves av opptil 1 av 1000 personer som bruker Mysimba og har risiko for å få kramper.

Symptomer på et krampeanfall omfatter krampetrekninger og vanligvis bevisstløshet. Den som har hatt et anfall kan være forvirret etterpå og husker kanskje ikke hva som skjedde.

Sannsynligheten for anfall øker hvis du tar for mye, hvis du bruker andre legemidler eller har større risiko enn vanlig (se avsnitt 2).

Andre bivirkninger omfatter:

Svært vanlige bivirkninger (kan oppleves av flere enn 1 av 10 personer)

- Kvalme, oppkast
- Smerter i magen
- Forstoppelse
- Hodepine
- Søvnvansker (pass på at du ikke tar Mysimba rett før sengetid)
- Angst, uro
- Smerter i ledd og muskler

Vanlige bivirkninger (kan oppleves av opptil 1 av 10 personer):

- Lavt antall av visse hvite blodceller (reduert antall lymfocytter)
- Svimmelhet, følelse av at alt går rundt (vertigo)
- Skjelving (tremor)
- Økt energi, irritabilitet
- Nedtrykthet, stemningsleieforstyrrelser
- Frysninger, feber
- Nedsatt appetitt, diaré
- Endret smak på mat (dysgeusi), munntørrehet, tannpine
- Konsentrasjonsvansker
- Tretthet (fatigue), sløvheter eller manglende energi (letargi)
- Ringing i ørene (tinnitus)
- Hurtig eller uregelmessig hjerterytme
- Hetetokter
- Rennende øyne
- Smerter i øvre del av magen
- Forsinket ejakulasjon
- Brystmerter, endringer på elektrokardiogram (nedtegnelse av den elektriske aktiviteten i hjertet)
- Overdreven svetting (hyperhidrose)
- Elveblest, utslett, kløe (pruritus)

- Hårtap (alopesi)

Mindre vanlige bivirkninger (kan oppleves av opptil 1 av 100 personer):

- Forkjølelsessår (oral herpes)
- Kløe, blemmer, sprekker og avskalling av huden mellom tærne (fotsopp eller tinea pedis)
- Hovne kjertler på halsen, i armhulen eller lysken (lymfadenopati)
- Stort væsketap (dehydrering)
- Nedsatt appetitt (anoreksi)
- Økt appetitt, vektøkning
- Unormale drømmer, mareritt
- Rødming
- Nervøsitet, følelse av fjernhet, uro, stemningsleiesvingninger, hallusinasjoner, forvirring, ekstrem mistenksomhet (paranoia), desorientering
- Nedsatt sexlyst
- Skjelving i hodet eller lemmer, som øker ved forsøk på å utføre en spesiell handling (intensjonstremor)
- Balanseforstyrrelser
- Hukommelsestap (amnesi), mental svekkelse
- Nesten-besvimelse (presynkope)
- Reisesyke
- Øresmerter, ubehag i øret
- Synsforstyrrelser, tåkesyn, øyeirritasjon, smerter eller hevelse, økt lysfølsomhet (fotofobi)
- Ubegag i nesen, tett og/eller rennende nese, nysing, bihulelidelse
- Sår hals, økning av slim som hostes opp, pustevansker, stemmeforstyrrelser, hoste, gjespning
- Variabelt eller økt blodtrykk (noen ganger alvorlig)
- Smerter i nedre del av magen
- Raping
- Hovne lepper
- Friskt blod fra endetarmsåpningen, vanligvis i eller sammen med avføring (blodig avføring)
- Utbulning av et organ eller vevet som omgir organet gjennom veggen i hulrommet som inneholder organet (brokk)
- Utslipp av luft fra tarmen (flatulens), hemorroider, magesår, hull i tennene
- Betennelse i galleblæren (cholecystitt)
- Et problem med ryggraden hvor den støttende skiven mellom to virvler (vertebra) buler ut (intervertebral skiveprotrusjon)
- Smerter i kjeve og lyske
- En lidelse som kjennetegnes med plutselig vannlatingstrang (imperios vannlatingstrang), unormalt hyppig vannlating, smertefull vannlating
- Uregelmessig menstruasjon, vaginalblødning, tørrhet i skjeden
- Vansker med å få og beholde reisning
- Unormal svakhetsfølelse (asteni)
- Tørste, varmfølelse
- Kalde ekstremiteter (hender, føtter)
- Økt nivå av kreatinin i blodet (tyder på nedsatt nyrefunksjon)
- Økt nivå av leverenzymene og bilirubin, leverlidelser, hepatitt
- Redusert hematokrit (tyder på redusert volum av røde blodceller)
- Kviser, fet hud

