

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Mysimba 8 mg/90 mg depottabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 8 mg naltrexonhydroklorid, motsvarande 7,2 mg naltrexon och 90 mg bupropionhydroklorid, motsvarande 78 mg bupropion.

### Hjälpämne med känd effekt:

Varje depottablett innehåller 73,2 mg laktos (se avsnitt 4.4).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Depottabletter.

Blå, bikonvex, rund tablett med en diameter på 12-12,2 mm och präglad med "NB-890" på ena sidan.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Mysimba är avsett som tillägg till en kalorireducerad kost och ökad fysisk aktivitet för vikthantering hos vuxna patienter ( $\geq 18$  år) med ett initialt kroppsmasseindex (BMI) på

- $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> (fetma) eller
- $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> till  $< 30$  kg/m<sup>2</sup> (övervikt) tillsammans med en eller flera viktrelaterade komorbiditeter (t.ex. typ 2-diabetes, dyslipidemi eller kontrollerad hypertoni)

Behandling med Mysimba ska avbrytas efter 16 veckor om patienten inte har tappat minst 5 % av sin initiala kroppsvikt (se avsnitt 5.1).

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

När behandlingen inleds ska dosen höjas under en fyraveckorsperiod enligt följande:

- Vecka 1: En tablett på morgonen
- Vecka 2: En tablett på morgonen och en tablett på kvällen
- Vecka 3: Två tabletter på morgonen och en tablett på kvällen
- Vecka 4 och framåt: Två tabletter på morgonen och två tabletter på kvällen

Högsta rekommenderade dygnsdos av Mysimba är två tabletter två gånger dagligen till en total dos på 32 mg naltrexonhydroklorid och 360 mg bupropionhydroklorid.

Behovet för fortsatt behandling ska utvärderas varje efter 16 veckor (se avsnitt 4.1) och utvärderas på nytt varje år.

#### Missad dos

Om en dos missas ska patienten inte ta en ytterligare dos utan ta nästa förskrivna dos vid den vanliga tidpunkten.

#### Särskilda patientgrupper

##### Äldre patienter (över 65 år)

Naltrexon/bupropion ska användas med försiktighet till patienter över 65 år och rekommenderas inte till patienter över 75 år (se avsnitt 4.4, 4.8 och 5.2).

##### Patienter med nedsatt njurfunktion

Naltrexon/bupropion är kontraindicerat för patienter med terminal njursvikt (se avsnitt 4.3). För patienter med måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion, är den maximala rekommenderade dagliga dosen av naltrexon/bupropion två tabletter (en tablett på morgonen och en tablett på kvällen) (se avsnitt 4.4, 4.8 och 5.2). Det rekommenderas att patienter med måttligt till svårt nedsatt njurfunktion inleder behandlingen med en tablett på morgonen under den första behandlingsveckan, och trappar upp till en tablett på morgonen och en tablett på kvällen från vecka 2 och framåt. Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med lindrigt nedsatt njurfunktion. Personer som löper ökad risk för nedsatt njurfunktion, särskilt patienter med diabetes eller äldre personer, ska uppskattad glomerulär filtrationshastighet (eGRF) bedömas innan behandling med naltrexon/bupropion påbörjas.

##### Patienter med nedsatt leverfunktion

Naltrexon/bupropion är kontraindicerat för patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3). Naltrexon/bupropion rekommenderas inte för patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2). Hos patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion är den maximala rekommenderade dagliga dosen av naltrexon/bupropion två tabletter (en tablett på morgonen och en tablett på kvällen) (se avsnitt 4.4 och 5.2). Det rekommenderas att patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion inleder behandlingen med en tablett på morgonen under den första behandlingsveckan, och trappar upp till en tablett på morgonen och en tablett på kvällen från vecka 2 och framåt. Graden av nedsatt leverfunktion skall bedömas med hjälp av Child-Pugh-klassifikationen.

##### Pediatrik population

Säkerhet och effekt av naltrexon/bupropion för barn och ungdomar under 18 år har ännu inte fastställts. Naltrexon/bupropion ska därför inte ges till barn och ungdomar under 18 år.

#### Administreringsätt

Oral användning. Tabletterna ska sväljas hela tillsammans med vatten. Tabletterna ska helst intas tillsammans med mat (se avsnitt 5.2). Tabletterna får inte delas, tuggas eller krossas.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot den (de) aktiva substansen (substanserna) eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Patienter med okontrollerad hypertoni (se avsnitt 4.4).
- Patienter med en aktuell epileptisk sjukdom eller tidigare krampanfall i anamnesen (se avsnitt 4.4)
- Patienter med en känd tumör i centrala nervsystemet.
- Patienter med akuta utsättningssymtom efter utsättande av alkohol eller bensodiazepiner
- Patienter med bipolär sjukdom i anamnesen
- Patienter som får samtidig behandling med läkemedel som innehåller bupropion eller naltrexon.
- Patienter med aktuell eller tidigare diagnos på bulimi eller anorexia nervosa

- Patienter beroende av långvarig opioidbehandling (se avsnitt 4.4 och 4.5) eller opioidagonister (t.ex. metadon), eller patienter med akuta opiatutsättningssymtom.
- Patienter som får samtidig behandling med monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare). Det bör gå minst 14 dagar mellan utsättning av en MAO-hämmare och insättning av behandling med naltrexon/bupropion (se avsnitt 4.5)
- Patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2 och 5.2).
- Patienter med terminal njursvikt (se avsnitt 4.2 och 5.2).

#### 4.4 Varningar och försiktighet

Säkerhet och tolerabilitet för naltrexon/bupropion ska utvärderas med jämna mellanrum.

Behandlingen ska avbrytas om det finns osäkerhet kring säkerhet eller tolerabilitet med pågående behandling, inklusive osäkerhet kring blodtrycksökning (se avsnitt 4.8).

##### Själv mord och självmordsbeteende

Naltrexon/bupropion innehåller bupropion. I vissa länder är bupropion indicerat för behandling av depression. En metaanalys av placebokontrollerade kliniska prövningar av antidepressiva medel till vuxna patienter med psykiska sjukdomar, visade en ökad risk för suicidalt beteende med antidepressiva medel jämfört med placebo hos patienter under 25 år.

Även om inga självmord eller självmordsförsök rapporterades i placebokontrollerade kliniska studier på upp till 56 veckor med naltrexon/bupropion, för behandling av fetma hos vuxna patienter, har självmordsrelaterade händelser (inklusive självmordstankar) hos patienter i alla åldrar som behandlats med naltrexon/bupropion rapporterats efter marknadsintroduktion.

Patienter, i synnerhet patienter med hög risk, ska övervakas noggrant under behandling med naltrexon/bupropion, särskilt under tidig behandling och efter dosändringar. Patienter (och vårdgivare) bör uppmärksammas på behovet av att övervaka klinisk försämring, självmordsbeteende eller självmordstankar samt ovanliga beteendeförändringar och att omedelbart kontakta läkare om sådana symptom uppkommer.

##### Krampanfall

Bupropion associeras med en dosberoende risk för krampanfall vid administrering av bupropion 300 mg tablett med modifierad frisättning vilket ger en uppskattad krampanfallsincidens på 0,1 %. Plasmakoncentrationer av bupropion och dess metaboliter efter administrering av en engångsdos på 180 mg bupropion som naltrexon/bupropion, är jämförbara med koncentrationer som observerats efter administrering av en engångsdos på 150 mg bupropiontabletter med modifierad frisättning. Inga studier har dock genomförts som har fastställt koncentrationer av bupropion och dess metaboliter efter upprepad dosering av naltrexon/bupropiontabletter jämfört med bupropiontabletter med modifierad frisättning. Eftersom det är okänt om risken för krampanfall med bupropion är relaterad till bupropion eller dess metaboliter och inte finns några data som visar jämförbarhet med plasmakoncentrationer vid upprepad dosering, råder oklarhet om upprepad dosering av naltrexon/bupropion kan vara associerad med en liknande krampanfallsfrekvens som bupropion 300 mg-tablett med modifierad frisättning. Incidensen av krampanfall hos patienter som fått naltrexon/bupropion i kliniska prövningar var cirka 0,06 % (2/3 239 patienter) jämfört med 0,0 % (0/1 515) patienter som fick placebo. Denna krampanfallsincidens tillsammans med krampanfallsincidens hos patienter som får naltrexon/bupropion i en stor prövning av kardiovaskulära utfall, CVOT (cardiovascular outcome trial) var inte högre än krampanfallsfrekvensen med bupropion som monoterapi i godkända doser.

Risken för krampanfall är även relaterad till patientfaktorer, kliniska situationer och samtidig behandling med andra läkemedel, vilket måste beaktas vid beslut om vilka patienter som ska behandlas med naltrexon/bupropion. Naltrexon/bupropion ska sättas ut och inte återinsättas hos patienter som får krampanfall under behandlingen. Försiktighet ska iakttas vid förskrivning av

naltrexon/bupropion till patienter med predisponerande faktorer som kan öka risken för krampanfall, vilka omfattar:

- tidigare skallskada
- missbruk av alkohol eller beroende av kokain eller stimulerande medel
- eftersom behandling med naltrexon/bupropion kan resultera i sänkt blodsocker hos patienter med diabetes ska dosen insulin och/eller orala diabetesläkemedel ses över för att minimera risken för hypoglykemi, vilket kan predisponera patienter för krampanfall.
- samtidig användning av läkemedel som kan sänka kramptröskeln, vilka omfattar antipsykotika, antidepressiva medel, antimalariamedel, tramadol, teofyllin, systemiska steroider, kinoloner och sederande antihistaminer

Konsumtion av alkohol under behandling med naltrexon/bupropion ska minimeras eller undvikas.

### Patienter som får opioidanalgetika

Naltrexon/bupropion får inte ges till patienter som får långtidsbehandling med opiater (se avsnitt 4.3). Om långtidsbehandling med opiater är nödvändig måste behandling med naltrexon/bupropion avbrytas. Hos patienter där intermitterent opiatbehandling är nödvändig ska behandling med naltrexon/bupropion tillfälligt sättas ut och opiatdosen ska inte höjas så att standarddosen överskrids. I kliniska studier med naltrexon/bupropion exkluderades användning av samtidiga opioid- eller opioidliknande läkemedel, inklusive analgetika och hostdämpande medel. Cirka 12 % av patienter tog dock ett opioid- eller opioidliknande läkemedel samtidigt medan de deltog i kliniska studier av naltrexon/bupropion, av vilka majoriteten fortsatte studiebehandlingen utan utsättning av naltrexon/bupropion och utan ogynnsamma följder.

### Försök att övervinna blockad

Försök att övervinna blockad av naltrexon genom administrering av stora mängder exogena opioider är mycket farligt och kan leda till en fatal överdos eller livshotande opioidintoxikation (t.ex. andningsstillestånd eller cirkulationskollaps). Patienter ska informeras att de kan vara känsligare för lägre doser opioider när behandling med naltrexon/bupropion har satts ut.

### Allergiska reaktioner

Fall av anafylaktiska/anafylaktiska reaktioner kännetecknade av symtom såsom klåda, nässelutslag, angioödem samt dyspné som krävt läkarvård har rapporterats i kliniska prövningar med bupropion. Från spontanrapportering efter marknadsföring har även sällsynta fall av erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom och anafylaktisk chock rapporterats i samband med bupropion. En patient som upplever allergiska eller anafylaktiska/anafylaktiska reaktioner (t.ex. hudutslag, klåda, nässelutslag, bröstsmärtor, ödem eller andfåddhet) under behandling ska sluta ta naltrexon/bupropion och kontakta läkare.

Artralgi, myalgi och feber med hudutslag och andra symtom som tyder på fördröjd överkänslighet har rapporterats i samband med bupropion. Symtomen kan likna serumsjuka. Patienter ska instrueras att meddela behandlade läkare vid dessa symtom. Vid misstänkt serumsjuka ska naltrexon/bupropion sättas ut.

### Blodtrycksstegring

Tidig, övergående, genomsnittlig ökning från baseline på upp till 1 mmHg från utgångsvärdet observerades för systoliskt och diastoliskt blodtryck i kliniska fas III prövningar med naltrexon/bupropion. I en CVOT av patienter med ökad risk för en kardiovaskulär händelse, observerades även en genomsnittlig ökning från baseline på cirka 1 mmHg från utgångsvärdet för systoliskt och diastoliskt blodtryck jämfört med placebo. I klinisk praxis med andra läkemedel innehållande bupropion har hypertoni, i vissa fall allvarlig som krävt akut behandling, rapporterats. Dessutom har fall av hypertensiv kris under den inledande titreringsfasen med naltrexon/bupropion rapporterats efter marknadsgodkännande.

Blodtryck och puls ska mätas innan behandling med naltrexon/bupropion sätts in och ska mätas med jämna mellanrum enligt sedvanlig klinisk praxis. Om patienten upplever kliniskt relevant och ihållande blodtrycksstegring eller hjärtfrekvensökning till följd av naltrexon/bupropion ska behandlingen sättas ut.

Naltrexon/bupropion ska ges med försiktighet till patienter med kontrollerade hypertoni och får inte ges till patienter med okontrollerad hypertoni (se avsnitt 4.3).

### Hjärt-kärlsjukdom

Det saknas klinisk erfarenhet för att fastställa säkerhet av naltrexon/bupropion hos patienter med nyligen inträffad hjärtinfarkt, instabil hjärtsjukdom eller hjärtsvikt i NYHA-klass III eller IV i anamnesen. Naltrexon/bupropion ska användas med försiktighet till patienter med aktiv kranskärlssjukdom (t.ex. pågående angina eller nyligen inträffad hjärtinfarkt) eller cerebrovaskulär sjukdom i anamnesen.

### Levertoxicitet

I fullbordade kliniska studier av naltrexon/bupropion, med dagliga doser naltrexonhydroklorid mellan 16 mg och 48 mg, rapporterades läkemedelsframkallad leverskada. Även fall av förhöjda leverenzymerna har rapporterats efter marknadsintroduktion. En patient med misstänkt läkemedelsframkallad leverskada ska sluta ta naltrexon/bupropion.

### Äldre patienter

Kliniska studier av naltrexon/bupropion påverkade inte ett tillräckligt antal patienter i åldern 65 år och äldre för att avgöra om de svarar annorlunda än yngre patienter. Äldre patienter kan vara känsligare mot biverkningar av naltrexon/bupropion på centrala nervsystemet. Naltrexon och bupropion utsöndras huvudsakligen av njurarna och risken för biverkningar av naltrexon/bupropion kan vara högre hos patienter med nedsatt njurfunktion, ett tillstånd som är vanligare hos äldre personer. Av dessa anledningar ska naltrexon/bupropion användas med försiktighet till patienter över 65 år och rekommenderas inte till patienter över 75 år.

### Nedsatt njurfunktion

Naltrexon/bupropion har inte utvärderats i någon större utsträckning hos patienter med njurinsufficiens. Naltrexon/bupropion är kontraindicerat för patienter med terminal njursvikt. För patienter med måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion, ska den maximala rekommenderade dagliga dosen av naltrexon/bupropion minskas, då dessa patienter kan ha högre läkemedelskoncentrationer vilket kan leda till en ökning av biverkningar (se avsnitt 4.2, 4.8 och 5.2). Personer som löper ökad risk för nedsatt njurfunktion, särskilt personer med diabetes eller äldre personer, ska uppskattad glomerulär filtrationshastighet (eGRF) bedömas innan behandling med naltrexon/bupropion påbörjas.

### Nedsatt leverfunktion

Naltrexon/bupropion har inte utvärderats i någon större utsträckning hos patienter med nedsatt leverfunktion. Naltrexon/bupropion är kontraindicerat för patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion och rekommenderas inte till patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2, 4.3 och 5.2). Hos patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion ska den maximala rekommenderade dagliga dosen av naltrexon/bupropion minskas, då dessa patienter kan ha högre läkemedelskoncentrationer som skulle kunna leda till en ökning av biverkningar. (se avsnitt 4.2 och 5.2).

### Serotoninsyndrom

Det har förekommit rapporter efter marknadsgodkännande om serotoninsyndrom, ett potentiellt livshotande tillstånd, när naltrexon/bupropion administreras samtidigt som ett serotonergt medel, t.ex.

selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) eller serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) (se avsnitt 4.5 och 4.8). Om samtidig behandling med andra serotonerga medel är kliniskt försvarbart rekommenderas noggrann övervakning av patienten, särskilt under inledning av behandling och vid dosökningar.

Serotoninsyndrom kan omfatta psykiska förändringar (t.ex. agitation, hallucinationer eller koma), autonom instabilitet (t.ex. takykardi, labilt blodtryck eller hypertermi), neuromuskulära störningar (t.ex. hyperreflexi, inkoordination eller stelhet) och/eller gastrointestinala symtom (t.ex. illamående, kräkningar eller diarré). Om man misstänker serotoninsyndrom bör utsättande av behandlingen övervägas.

#### Neuropsykiatriska symtom och utlösande av mani

Utlösning av mani och hypomani har rapporterats hos patienter med affektiva störningar som behandlades med andra liknande läkemedel för egentlig depression. Ingen utlösning av mani eller hypomani rapporterades i kliniska studier som undersökte effekten av naltrexon/bupropion hos patienter med fetma, vilket uteslöt patienter som behandlades med antidepressiva medel. Naltrexon/bupropion ska användas med försiktighet till patienter med mani i anamnesen. Panikattacker, särskilt hos patienter med psykiska störningar i anamnesen, har rapporterats med naltrexon/bupropion. Fallen inträffade främst under den inledande titreringsfasen och efter dosändringar. Naltrexon/bupropion ska användas med försiktighet hos patienter med psykiska störningar i anamnesen.

Data från djurstudier tyder på en missbrukspotential för bupropion. Studier av missbruksbenägenhet hos människa och omfattande klinisk erfarenhet visar dock att bupropion har låg missbrukspotential.

#### Effekter på att framföra fordon och använda maskiner

Användningen av naltrexon/bupropion har förknippats med sömnhet och episoder av medvetlöshet, ibland orsakade av krampanfall. Patienter måste uppmanas att iaktta försiktighet vid framförande av fordon eller användning av maskiner under behandling med naltrexon/bupropion, i synnerhet i början av behandlingen eller under titreringsfasen. Patienter som upplever yrsel, sömnhet, medvetlöshet eller krampanfall ska avrådas från att framföra fordon eller använda maskiner tills dessa biverkningar har försvunnit. Alternativt kan avbrytande av behandling beaktas (se avsnitt 4.7 och 4.8).

#### Laktos

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

#### Monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare)

Eftersom MAO A- och MAO-B-hämmare även förstärker de katekolaminerga effekterna, genom en annan mekanism är bupropion, får naltrexon/bupropion inte användas tillsammans med MAO-hämmare (se avsnitt 4.3).

#### Opioidanalgetika

Naltrexon/bupropion är kontraindicerat för patienter som är beroende av långtidsbehandling med opiater eller opiatagonister (t.ex. metadon) och för patienter med akuta opiatutsättningsymtom (se avsnitt 4.3). På grund av den antagonistiska effekten av naltrexon vid opioidreceptorn får patienter som tar naltrexon/bupropion eventuellt inte full effekt av behandling med opioidläkemedel som t.ex. medel mot hosta och förkylning, antidiarroika och opioidanalgetika. Hos patienter där intermittenta opiatbehandling är nödvändig ska behandling med naltrexon/bupropion tillfälligt sättas ut och opiatdosen ska inte höjas så att standarddosen överskrids (se avsnitt 4.4). Om långtidsbehandling med opiater är nödvändig måste behandling med naltrexon/bupropion avbrytas. Naltrexon/bupropion kan

användas med försiktighet när långtidsanvändning av opioider har upphört i 7 till 10 dagar för att motverka utsättningsymtom.

#### Läkemedel som metaboliseras av cytokrom P450- (CYP) enzymer

Bupropion metaboliseras till sin aktiva huvudsakliga metabolit hydroxibupropion främst via cytokrom P450 CYP2B6. Därmed finns en potentiell risk för interaktion vid administrering tillsammans med läkemedel som inducerar eller hämmar CYP2B6. Även om bupropion inte metaboliseras via isoenzymet CYP2D6 så hämmar CYP2D6 och den huvudsakliga metaboliten hydroxibupropionmetabolisering via CYP2D6. Därmed finns det en risk för att läkemedel som metaboliseras via CYP2D6 påverkas.

#### CYP2D6-substrat

I en klinisk studie administrerades naltrexon/bupropion (32 mg naltrexonhydroklorid/360 mg bupropionhydroklorid dagligen) tillsammans med 50 mg metoprolol (ett CYP2D6-substrat). Naltrexon/bupropion ökade AUC och  $C_{max}$  för metoprolol till det fyrdubbla respektive dubbla jämfört med enbart metoprolol. Liknande kliniska läkemedelsinteraktioner, som resulterar i ökad farmakokinetisk exponering av CYP2D6-substrat, har också observerats med bupropion som ett icke-kombinerat läkemedel tillsammans med desipramin och venlafaxin.

Samtidig behandling av bupropion med läkemedel som metaboliseras av CYP2D6-isoenzymer, inklusive vissa antidepressiva medel (SSRI och många tricykliska antidepressiva medel t.ex. desipramin, imipramin och paroxetin), antipsykotika (t.ex. haloperidol, risperidon och tioridazin) och typ IC-antiarytmika (t.ex. propafenon och flekainid) ska användas med försiktighet och ska inledas på den lägsta nivån inom doseringsintervallet för det samtidigt givna läkemedlet. Även om citalopram primärt inte metaboliseras via CYP2D6 gav bupropion en ökning av  $C_{max}$  och AUC för citalopram med 30 % respektive 40 % i en studie.