Sjeldne bivirkninger (kan oppleves av opptil 1 av 1 000 personer):

- Uvanlige blødninger eller blåmerker i huden
- Endringer i blodsukkernivået
- Irritabilitet eller fiendtlighet
- Selvmordstanker, selvmordsforsøk, følelse av å observere seg selv fra utsiden av kroppen eller følelse av ikke realistiske omgivelser (depersonalisering)
- Muskelstivhet, ukontrollerte bevegelser, problemer med å gå, koordinasjonsproblemer
- Svekket hukommelse
- Besvimelse

- Stikkende følelse eller nummenhet i hender eller føtter
- Utvidelse av blodkar, lavt blodtrykk når du reiser deg etter å ha sittet eller ligget (postural hypotensjon)
- Huden din eller det hvite i øynene blir gult (gulsott)
- Erythema multiforme (en alvorlig hudtilstand som kan påvirke munnen og andre kroppsdeler med røde, ofte kløende flekker på ben og armer), Stevens Johnsons syndrom (en sjelden hudtilstand med alvorlige blemmer og blødninger i lepper, øyne, munn, nese og kjønnsorganer)
- Forverring av psoriasis (fortykkede flekker med rød hud)
- Muskelrykninger
- Urinretensjon (vansker med å late vannet)

Svært sjeldne bivirkninger (kan oppleves av opptil 1 av 10 000 personer):

- Hevelse i øyelokk, ansikt, lepper, tunge eller hals som kan forårsake store pustevansker (angioødem), plutselig livstruende allergisk reaksjon (anafylaktisk sjokk)
- Fastkjørte, irrasjonelle tanker (vrangforestillinger), aggresjon
- Unormal nedbrytning av muskler som kan føre til nyreproblemer (rbdomyolyse)

Ikke kjent (hyppighet kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

- Psykose
- Mageubehag
- Dårlig fordøyelse

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Mysimba

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterpakningen etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares ved høyst 30°C.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Mysimba

- **Virkestoffer er** naltreksonhydroklorid og bupropionhydroklorid. Hver tablett inneholder 8 milligram naltreksonhydroklorid, tilsvarende 7,2 milligram naltrekson og 90 milligram bupropionhydroklorid, tilsvarende 78 milligram bupropion.
- **Andre innholdstoffer er:**
Tablettkjerne: mikrokrystallinsk cellulose, hydroksypropylcellulose, vannfri laktose, laktosemonohydrat (se avsnitt 2 “Mysimba inneholder laktose”), cysteinhydroklorid, krospovidon, magnesiumstearat, hypromellose, dinatriumedetat, kolloidal silisiumdioksid og indigokarmin aluminium lake (E132). **Filmdrasjering:** polyvinylalkohol, titandioksid (E171), makrogol 3350, talkum og indigokarmin aluminium lake (E132).

Hvordan Mysimba ser ut og innholdet i pakningen

Mysimba depottabletter er blå, bikonvekse, runde tabletter, preget med "NB-890" på den ene siden. Mysimba leveres i pakninger som inneholder 28, 112 tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

Belgique/België/Belgien

Orexigen Therapeutics Ireland Limited
Tel. 0800-795-10

България

PharmaSwiss EOOD
Тел.: 00 800 21 00 173

Česká republika

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

Danmark

Navamedic AB
Tel. 8025-3432

Deutschland

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Tel. 0800-183-2002

Eesti

PharmaSwiss Eesti OÜ
Tel: 800 0100703

Ελλάδα

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

España

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

France

Orexigen Therapeutics Ireland Limited
Tel. 0800-917765

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Lietuva

UAB „PharmaSwiss“
Tel. 880 033 407

Luxembourg/Luxemburg

Orexigen Therapeutics Ireland Limited
Tel. 800-2-3603

Magyarország

Valeant Pharma Magyarország Kft.
Tel: 06 8 010 9471

Malta

Orexigen Therapeutics Ireland Limited
Tel. +44 1223771222

Nederland

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

Norge

Navamedic AB
Tel. 800-69-888

Österreich

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Tel. 0800-298403

Polska

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

Portugal

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

România

Valeant Pharma SRL
Tel: 0 800 896 562

Slovenija

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

Slovenská republika

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.