Det har förekommit rapporter efter marknadsgodkännande om serotonin syndrom, ett potentiellt livshotande tillstånd, när naltrexon/bupropion administreras samtidigt som ett serotonergt medel, t.ex. selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) eller serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Läkemedel som kräver metabolisk aktivering av CYP2D6 för att vara effektiva (t.ex. tamoxifen) kan få minskad effekt vid samtidig administrering av CYP2D6-hämmare såsom bupropion. Om naltrexon/bupropion läggs till behandlingsregimen för en patient som redan får ett läkemedel som metaboliseras av CYP2D6 bör behovet att sänka dosen av det ursprungliga läkemedlet övervägas, särskilt för samtidig behandling med läkemedel som har ett snävt terapeutiskt fönster. Om möjligt ska terapeutisk läkemedelsövervakning övervägas för läkemedel med ett snävt terapeutiskt fönster, som t.ex. tricykliska antidepressiva medel.

#### CYP2B6-inducerare, -hämmare och -substrat

Bupropion metaboliseras till sin huvudsakliga metabolit främst via isoenzymet CYP2B6. Det finns risk för läkemedelsinteraktion mellan naltrexon/bupropion och läkemedel som inducerar eller som är substrat till isoenzymet CYP2B6.

Eftersom bupropion metaboliseras i stor utsträckning tillråds försiktighet när naltrexon/bupropion administreras samtidigt med läkemedel som är kända inducerare av CYP2B6 (t.ex. karbamazepin, fenytoin, ritonavir, efavirenz) eftersom dessa kan påverka den kliniska effekten av naltrexon/bupropion. I en serie studier med friska frivilliga reducerade ritonavir (100 mg två gånger dagligen eller 600 mg två gånger dagligen) eller ritonavir 100 mg plus lopinavir 400 mg två gånger dagligen exponeringen för bupropion och dess främsta metaboliter på ett dosberoende sätt med 20 till 80 %. På liknande sätt minskade efavirenz 600 mg en gång dagligen i två veckor exponeringen av bupropion med cirka 55 % hos friska frivilliga.



Samtidig administrering av läkemedel som kan hämma metabolismen av bupropion via isoenzymet CYP2B6 (t.ex. CYP2B6-substrat: cyklofosamid, ifosamid och CYP2B6-hämmare: orfenadrin, tiklopidin, klopido­grel), kan resultera i ökade plasmahalter av bupropion och lägre nivåer av den aktiva metaboliten hydroxibupropion. De kliniska konsekvenserna av hämningen av metabolismen av bupropion via CYP2B6-enzym och åtföljande förändringar av kvoten mellan bupropion och hydroxibupropion är för närvarande inte kända men kan eventuellt leda till minskad effekt av naltrexon/bupropion.

#### OCT2-substrat

Bupropion och dess metaboliter hämmar kompetitivt OCT2 i det basolaterala membranet i njurtubuli som ansvarar för kreatininutsöndring på ett liknande sätt som OCT2-substratet cimetidin. Svaga ökning­ar i kreatinin, som observeras efter långtidsbehandling med naltrexon/bupropion, beror troligen på hämning av OCT2 och tyder inte på förändrad kreatininclearance. Användning av naltrexon/bupropion med andra OCT2-substrat (t.ex. metformin) i kliniska prövningar pekade inte på ett behov för dosjustering eller andra försiktighetsåtgärder.

#### Övriga interaktioner

Även om kliniska data inte har påvisat farmakokinetiska interaktioner mellan bupropion och alkohol har sällsynta rapporter av neuropsykiatriska biverkningar eller minskad tolerans för alkohol rapporterats under behandling med bupropion. Det finns inga kända farmakokinetiska interaktioner mellan naltrexon och alkohol. Konsumtion av alkohol under behandling med naltrexon/bupropion ska minimeras eller undvikas.

Försiktighet ska iakttas vid förskrivning av naltrexon/bupropion till patienter med predisponerande faktorer som kan öka risken för krampanfall, t.ex:

- eftersom behandling med naltrexon/bupropion kan resultera i sänkt blodsocker hos patienter med diabetes ska dosen insulin och/eller orala diabetesläkemedel ses över för att minimera risken för hypoglykemi, vilket kan predisponera patienter för krampanfall.
- samtidig användning av läkemedel som kan sänka kramptröskeln, t.ex. antipsykotika, antidepressiva medel, antimarialamedel, tramadol, teofyllin, systemiska steroider, kinoloner och sederande antihistaminer

Naltrexon/bupropion är kontraindicerat hos patienter som får samtidig behandling med monoaminoxidashämmare, bupropion eller naltrexone, patienter som genomgår akut avvänjning från alkohol eller bensodiazepiner, patienter som är beroende av långtidsbehandling med opiater eller opiatantagonister (se avsnitt 4.3).

Behandling med naltrexon/bupropion ska ges med försiktighet till patienter som behandlas med levodopa eller amantadin. Begränsade kliniska data indikerar en ökad förekomst av biverkningar (t.ex. illamående, kräkningar och neuropsykiatriska biverkningar – se avsnitt 4.8) hos patienter som använder bupropion samtidigt med levodopa eller amantadin.

Behandling med naltrexon/bupropion ska ges med försiktighet till patienter som behandlas med hämmare eller inducerare av UGT 1A2 och 2B7, eftersom dessa kan påverka exponering av naltrexon.

Samtidig administrering av naltrexon/bupropion med digoxin kan minska plasmanivåerna av digoxin. Övervaka plasmanivåerna av digoxin hos patienter som får samtidig behandling med naltrexon/bupropion och digoxin. Läkare ska vara medvetna om att digoxinkoncentrationerna kan stiga vid utsättning av naltrexon/bupropion och patienten ska övervakas med avseende på eventuell digoxintoxicitet.

Naltrexon/bupropion har inte studerats i samband med adrenerga alfablockerare eller klonidin.

Eftersom bupropion metaboliseras i stor utsträckning tillråds försiktighet när naltrexon/bupropion administreras samtidigt med läkemedel som är kända för att hämma metabolism (t.ex. valproat), eftersom dessa kan påverka klinisk effekt och säkerhet.

Naltrexon/bupropion tas helst tillsammans med mat, eftersom man vet att plasmakoncentrationer av både naltrexon och bupropion ökar med mat och eftersom data avseende säkerhet och effekt från kliniska prövningar är baserade på dosering tillsammans med mat.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

##### Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av naltrexon/bupropion i gravida kvinnor. Kombinationen har inte undersökts i studier avseende reproduktionstoxicitet. Djurstudier med naltrexon har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Djurstudier med bupropion tyder inte på reproduktionstoxikologiska effekter. Den potentiella risken för människa är okänd.

Naltrexon/bupropion ska inte användas under graviditet eller av kvinnor som försöker att bli gravida.

##### Amning

Naltrexon och buprenorfin och deras metaboliter utsöndras i bröstmjolk.

Eftersom information om systemisk exponering av naltrexon och bupropion hos ammade spädbarn/nyfödda är begränsad kan en risk för det nyfödda barnet/spädbarnet inte uteslutas. Naltrexon/bupropion ska inte användas under amning.

##### Fertilitet

Det finns inga data om effekten av kombinerad användning av naltrexon och bupropion på fertilitet. Ingen effekt på fertilitet har observerats med bupropion i reproduktionstoxikologiska studier. Oralt administrerat naltrexon till råttor orsakade en signifikant ökning i pseudograviditet och en minskning av dräktighetsfrekvenser vid doser cirka 30 gånger högre än dosen i naltrexon/bupropion. Relevansen av dessa observationer för fertilitet hos människa är inte känd (se avsnitt 5.3).

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Naltrexon/bupropion har effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Vid framförande av fordon eller användning av maskiner ska man tänka på att yrsel, sömnhet, medvetlöshet och krampanfall kan förekomma under behandling.

Patienter ska varnas med avseende på att framföra fordon eller använda farliga maskiner, då naltrexon/bupropion kan påverka deras förmåga att utöva sådana aktiviteter (se avsnitt 4.4 och 4.8).

#### **4.8 Biverkningar**

##### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I kliniska studier avbröt 23,8 % av patienter som fick naltrexon/bupropion och 11,9 % av patienter som fick placebobehandlingen på grund av en biverkning. De vanligaste biverkningarna av naltrexon/bupropion är illamående (mycket vanligt), förstoppning (mycket vanligt), kräkningar (mycket vanligt), yrsel (mycket vanligt) och muntorrhet (mycket vanligt). De vanligaste biverkningarna som ledde till avbrytande av behandling med naltrexon/bupropion var illamående (mycket vanligt), huvudvärk (mycket vanligt), yrsel (mycket vanligt) och kräkningar (mycket vanligt).

## Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Säkerhetsprofilen för naltrexon/bupropion (NB) som sammanfattas i tabell 1 nedan är baserad på kliniska studier med den fasta doskombinationen (biverkningar med en frekvens på minst 0,1 % och två gånger den för placebo) och/eller data efter marknadsgodkännande. Listan över termer i tabell 2 informerar om biverkningarna som identifierats av de enskilda komponenterna naltrexon (N) och bupropion (B) i respektive godkänd produktresumé för olika indikationer.

Biverkningsfrekvenserna är ordnade enligt följande: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

**Tabell 1. Biverkningar som rapporterats av patienter som fick naltrexon/bupropion som en fast doskombination**

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Blodet och lymfsystemet	Sällsynta	Minskat antal hematokriter, minskat antal lymfocyter
	Ingen känd frekvens	Lymfadenopati
Immunsystemet**	Mindre vanliga	Överkänslighet, urtikaria
	Sällsynta	Angioödem
Metabolism och nutrition	Sällsynta	Uttorkning
Psykiska störningar	Vanliga	Ångest Sömnlöshet
	Mindre vanliga	Onormala drömmar Agitation Humörsvängningar Nervositet Spänning Dissociation (känsla av att vara avskild)
	Sällsynta	Hallucinationer
	Ingen känd frekvens	Panikattacker <sup>[A1]</sup>
	Ingen känd frekvens	Känslomässiga störningar Aggressivitet Förvirringstillstånd Vanföreställningar Depression Desorientering Uppmärksamhetsstörning Fientlighet Förlorad sexlust Mardrömmar Paranoia Psykotiska störningar Självordstankar* Självordsförsök Självordsbeteende
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Huvudvärk
	Vanliga	Yrsel Tremor Dysgeusi Letargi Sömnighet
	Mindre vanliga	Dyskinesi Balansrubbnings Amnesi

<b>Organsystem</b>	<b>Frekvens</b>	<b>Biverkning</b>
	Sällsynta	Medvetlöshet Parestesi Presynkope Krampanfall** Synkope
	Ingen känd frekvens	Dystoni Minnesförlust Parkinsonism Rastlöshet Serotoninsyndrom****
Ögon	Ingen känd frekvens	Ögonirritation Ögonsmärta eller syntrötthet Ögonsvullnad Ökad tårproduktion Ljuskänslighet Dimsyn
Öron och balansorgan	Vanliga	Tinnitus Vertigo
	Mindre vanliga	Åksjuka
	Ingen känd frekvens	Obehag i öronen Smärta i öronen
Hjärtat	Vanliga	Palpitationer Ökad puls
	Mindre vanliga	Takykardi
Blodkärl	Vanliga	Värmevallningar Hypertoni***** Ökat blodtryck
	Ingen känd frekvens	Blodtryckssvängningar
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Ingen känd frekvens	Hosta Dysfoni Dyspné Nästäppa Nasala obehag Orofaryngeal smärta Rinnsnuva Bihålesjukdomar Nysning Gäspning
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Illamående Förstoppning Kräkningar
	Vanliga	Muntorrhet Övre buksmärta Buksmärta
	Mindre vanliga	Obehagskänsla i buken Dyspepsi Rapningar
	Sällsynta	Hematochezi Bräck Svullna läppar Nedre buksmärta Karies*** Tandvärk***

<b>Organsystem</b>	<b>Frekvens</b>	<b>Biverkning</b>
	Ingen känd frekvens	Diarré Väderspänningar Hemorroider Magsår
Lever och gallvägar	Mindre vanliga	Kolecystit Förhöjda ALAT Förhöjda ASAT Förhöjda leverenzymmer
	Sällsynta	Läkemedelsframkallad leverskada
	Ingen känd frekvens	Hepatit
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Hyperhidros Klåda Alopecia Utslag
	Ingen känd frekvens	Akne Erythema multiforme och Stevens-Johnsons syndrom Kutan lupus erythematosus Förvärrat systemiskt lupus erythematosus-syndrom
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Sällsynta	Käksmärta
	Ingen känd frekvens	Artralgi Ljumsksmärta Myalgi Rabdomyolys
Njurar och urinvägar	Mindre vanliga	Förhöjt kreatininvärde i blodet
	Sällsynta	Utrinrängningar
	Ingen känd frekvens	Dysuri Pollakiuri Frekventa urintömningar och/eller urinretention
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mindre vanliga	Erektill dysfunktion
	Sällsynta	Oregelbunden menstruation Vaginal blödning Vulvovaginal torrhet
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Trötthet Känna sig pirrig Lättretlighet
	Mindre vanliga	Astenia Inte känna sig normal Värmekänsla Ökad aptit Törst
	Sällsynta	Bröstsmärta Perifer kyla Pyrexia
	Ingen känd frekvens	Frossa Ökad energi

\* Fall av självmordstankar och självmordsidéer har rapporterats vid behandling med NB (se avsnitt 4.4).

\*\* Förekomsten av krampanfall är ungefär 0,1% (1/1 000). Den vanligaste sortens krampanfall är generaliserade tonisk-kloniska anfall, en sorts krampanfall som i vissa fall kan leda till postiktal förvirring eller minnesnedsättning (se avsnitt 4.4).

- \*\*\* Även om tandvärk och karies inte uppfyller kriterierna för att inkluderas i denna tabell har de tagits med baserat på undergruppen av patienter med muntorrhet, i vilken en högre incidens av tandvärk och karies observerades hos patienter som behandlades med NB jämfört med placebo.
- \*\*\*\* Serotoninsyndrom kan inträffa som en konsekvens av en interaktion mellan bupropion och ett serotonergt läkemedel, t.ex. selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) eller serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) (se avsnitt 4.4 och 4.5).
- \*\*\*\*\* Efter marknadsgodkännande har fall med hypertensiv kris rapporterats under den inledande titreringsfasen.

Då NB är en fast kombination av två aktiva innehållsämnen kan, utöver de termer som förtecknas i tabell 1, ytterligare biverkningar som observerats med en av de aktiva substanserna eventuellt förekomma. De ytterligare biverkningar som kan förekomma med en av de enskilda beståndsdelarna (bupropion eller naltrexon) när dessa används för indikationer som inte är övervikt sammanfattas i tabell 2.

**Tabell 2. Biverkningar från de enskilda beståndsdelarna naltrexon och bupropion som anges i respektive godkänd produktresumé.**

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer	Mindre vanliga	Oral herpes (N) Fotsvamp (N)
Blodet och lymfsystemet	Mindre vanliga	Idiopatisk trombocytopen purpura (N)
Immunsystemet	Mycket sällsynta	Allvarligare överkänslighetsreaktioner som innefattar angioödem, dyspné/ bronkospasm och anafylaktisk chock. Artralgi, myalgi och feber har även rapporterats i samband med utslag eller andra symtom som tyder på fördröjd överkänslighet. Dessa symtom kan likna serumsjuka. (B)
Metabolism och nutrition	Vanliga	Minskad aptit (N)
	Mindre vanliga	Anorexi (B) Störningar i blodsockret (B)
Psykiska störningar	Vanliga	Koncentrationsstörningar (B)
	Mindre vanliga	Vanföreställningar (B) Depersonalisering (B) Störningar i sexlusten (N) Paranoida föreställningar (B),
Centrala och perifera nervsystem	Mindre vanliga	Ataxi (B) Koordinationsproblem (B)
Ögon	Mindre vanliga	Synstörningar (B)
Hjärtat	Vanliga	EKG-förändringar (N)
Blodkärl	Mindre vanliga	Postural hypotoni (B) Vasodilatation (blodkärlsvidgning) (B)
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mindre vanliga	Ökad sputummängd (N)
Magtarmkanalen	Vanliga	Smakstörningar (B)
Lever och gallvägar	Mindre vanliga	Förhöjt blodbilirubin (N) Gulsot (B)
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga	Förvärrad psoriasis (B) Seborré (N)
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mindre vanliga	Ofrivilliga ryckningar (B)
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Vanliga	Fördröjd ejakulation (N)

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mindre vanliga	Viktuppgång (N)

### Beskrivning av valda biverkningar

#### Krampanfall

Incidensen av krampanfall i naltrexon/bupropion under hela det kliniska programmet var 0,06 % (2/3 239). Bland patienter behandlade med naltrexon/bupropion bedömdes båda fallen av krampanfall som allvarliga och ledde till att behandlingen sattes ut (se avsnitt 4.4). Det förekom inga fall av kramper i placebogrupperna.

#### Gastrointestinala biverkningar

De allra flesta patienter behandlade med naltrexon/bupropion som upplevde illamående rapporterade händelsen inom 4 veckor efter behandlingsstart. Händelsen var generellt självbegränsande och flertalet händelser försvann inom 4 veckor och nästan alla hade försvunnit vecka 24. På liknande sätt rapporterades flertalet fall av förstoppning hos patienter behandlade med naltrexon/bupropion under dosupptrappningsfasen. Tiden till att förstoppning upphörde var snarlik mellan patienter behandlade med naltrexon/bupropion och patienter behandlade med placebo. Omkring hälften av patienter behandlade med naltrexon/bupropion som upplevde kräkningar, rapporterade första händelsen under dosupptrappningsfasen. Tiden till att kräkningar upphörde var vanligtvis kort (inom en vecka) och nästan alla händelser upphörde inom 4 veckor. Incidensen av dessa vanliga gastrointestinala biverkningar i naltrexon/bupropion jämfört med placebo var enligt följande: illamående (31,8 % jämfört med 6,7 %), förstoppning (18,1 % jämfört med 7,2 %), och kräkningar (9,9 % jämfört med 2,9 %). (Incidensen av allvarligt illamående, kraftig förstoppning och kraftiga kräkningar var låg men var högre hos patienter behandlade med naltrexon/bupropion jämfört med patienter behandlade med placebo (kraftigt illamående: naltrexon/bupropion (1,9 %), placebo (< 0,1 %), kraftig förstoppning: naltrexon/bupropion (0,6 %), placebo (0,1 %), kraftig kräkning: naltrexon/bupropion (0,7 %), placebo (0,3 %)). Inga händelser med illamående, förstoppning eller kräkningar bedömdes vara allvarliga.

#### Andra vanligt förekommande biverkningar:

De flesta patienter behandlade med naltrexon/bupropion som upplevde yrsel, huvudvärk, sömnlöshet eller muntorrhet rapporterade första händelsen under dosupptrappningsfasen. Muntorrhet kan vara förbunden med tandvärk och karies och i undergruppen av patienter med muntorrhet observerades en högre incidens av tandvärk och karies bland patienter som behandlades med naltrexon/bupropion jämfört med patienter behandlade med placebo. Incidensen av allvarlig huvudvärk, kraftig yrsel och svår sömnlöshet var låg men var högre hos patienter behandlade med naltrexon/bupropion jämfört med patienter behandlade med placebo (kraftig huvudvärk: naltrexon/bupropion (1,1 %), placebo (0,3 %), kraftig yrsel: naltrexon/bupropion (0,6 %), placebo (0,2 %), svår sömnlöshet: naltrexon/bupropion (0,4 %), placebo (0,1 %)). Inga händelser med yrsel, muntorrhet, huvudvärk eller sömnlöshet hos patienter behandlade med naltrexon/bupropion bedömdes vara allvarliga.

#### Äldre patienter

Äldre patienter kan vara känsligare mot vissa CNS-relaterade biverkningar av naltrexon/bupropion (framför allt yrsel och tremor). Det finns en ökad risk för gastrointestinala störningar i högre åldersgrupper. Vanliga händelser som ledde till utsättning bland äldre var illamående, kräkningar, yrsel och förstoppning.

#### Typ 2-diabetes

Patienter med typ 2-diabetes behandlade med naltrexon/bupropion hade en högre incidens av gastrointestinala biverkningar, huvudsakligen illamående, kräkningar och diarré, än patienter utan diabetes. Patienter med typ 2-diabetes kan vara mer benägna för dessa händelser på grund av samtidig behandling med andra läkemedel (t.ex. metformin) och kan vara mer benägna att ha bakomliggande gastrointestinala störningar (t.ex. gastropares) som predisponerar för gastrointestinala symtom.

#### Nedsatt njurfunktion

Patienter med måttligt nedsatt njurfunktion hade en högre incidens av biverkningar relaterade till mag-tarmkanalen och centrala nervsystemet. Dessa patienter har därmed lägre tolerabilitet för naltrexon / bupropion vid en total daglig dos på 32 mg naltrexonhydroklorid/360 mg bupropionhydroklorid, vilket anses bero på högre plasmakoncentrationer av aktiva metaboliter. Typerna av händelser förbundna med tolerabilitet liknande händelserna som observerades hos patienter med normal njurfunktion (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.2).

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta–riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

## **4.9 Överdoser**

#### Erfarenhet av överdosering hos människa

Det finns ingen klinisk erfarenhet av överdosering med kombinerad användning av bupropion och naltrexon. Högsta dygnsdosen för kombinerad användning av bupropion och naltrexon administrerat i kliniska prövningar var 50 mg naltrexonhydroklorid och 400 mg bupropionhydroklorid. De allvarligaste kliniska konsekvenserna med kombinerad användning av bupropion och naltrexon är sannolikt relaterade till bupropion.

#### Bupropion

Akut intag av doser överstigande 10 gånger den maximala terapeutiska dosen bupropion (motsvarande ungefär 8 gånger den rekommenderade dygnsdosen naltrexon/bupropion) har rapporterats. Krampanfall rapporterades hos cirka en tredjedel av dessa överdoseringsfall. Andra allvarliga reaktioner som rapporterades med överdosering av bupropion i monoterapi omfattade hallucinationer, medvetlöshet, sinustakykardi och EKG-förändringar som t.ex. retledningsstörningar (inkluderande QRS-förlängning) eller arytmier. Feber, muskelstelhet, rabdomyolys, hypotoni, stupor, koma och andningssvikt har rapporterats, huvudsakligen då bupropion ingick vid överdosering med flera läkemedel samtidigt.

Även om patienterna i de allra flesta fall har tillfrisknat utan kvarstående symtom finns rapporter om sällsynta dödsfall efter intag av stora överdoseringar av läkemedlet. Även serotonin syndrom har rapporterats.

#### Naltrexon

Det finns endast begränsad erfarenhet av överdosering med naltrexon i monoterapi hos människa. I en studie visade patienter som fick 800 mg naltrexonhydroklorid dagligen (motsvarande 25 gånger rekommenderad dygnsdos naltrexon/bupropion) i upp till en vecka inga tecken på toxicitet.

#### Behandling vid överdosering

Fria luftvägar, adekvat syresättning och ventilation ska säkerställas. Hjärtrytm och vitala tecken ska övervakas. Övervakning av EKG rekommenderas också under de första 48 timmarna efter intag. Även allmänna understödande och symtomatiska åtgärder rekommenderas. Framkallande av kräkning rekommenderas inte.

Aktivt kol bör administreras. Det saknas erfarenhet av användning av forcerad diures, dialys, hemoperfusion eller utbytestransfusion som behandling av överdosering med bupropion och naltrexon i kombination. Det finns inga kända antidoter mot överdosering med bupropion och naltrexon i kombination.

På grund av den dosberoende risken för krampanfall med bupropion ska sjukhusinläggning efter misstänkt överdosering med naltrexon/bupropion övervägas. Baserat på resultat från djurstudier



rekommenderas att krampanfall behandlas med intravenöst bensodiazepin och andra lämpliga understödande åtgärder.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

**Farmakoterapeutisk grupp:** Antiobesitasmedel utom dietprodukter, centralt verkande antiobesitasmedel, ATC-kod: A08AA62.

#### Verkningsmekanism och farmakodynamisk effekt

Den exakta neurokemiska aptitdämpande effekten av naltrexon/bupropion är ännu inte fullt klarlagd. Läkemedlet består av två komponenter. naltrexon, en mu-opioidantagonist och bupropion, en svag dopamin- och noradrenalinåterupptagshämmare. Komponenterna påverkar två huvudsakliga områden i hjärnan, närmare bestämt arkuatuskärnan i hypotalamus och det mesolimbiska dopaminerga belöningssystemet.

Bupropion stimulerar proopiomelanokortin-neuroner (POMC-neuroner) som frisätter alfa-melanocytstimulerande hormoner (alfa-HSH), som i sin tur binder till och stimulerar typ 4 melanokortinreceptorer (MC4-R). När alfa-MSH frisätts frisätter POMC-neuroner samtidigt betaendorfin, en endogen agonist till mu-opioida receptorer. Bindning av betaendorfiner till mu-opioida receptorer på POMC-neuroner, åstadkommer en negativ återkopplingsloop på POMC-neuroner vilket leder till minskad frisättning av alfa-MSH. Blockad av denna hämmande återkopplingsloop med naltrexon föreslås underlätta en kraftigare och mer långtidsverkande aktivering av POMC-neuroner och därigenom förstärkning av bupropions effekter på energibalansen. Prekliniska data tyder på att naltrexon och bupropion kan ha större än additiva effekter i denna region för minskat födointag när de administreras tillsammans.

#### Klinisk effekt och säkerhet

Effekterna av naltrexon/bupropion på viktnedgång, bibehållande av vikt, midjeomfång, kroppssammansättning, fetmarelaterade markörer för kardiovaskulära och metaboliska parametrar samt patientrapporterade utvärderingar undersöktes i en dubbelblind, placebokontrollerad studie av fetma i fas 2 och fas 3 (BMI-intervall 27-45 kg/m<sup>2</sup>). Studiens längd var 16 till 56 veckor, randomiserade till naltrexonhydroklorid (16 till 50 mg/dag) och/eller bupropionhydroklorid (300 till 400 mg/dag) eller placebo.

#### Effekter på viktnedgång och bibehållande av vikt

Fyra multicenter, dubbelblinda, placebokontrollerade studier av fetma i fas 3 (NB-301, NB-302, NB-303 och NB-304) genomfördes för att bedöma effekten av naltrexon/bupropion tillsammans med livsstilsförändringar hos 4 536 patienter randomiserade till naltrexon/bupropion eller placebo. Behandling inleddes med en dosupptrappingsperiod. Tre av dessa studier (NB-301, NB-302 och NB-304) bestämde primärt effektmått vid 56 veckor, och en studie (NB-303) bestämde primärt effektmått vid 28 veckor men fortsatte i 56 veckor. Studierna NB-301, NB-303 och NB-304 inkluderade regelbundet återkommande anvisningar från studiekliniken att minska kaloriintag och öka fysisk aktivitet, medan NB-302 inkluderade ett intensivt beteendeförändringsprogram bestående av 28 grupperapi-sessioner över 56 veckor samt en sträng föreskriven kost- och motionsregim. I studien NB-304 utvärderades patienter med typ 2-diabetes som inte uppnådde ett glykemiskt mål på HbA<sub>1c</sub> < 7 % (53 mmol/mol) med orala diabetesläkemedel eller med enbart kost och motion. I studien NB-303 ingick en blindad re-randomisering och tillägg av en högre naltrexondos (naltrexonhydroklorid 48 mg/bupropionhydroklorid 360 mg) vecka 28 till halva patientkohorten i den aktiva behandlingsarmen utan adekvat behandlingssvar, varför det primära effektmåttet som jämförde viktförändring med 32 mg naltrexonhydroklorid/360 mg bupropionhydroklorid jämfört med placebo utvärderades vecka 28.

Av den totala populationen på 4 536 patienter i fas 3-studier av naltrexon/bupropion, hade 25 % hypertoni, 33 % fasteglukos  $\geq 100$  mg/dl (5,6 mmol/l) vid baseline, 54 % hade dyslipidemi vid inträde i studien och 11 % hade typ 2-diabetes.

I de kombinerade fas 3-studierna, var medelåldern 46 år, 83 % var kvinnor och 77 % var vita, 18 % svarta och 5 % hade annat etniskt ursprung. BMI vid baseline var 36 kg/m<sup>2</sup> och genomsnittligt midjeomfång var 110 cm. Co-primära effektmått var procentuell förändring av kroppsvikten från baseline och andel patienter som uppnådde  $\geq 5$  % total viktninskning. Sammanfattningar av data över genomsnittlig förändring av kroppsvikt reflekterar ITT (Intent-to-Treat)-populationen, definierad som patienter som randomiserades, vars vikt mättes vid baseline och vars vikt efter baseline mättes minst en gång under den definierade behandlingsfasen, med hjälp av en LOCF- (last observation carried forward) analys. Sammanfattningar av andelen patienter som uppnått  $\geq 5$  % eller 10 % viktninskning använder en BOCF- (baseline observation carried forward) analys av alla randomiserade patienter. Total följsamhet var likartad mellan prövningar, och mellan behandlingsgrupper. Frekvensen för behandlingsföljsamhet i de integrerade fas 3-studierna var: 67 % NB jämfört med 74 % placebo 16 veckor, 63 % NB jämfört med 65 % placebo 26 veckor, 55 % NB jämfört med 55 % placebo 52 veckor.

Tabell 2 visar att patienter i studien NB-301 hade en genomsnittlig procentuell viktninskning på -5,4 % under behandling med naltrexon/bupropion jämfört med -1,3 % i placebogruppen. Viktninskning på minst 5 % av kroppsvikt vid baseline observerades oftare hos patienter behandlade med naltrexon/bupropion (31 %) jämfört med placebo (12 %) (tabell 3). En mer uttalad viktninskning observerades i patientkohorten som avslutade 56 veckors behandling med naltrexon/bupropion (-8,1 %) jämfört med placebo (-1,8 %). Jämförbara resultat sågs i studien NB-303, som hade en snarlik studiedesign, med kliniskt signifikant viktninskning observerad hos naltrexon/bupropion-behandlade patienter jämfört med placebo vid primärt effektmått vecka 28, och som kvarstod 56 veckor från baseline (tabell 3).

Naltrexon/bupropion utvärderades också i kombination med intensiv beteendeförändringsrådgivning i studie NB-302. På motsvarande sätt sågs en större genomsnittlig viktninskning från baseline vid behandling med naltrexon/bupropion (-8,1 %) jämfört med studien NB-301 (-5,4 %) vecka 56 och för placebo (-4,9 %) jämfört med studie NB-301 (-1,3 %).

Behandlingseffekterna som observerades hos feta och överviktiga patienter med typ 2-diabetes mellitus (studien NB-304) var något mindre uttalade än de som observerades i andra fas 3-studier. Naltrexon/bupropion (-3,7 %) var signifikant ( $p < 0,001$ ) mer effektivt än behandling med placebo (-1,7 %) i den här populationen.

**Tabell 3. Genomsnittlig viktninskning (% förändring) från baseline till vecka 56 i fas 3 naltrexon/bupropion- (NB) studierna NB-301, NB-302 och NB-304 samt från baseline till vecka 28 i fas 3-studien NB-303**

	56-veckorsdata						28-veckorsdata	
	NB-301		NB-302		NB-304		NB-303	
	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO
<b>Analysuppsättning för ITT-populationen<sup>+</sup></b>								
N	538	536	565	196	321	166	943	474
Baseline (kg)	99,8	99,5	100,3	101,8	104,2	105,3	100,4	99,4
Procentuell förändring av minsta kvadrat-medelvärde (95 %KI) från baseline)	-5,4* (-6,0, -4,8)	-1,3 (1,9, -0,7)	-8,1* (-8,8, -7,4)	-4,9 (-6,1, -3,7)	-3,7* (-4,3, -3,1)	-1,7 (-2,5, -0,9)	-5,7* (-6,1, -5,3)	-1,9 (-2,4, -1,4)
<b>Analysuppsättning för försökspersoner som fullbordat studien<sup>++</sup></b>								
N	296	290	301	106	175	100	619	319
Baseline (kg)	99,8	99,2	101,2	100,4	107,0	105,1	101,2	99,0
Procentuell förändring av minsta kvadrat-medelvärde (95 %KI) från 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.

95 % konfidensintervall beräknat som minsta kvadratmedelvärde  $\pm 1,96 \times$  standardfel.

<sup>+</sup> Patienter som randomiserades, vars vikt mättes vid baseline och vars vikt mättes minste en gång efter baseline under den definierade behandlingsfasen. Resultat är baserade på LOCF-analys (last observation carried forward).

<sup>++</sup> Patienter med vikt mätt vid baseline och efter baseline och som fullbordat 56 veckor (studierna NB-301, NB-302 och NB-304) eller 28 veckor (NB-303).

\* Skillnad från placebo,  $p < 0,001$

Studierna NB-301, NB-302 och NB-303 genomfördes bland försökspersoner som var feta, överviktiga eller feta med komorbiditet. Studie NB-302 hade ett intensivare beteendeförändringsprogram, medan primärt effektmått i studie NB-303 var vid vecka 28 för att kunna re-randomisera till andra doser i den senare delen av studien. Studie NB-304 utfördes med försökspersoner som var överviktiga eller feta och hade typ 2-diabetes mellitus.

Andelen försökspersoner med  $\geq 5$  % eller  $\geq 10$  % viktninskning från baseline var större med naltrexon/bupropion jämfört med placebo i alla fyra fas 3 obesitasprövningar (tabell 3).

**Tabell 4. Andel (%) försökspersoner som minskade  $\geq 5$  % och  $\geq 10$  % av kroppsvikten från baseline till vecka 56 i fas 3-studierna NB-301, NB-302 och NB-304 samt från baseline till vecka 28 i fas 3-studien NB-303**

	56-veckorsdata						28-veckorsdata	
	NB-301		NB-302		NB-304		NB-303	
	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO
<b>Randomiserad population<sup>+</sup></b>								
N	583	581	591	202	335	170	1001	495
$\geq 5$ % viktminskning	31*	12	46**	34	28*	14	42*	14
$\geq 10$ % viktminskning	17*	5	30*	17	13**	5	22*	6
<b>Försökspersoner som fullbordat studien<sup>++</sup></b>								
N	296	290	301	106	175	100	619	319
$\geq 5$ % viktminskning	62	23	80	60	53	24	69	22
$\geq 10$ % viktminskning	34	11	55	30	26	8	36	9

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

<sup>++</sup> Patienter med vikt mätt vid baseline och efter baseline och som fullbordat 56 veckor (studierna NB-301, NB-302 och NB-304) eller 28 veckor (NB-303).

\* Skillnad från placebo,  $p < 0,001$

\*\* Skillnad från placebo,  $p < 0,01$

Studierna NB-301, NB-302 och NB-303 genomfördes med försökspersoner som var feta, överviktiga eller feta med komorbiditet. Studie NB-302 hade ett intensivare beteendeförändringsprogram, medan primärt effektmått i studie NB-303 mättes vecka 28 för att kunna re-randomisera till andra doser i den senare delen av studien. Studie NB-304 utfördes med försökspersoner som var överviktiga eller feta och hade typ 2-diabetes mellitus.

Av de försökspersoner med observerade data vecka 16 i de fyra fas 3-prövningarna, hade 50,8 % av de som randomiserats till att få naltrexon/bupropion tappat  $\geq 5$  % kroppsvikt vid baseline jämfört med 19,3 % av placebobehandlade försökspersoner (försökspersoner som svarat på behandling vecka 16). Efter ett år var genomsnittlig viktminskning (med LOCF-metoden) bland försökspersoner som svarat på behandling vecka 16, som fick naltrexon/bupropion 11,3 %, och 55 % hade tappat  $\geq 10$  % kroppsvikten. Försökspersoner som svarat på behandling vecka 16 som fick naltrexon/bupropion, stannade dessutom kvar i studien till en hög grad och 87 % fullbordade 1 års behandling. Viktminskningströskeln på  $\geq 5$  % vecka 16 hade 86,4 % positivt prediktivt värde och 84,8 % negativt prediktivt värde för bestämning av huruvida en försöksperson behandlad med naltrexon/bupropion skulle uppnå minst 5 % viktminskning vecka 56. Patienter som inte uppfyllde det tidiga svarkriteriet befanns inte ha ökad tolerabilitet eller problem med säkerhet jämfört med patienter som hade ett positivt tidigt svar.

#### Effekt på kardiovaskulära och metaboliska parametrar

Förbättringar observerades för midjeomfång (inklusive patienter med typ 2-diabetes), triglycerider, förhållandet HDL-C till LDL-C/HDL-C hos patienter behandlade med naltrexon/bupropion jämfört med placebo i alla fas 3-studier (tabell 4). Förbättringar i triglycerider, förhållandet mellan HDL-C och LDL-C/HDL-C sågs hos naltrexon/bupropion-behandlade försökspersoner med dyslipidemi vid baseline oavsett dyslipidemibehandling. Förändringar i genomsnittligt blodtryck beskrivs i avsnitt 4.4. Försökspersoner som inte hade typ 2-diabetes och som behandlades med naltrexon/bupropion hade dessutom lägre fasteinsulin och HOMA-IR - ett mått på insulinresistens.

#### Effekter på blodsockerkontrollen hos feta försökspersoner med typ 2-diabetes

Efter 56 veckors behandling av försökspersoner med typ 2-diabetes (NB-304) uppvisade naltrexon/bupropion förbättrade blodsockerkontrollparametrar jämfört med placebo (tabell 4). Större HbA1c-förbättringar jämfört med placebo konstaterades vid den första mätningen efter baseline (vecka 16,  $p < 0,001$ ). Genomsnittlig HbA1c-förändring från baseline vecka 56 var -0,63 % hos patienter behandlade med naltrexon/bupropion jämfört med försökspersoner som fick placebo -0,14 %

( $p < 0,001$ ). Hos försökspersoner med HbA1c  $> 8\%$  (64 mmol/mol) vid baseline var HbA1c-förändringar vid effektmått  $-1,1\%$  och  $-0,5\%$  för naltrexon/bupropion respektive placebo. Förbättringar observerades för fastglukos, fasteinsulin, HOMA-IR och antalet försökspersoner som behövde snabbverkande antidiabetika bland försökspersoner behandlade med naltrexon/bupropion jämfört med placebo.

**Tabell 5. Förändringar i kardiovaskulära och metabola parametrar från baseline till vecka 56 i fas 3-studierna NB-301, NB-302 och NB-304 samt från baseline till vecka 28 i fas 3-studien NB-303**

	56-veckorsdata						28-veckorsdata	
	NB-301		NB-302		NB-304		NB-303	
	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO
<b>Komplett analysuppsättning<sup>++</sup></b>								
N	471	511	482	193	265	159	825	456
Midjeomfång cm	-6,2*	-2,5	-10,0*	-6,8	-5,0*	-2,9	-6,2*	-2,7
Triglycerider % förändring	-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
Förhållandet LDL-C/HDL- C	-0,21*	-0,05	-0,05*	0,12	-0,15*	0,04	-0,15*	0,07
HbA1c, %	Ej relevant				-0,6*	-0,1	Ej relevant	
Fastglukos, mg/dl	-3,2*	-1,3	-2,4	-1,1	-11,9	-4,0	-2,1	-1,7
Fasteinsulin, % förändring	-17,1*	-4,6	-28,0*	-15,5	-13,5	-10,4	-14,1*	-0,5
HOMA-IR, % förändring	-20,2*	-5,9	-29,9*	-16,6	-20,6	-14,7	-16,4*	-4,2

+ Baserat på LOCF-analys med användning av det sista observerade värdet från läkemedelsbehandling.

\* P-värde  $< 0,05$  (nominella värden) jämfört med placebogrupp.

Studierna NB-301, NB-302 och NB-303 genomfördes med försökspersoner som var feta, överviktiga eller feta med komorbiditet. Studien NB-302 hade ett intensivare beteendeförändringsprogram, medan primärt effektmått i studien NB-303 var vid vecka 28 för att kunna re-randomisera till andra doser i den senare delen av studien. Studie NB-304 utfördes med försökspersoner som var överviktiga eller feta och hade typ 2-diabetes mellitus.

#### Effekt på kroppssammansättning

I en undergrupp av försökspersoner mättes kroppssammansättning med dubbelenergiröntgenabsorptiometri (DEXA) (naltrexon/bupropion = 79 försökspersoner och placebo = 45 försökspersoner) och skiktröntgen (naltrexon/bupropion = 34 försökspersoner och placebo = 24 försökspersoner). DEXA-analysen visade att behandling med naltrexon/bupropion förknippades med större minskningar av totalt kroppsfett och visceral fettvävnad från baseline än placebo. Som förväntat visade naltrexon/bupropion-behandlade patienter större genomsnittlig ökning från baseline jämfört med placebobehandlade försökspersoner i total mängd fettfri kroppsmassa. Dessa resultat tyder på att den största viktminskningen berodde på en minskning i fettvävnad, inklusive visceral fettvävnad.

## Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Mysimba för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för fetma (se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning). Naltrexon/bupropion ska inte användas till barn eller ungdomar.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Resultat från en studie av biotillgänglighet efter en singeldos till friska försökspersoner visade att naltrexon/bupropion-tabletter efter dosjustering är bioekvivalenta, baserat på  $AUC_{0-\infty}$  genomsnittligt förhållande och 90 % konfidensintervall, med naltrexon med omedelbar frisättning eller bupropion depottabletter administrerade var för sig.

### Absorption

Efter en oral engångsdos av naltrexon/bupropion-tabletter till friska försökspersoner, uppnås högsta koncentrationer av naltrexon och bupropion ungefär 2 respektive 3 timmar efter administrering av naltrexon/bupropion. Det förelåg inga skillnader i biotillgänglighet mätt som AUC för naltrexon eller bupropion när de gavs i kombination jämfört när de gavs var för sig. Med hänsyn till den fördröjda frisättningen av naltrexon/bupropion var dock  $C_{max}$  för naltrexon avsevärt reducerat jämfört med 50 mg naltrexonhydroklorid med omedelbar frisättning administrerat som monoterapi (ungefär det dubbla efter dosjustering).  $C_{max}$  för bupropion från naltrexon/bupropion (180 mg bupropionhydroklorid) motsvarade  $C_{max}$  för bupropion depottablett (150 mg bupropionhydroklorid), vilket tyder på att  $C_{max}$  för bupropion från naltrexon/bupropion (360 mg bupropionhydroklorid/dag) är jämförbar med den som uppnås med kommersiellt tillgängliga bupropion depottabletter (300 mg bupropionhydroklorid/dag) administrerade som monoterapi.

Naltrexon och bupropion absorberas väl från mag-tarmkanalen (>90 % absorberat). Systemisk biotillgänglighet för naltrexon är dock begränsad på grund av en omfattande förstapassageeffekt och endast 5-6 % når den systemiska cirkulationen intakt.

### Effekt av föda

När naltrexon/bupropion gavs med en fettrik måltid ökade AUC och  $C_{max}$  för naltrexon 2,1- respektive 3,7-faldigt och AUC och  $C_{max}$  för bupropion ökade 1,4- respektive 1,8-faldigt. Vid steady state resulterade mateffekten i 1,7- och 1,9-faldiga ökning av AUC respektive  $C_{max}$  för naltrexon och 1,1- respektive 1,3-faldiga ökning för bupropion. Klinisk erfarenhet omfattade varierande prandiella tillstånd och stöder användning av naltrexon/bupropiontabletter med mat.

### Distribution

Genomsnittlig distributionsvolym vid steady state för oral naltrexon och bupropion, administrerat som naltrexon/bupropion,  $V_{ss}/F$ , var 5 697 liter respektive 880 liter.

Ingen omfattande bindning till plasmaprotein förekommer för naltrexon (21 %) eller bupropion (84 %) vilket tyder på låg risk för läkemedelsinteraktioner på grund av undanträngning.

### Metabolism och eliminering

Efter en oral singeldos av naltrexon/bupropiontabletter till friska försökspersoner var genomsnittlig halveringstid  $T_{1/2}$  ungefär 5 timmar för naltrexon och 21 timmar för bupropion.

### Naltrexon

Den huvudsakliga metaboliten av naltrexon är 6-beta-naltrexol. Även om den inte är lika kraftig som naltrexon eliminerar 6-beta-naltrexol långsammare och har därför en mycket högre cirkulerande koncentrationer än naltrexon. Naltrexon och 6-beta-naltrexol metaboliseras inte av cytokrom P450-enzymen och *in vitro*-studier tyder på att det inte finns någon risk för att viktiga isoenzymer hämmas

eller induceras. Naltrexon metaboliseras huvudsakligen till 6-beta-naltrexol av dihydrodioldehydrogenaser (DD1, DD2 och DD4). Andra metabola vägar av betydelse är bildandet av metaboliterna 2-hydroxi-3-O-metylnaltrexon och 2-hydroxi-3-O-metyl-6-beta-naltrexol som anses vara medierade av katekol-O-metyltransferaser (COMT), och glukuronisering som antas vara medierad av UGT1A1 och UGT2B7.

Naltrexon och dess metaboliter utsöndras huvudsakligen av njurarna (37 till 60 % av dosen). Det härledda värdet för njurutsöndring av naltrexon efter oral administrering, justerat för bindning till plasmaprotein, är 89 ml/min. Vilket enzym som svarar för den huvudsakliga elimineringsvägen är inte känt. Fekal utsöndring är en mindre betydande elimineringsväg.

### Bupropion

Bupropion metaboliseras i omfattande grad med tre aktiva metaboliter: hydroxibupropion, trehydrobupropion och erythrohydrobupropion. Metaboliterna har längre halveringstider än bupropion och ackumuleras i en större utsträckning. Studier in vitro visar att CYP2B6 är det huvudsakliga isoenzymet involverat i bildningen av hydroxibupropion, medan CYP1A2, 2A6, 2C9, 3A4 och 2E1 är involverade i en mindre omfattning. Bildningen av trehydrobupropion har däremot rapporterats i litteraturen att medieras med 11-beta-hydroxisteroiddehydrogenas 1. Metabolismen bakom bildningen av erythrohydrobupropion är okänd.

Bupropion och dess metaboliter hämmar CYP2D6. Plasmaproteinbinding av hydroxibupropion liknar bindningen av bupropion (84 %), medan de andra två metaboliterna har ungefär halva bindningsgraden.

Efter oral administrering av 200 mg of  $^{14}\text{C}$ -bupropionhydroklorid till människa påvisades 87 % respektive 10 % av tillförd radioaktiv dos i urin respektive avföring. Fraktionen av den orala dosen bupropion som utsöndrades i oförändrad form var endast 0,5 %, i överensstämmelse med den omfattande metabolismen av bupropion.

### Ackumulation

Ingen ackumulering har påvisats efter administrering av naltrexon/bupropion två gånger dagligen medan 6-beta-naltrexol ackumulerar över tiden. Baserat på 6-beta-naltrexols halveringstid beräknas steady state-koncentrationer uppnås efter cirka 3 dagar. Bupropions metaboliter (och till en mindre grad icke-metaboliserat bupropion) ackumulerar däremot och når steady state-koncentrationer efter ungefär en vecka. Inga studier som jämförde AUC eller  $C_{\max}$  för naltrexon/bupropion depottabletter med bupropion depottabletter eller naltrexon med omedelbar frisättning, administrerade som monoterapi i flera doser (dvs. under steady state-förhållanden).

### Särskilda patientgrupper

#### Kön och ras

Analys av poolade naltrexon/bupropion-data visade inga betydelsefulla köns- eller rasrelaterade skillnader avseende farmakokinetiska parametrar för bupropion eller naltrexon. Endast kaukasiska och svarta försökspersoner undersöktes dock i signifikant omfattning. Dosjustering är inte nödvändig baserat på kön eller ras.

#### Äldre personer

Farmakokinetiken för naltrexon/bupropion har inte utvärderats i den äldre populationen. Eftersom naltrexons och bupropions metaboliter utsöndras i urinen och äldre personer är mer benägna att ha nedsatt njurfunktion, bör försiktighet iaktas vid bestämning av dos och det kan vara motiverat att övervaka njurfunktionen. Naltrexon/bupropion rekommenderas inte till patienter över 75 år.

#### Rökare

Analys av poolade naltrexon/bupropion-data visade inga betydelsefulla skillnader i plasmakoncentrationer av bupropion eller naltrexon mellan rökare och icke-rökare. Påverkan av rökning på de bupropions farmakokinetik undersöktes hos 34 friska manliga och kvinnliga frivilliga

försökspersoner, av vilka 17 var kroniska rökare och 17 var icke-rökare. Efter oral administrering av en singeldos på 150 mg bupropionhydroklorid förelåg ingen statistiskt signifikant skillnad i  $C_{max}$ , halveringstid,  $T_{max}$ , AUC eller clearance av bupropion eller dess aktiva metaboliter mellan rökare och icke-rökare.

#### Nedsatt leverfunktion

En farmakokinetisk singeldosstudie har genomförts med naltrexon/bupropion hos patienter med nedsatt leverfunktion. Resultaten från denna studie visade att hos patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-klassifikation 5-6 [klass A]) fanns det en blygsam ökning av naltrexonkoncentrationerna, men bupropionkoncentrationerna och de flesta andra metaboliterna var mestadels jämförbara och inte mer än fördubblade jämfört med de hos patienter med normal leverfunktion. Hos patienter med måttligt (Child-Pugh-klassifikation 7-9 [klass B]) och svår (Child-Pugh-klassifikation 10 eller högre [klass C]) nedsatt leverfunktion observerades ökning av de maximala naltrexonkoncentrationerna på ca 6 och ca 30 gånger hos patienterna med måttligt respektive svårt nedsatt leverfunktion, medan ökningarna av bupropion var ca 2 gånger för bägge grupperna. Ökning på ca 2 och ca 4 gånger i området under kurvan för bupropion observerades hos patienter med måttligt respektive svårt nedsatt leverfunktion. Det fanns inga konsekventa förändringar av naltrexon- eller bupropionmetaboliter förknippade med olika grader av nedsatt leverfunktion. Naltrexon/bupropion är kontraindicerat för patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3) och rekommenderas inte till patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4). Hos patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion ska den maximala rekommenderade dagliga dosen av naltrexon/bupropion minskas (se avsnitt 4.2).

#### Nedsatt njurfunktion

En farmakokinetisk singeldosstudie har genomförts hos försökspersoner med lindrigt, måttligt och svårt nedsatt njurfunktion, jämfört med försökspersoner med normal njurfunktion. Resultaten från denna studie visade att arean under kurvan för naltrexon och metaboliter i plasman och för bupropion och metaboliter i plasman ökade mindre än tvåfaldigt hos patienter med måttligt och svårt nedsatt njurfunktion, och mindre ökning observerades hos patienter med lindrigt nedsatt njurfunktion. Utifrån dessa resultat rekommenderas inga dosjusteringar för patienter med lindrigt nedsatt njurfunktion. För patienter med måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion ska den maximala rekommenderade dagliga dosen av naltrexon / bupropion minskas (se avsnitt 4.2). Naltrexon/bupropion är kontraindicerat för patienter med terminal njursvikt (se avsnitt 4.3).

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Effekter av kombinerad användning av bupropion och naltrexon har inte studerats på djur.

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet med de enskilda komponenterna visade inte några särskilda risker för människa. I icke-toxikologiska studier sågs effekter endast vid höga exponeringar/vid exponeringar avsevärt högre än klinisk exponering. Dessa effekter bedöms därför sakna klinisk relevans. Det finns dock belägg för hepatotoxicitet med ökad dos, eftersom reversibla ökning av leverenzymerna har påvisats hos människor vid terapeutiska och högre doser (se avsnitt 4.4. och 4.8). Leverförändringar har setts i djurstudier med bupropion med dessa återspeglar verkan av en leverenzyminducerare. Vid rekommenderade doser till människa inducerar bupropion inte sin egen metabolism. Detta talar för att hepatiska fynd i djurstudier endast har begränsad betydelse vid utvärdering och riskbedömning av bupropion.

#### Reproduktionstoxicitet

Naltrexon (100 mg/kg/dag, ungefär 30 gånger dosen naltrexon i naltrexon/bupropion baserat på  $mg/m^2$ ) orsakade en signifikant ökning i pseudo-dräktighet i råttor. En minskad dräktighetsfrekvens för parade honråttor konstaterades också. Inga effekter på fertilitet hos handjur förekom vid denna dos. Relevansen av dessa observationer för fertilitet hos människa är inte känd.

Naltrexon har visats ha en embryocidal effekt i råttor som fått naltrexon 100 mg/kg/dag (30 gånger dosen naltrexon/bupropion) före och under dräktighet, och i kaniner behandlade med



naltrexon 60 mg/kg/dag (36 gånger dosen naltrexon/bupropion) under organogenesen.

En fertilitetsstudie av bupropion i råttor med doser upp till 300 mg/kg/dag, eller 8 gånger bupropiondosen i naltrexon/bupropion visade inga tecken på nedsatt fertilitet.

### Gentoxicitet

Naltrexon var negativt i följande genotoxiska studier *in vitro*: bakteriell omvänd mutationsanalys (Ames test), ärftlig translokationsanalys; systerkromatid-utbytesanalys av CHO-cell och genmutationsanalys av muslymfom. Naltrexon var även negativt i en mikronukleusanalys av mus *in vivo*. Naltrexon testade däremot positivt i följande analyser: *Drosophila recessiv letal* frekvensanalys, icke-specifik DNA-skada i reparationstester med *E. coli* och WI-38 celler och urinanalys för metylerade histidinrester. Den kliniska relevansen för dessa tvetydiga fynd är inte känd.

Data från gentoxicitetsstudier indikerar att bupropion är en svag bakteriell mutagen, men inte mutagen hos däggdjur och därmed inte något humant genotoxiskt medel. Studier på mus och råttor bekräftar frånvaron av karcinogenicitet i dessa djurarter.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Tablettkärna:

Cysteinhydroklorid  
Mikrokristallin cellulosa  
Hydroxipropylcellulosa  
Magnesiumstearat  
Vattenfri laktos  
Laktosmonohydrat  
Kros повідon typ A  
Indigokarmin aluminiumlack (E132)  
Hypromellos  
Dinatriumedetat  
Kolloidal kiseldioxid

#### Film dragering:

Polyvinylalkohol  
Titandioxid (E171)  
Makrogol (3350)  
Talk  
Indigokarmin aluminiumlack (E132)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

30 månader

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 30°C.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

PVC/PCTFE/PVC/aluminiumblister.  
Förpackningsstorlekar: 28, 112 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/14/988/001-002

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för första godkännandet: 26 mars 2015  
Datum för den senaste förnyelsen: 17 januari 2020

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

## **A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

MIAS Pharma Ltd  
Suite 2 Stafford House, Strand Road, Portmarnock, Co. Dublin,  
Irland

## **B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Receptbelagt läkemedel.

## **C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

### **• Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

## **D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

### **• Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

### **• Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska se till att i varje medlemsstat där Mysimba marknadsförs, all hälso- och sjukvårdspersonal som förväntas förskriva Mysimba förses med en förskrivningsguide. Före lansering av Mysimba i varje medlemsstat måste innehavaren av godkännandet för försäljning komma överens om förskrivningsguidens innehåll och format tillsammans med nationell behörig myndighet.

Förskrivningsguiden ska innehålla följande nyckelelement:

- en påminnelse om indikationen och behovet att avbryta behandling om det finns betänkligheter över den pågående behandlingens säkerhet eller tolerabilitet eller om patienter har tappat mindre än 5 % av sin initiala kroppsvikt efter 16 veckor.
- en påminnelse om kontraindikationer, varningar och försiktighetsåtgärder samt patientkaraktistika som ökar risken för biverkningar av Mysimba, för att lättare säkerställa lämpligt patienturval

- **Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska inom den angivna tidsramen vidta nedanstående åtgärder:

<b>Beskrivning</b>	<b>Förfalldatum</b>
<p><i>Säkerhetsstudie efter godkännande:</i></p> <p>Innehavaren av godkännande för försäljning ska utföra och lämna in resultat från av en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie i fas 4 för att utvärdera effekten av långtidsverkande naltrexon/bupropion på incidensen av större kardiovaskulära händelser (MACE) hos patienter med övervikt och fetma. Studien ska övervakas regelbundet av en dataövervakningsgrupp (DMC). Studieprotokollet, inkluderande nyckelaspekter av DMC-avtalet, måste vara fastställt innan studien påbörjas.</p>	<p>Inlämnande av slutlig studierapport senast 31 mars 2022</p> <p>Inlämnande av protokollet senast 31 mars 2015</p>

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN****YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Mysimba 8 mg/90 mg depottabletter  
naltrexonhydroklorid/bupropionhydroklorid

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

1 tablett innehåller 8 mg naltrexonhydroklorid, motsvarande 7,2 mg naltrexon och 90 mg bupropionhydroklorid, motsvarande 78 mg bupropion.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för mer information.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

112 depottabletter  
28 depottabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning  
Tabletterna får inte delas, tuggas eller krossas.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT****8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 30°C.



**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Batch

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

mysimba  
8 mg/90 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Mysimba 8 mg/90 mg depottabletter  
naltrexonhydroklorid/bupropionhydroklorid

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE AV FÖRSÄLJNING**

Orexigen

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

## **B. BIPACKSEDEL**

## **Bipacksedel: Information till patienten**

### **Mysimba 8 mg/90 mg depottabletter** naltrexonhydroklorid/bupropionhydroklorid

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

#### **Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

#### **I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Mysimba är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Mysimba
3. Hur du tar Mysimba
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Mysimba ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### **1. Vad Mysimba är och vad det används för**

Mysimba innehåller 2 aktiva ämnen: naltrexonhydroklorid och bupropionhydroklorid och används till vuxna med övervikt eller fetma för att gå ner i vikt tillsammans med en kalorireducerad kost och fysisk aktivitet. Läkemedlet verkar på områden i hjärnan som är involverade i kontroll av födointag och energiförbrukning.

Fetma hos vuxna över 18 år definieras som ett BMI (kroppsmasseindex) större eller lika med 30 och övervikt hos vuxna över 18 år definieras som ett BMI större eller lika med 27 och mindre än 30. BMI beräknas som uppmätt kroppsvikt (kg) delat med uppmätt längd upphöjt i kvadrat (m<sup>2</sup>).

Mysimba är godkänt för användning till patienter med ett BMI vid start på 30 eller mer. Det kan även ges till personer med ett BMI mellan 27 och 30 om personerna även har andra sjukdomar som är kopplat till vikten, som t.ex. behandlat högt blodtryck (hypertoni), typ 2-diabetes eller höga blodfetter (blodlipider).

Din läkare kan avbryta behandling med Mysimba efter 16 veckor om du inte har tappat minst 5 procent av din startvikt. Läkaren kan även rekommendera att du avbryter behandlingen om det finns oklarheter kring förhöjt blodtryck, eller andra oklarheter kring säkerhet och hur väl du tolererar detta läkemedel.

### **2. Vad du behöver veta innan du tar Mysimba**

#### **Ta inte Mysimba:**

- om du är allergisk mot naltrexon, mot bupropion eller mot något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du har onormalt högt blodtryck (hypertoni) som inte är under behandling med ett läkemedel
- om du har ett tillstånd som orsakar krampanfall eller om du tidigare har haft krampanfall
- om du har en hjärntumör

- om du vanligtvis dricker stora mängder alkohol och precis har slutat eller kommer att sluta medan du tar Mysimba
- om du nyligen har slutat ta lugnande medel eller ångestdämpande läkemedel (särskilt bensodiazepiner) eller om du kommer att sluta ta dem medan du tar Mysimba
- om du har eller har haft bipolär sjukdom (intensiva humörsvingningar)
- om du använder andra läkemedel som innehåller bupropion eller naltrexon
- om du har eller tidigare har haft en ätstörning (t.ex. bulimi eller anorexi)
- om du för närvarande är beroende av långvarig behandling med opiater eller opioidagonister (t.ex. metadon) eller om du genomgår akut avvänjning ("snabbavtändning")
- om du tar monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare) som är ett läkemedel mot depression eller Parkinsons sjukdom eller har tagit dem under de senaste 14 dagarna
- om du har allvarlig leversjukdom
- om du har terminal njursvikt.

### Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Mysimba.

Detta är viktigt eftersom vissa tillstånd gör det mer sannolikt att du får biverkningar (se även avsnitt 4).

Om du känner dig deprimerad, har självmordstankar, tidigare har haft självmordstankar, panikattacker eller några andra psykiska besvär ska du informera din läkare innan du tar detta läkemedel.

### Krampanfall

Mysimba kan orsaka krampanfall hos upp till 1 av 1 000 patienter (se även avsnitt 4). Tala med läkare innan du tar detta läkemedel:

- om du har haft en allvarlig huvud- eller skullskada
- om du regelbundet dricker alkohol (se avsnittet "Mysimba med alkohol")
- om du regelbundet använder läkemedel som hjälper dig att sova (lugnande medel)
- om du för närvarande är beroende av eller missbrukar kokain eller andra stimulerande medel
- om du har diabetes och använder insulin eller diabetesmedel i tablettform kan det orsaka lågt blodsocker (hypoglykemi)
- om du tar läkemedel som kan öka risken för krampanfall (se avsnittet "Andra läkemedel och Mysimba").

Om du får ett krampanfall ska du sluta ta Mysimba och kontakta din läkare omedelbart.

Du ska sluta ta Mysimba omedelbart och kontakta läkare om du får några symtom på en **allergisk reaktion** som t.ex. svullnad i svalg, tunga, läppar eller ansikte, sväljsvårigheter, andningssvårigheter, yrsel, feber, hudutslag, ledsmärta, muskelsmärta, klåda eller nässelutslag efter att ha tagit detta läkemedel (se även avsnitt 4).

### Det är särskilt viktigt att du talar om för din läkare om

- du har **högt blodtryck** innan du tar Mysimba eftersom det kan förvärras. Ditt blodtryck och din puls mäts innan du börjar ta Mysimba och medan du tar det. Om ditt blodtryck eller din puls ökar avsevärt måste du eventuellt sluta ta Mysimba
- du har **kranskärtsjukdom** (en sjukdom orsakad av dåligt blodflöde i hjärtats blodkärl) som inte hålls under kontroll med symtom som t.ex. kärlkramp (kännetecknas av bröstsmärta) eller nyligen har haft en hjärtattack
- du har eller har haft ett tillstånd som påverkar blodcirkulationen i hjärnan (**cerebrovaskulär sjukdom**)
- du har några **leverproblem** innan du börjar ta Mysimba
- du har några **njurproblem** innan du börjar ta Mysimba
- du tidigare har haft **mani** (känsla av att vara upprymd eller uppjagad vilket orsakar ett ovanligt beteende)
- du tar läkemedel mot **depression** eftersom användning av dessa läkemedel tillsammans med Mysimba kan leda till serotonin syndrom, ett potentiellt livshotande tillstånd (se "Andra läkemedel och Mysimba" i detta avsnitt och avsnitt 4).

## Äldre personer

Om du är 65 år eller äldre ska du använda Mysimba med försiktighet. Mysimba rekommenderas inte om du är över 75 år.

## Barn och ungdomar

Inga studier har utförts med barn och ungdomar under 18 år. Mysimba ska därför inte ges till barn och ungdomar under 18 år.

## Andra läkemedel och Mysimba

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

### Ta inte Mysimba tillsammans med:

- **monoaminoxidashämmare** (läkemedel för behandling av depression eller Parkinsons sjukdom) som t.ex. fenelzin, selegilin eller rasagilin. Du måste sluta ta dessa läkemedel i minst 14 dagar innan du börjar ta Mysimba (se avsnittet "Ta inte Mysimba").
- **opiater och läkemedel som innehåller opiater**, t.ex. för behandling av hosta och förkylning (som t.ex. mixturer som innehåller dextrometorfan eller kodein), opiatberoende (t.ex. metadon), smärta (t.ex. morfin och kodein), diarré (t.ex. paregorik). Du ska ha upphört med alla opiater minst 7–10 dagar innan du börjar ta Mysimba. Din läkare kan ta ett blodprov för att kontrollera att din kropp har gjort sig av med dessa läkemedel innan du påbörjar behandlingen. Naltrexon blockerar effekterna av opiater. Om du tar högre doser opiater för att motverka denna effekt av naltrexon kan du drabbas av en akut opiatförgiftning, vilket kan vara livshotande. När din behandling med Mysimba är avslutad kan du vara känsligare för låga doser av opiater (se avsnittet "Ta inte Mysimba").

### Tala om för din läkare om du tar något av följande läkemedel, eftersom läkaren då kommer att följa dig noggrant med avseende på biverkningar:

- Läkemedel som kan, när de används enbart eller i kombination med naltrexon/bupropion, ökar **risken för krampanfall**, t.ex:
  - läkemedel mot depression och andra psykiska besvär
  - kortison (med undantag för droppar, krämer eller lotioner mot ögon- eller hudbesvär, eller inhalatorer mot luftvägssjukdomar som t.ex. astma)
  - läkemedel som används för att förebygga malaria
  - kinoloner (antibiotika som t.ex. ciprofloxacin för behandling av infektioner)
  - tramadol (ett smärtstillande medel som tillhör klassen opiater)
  - teofyllin (används vid behandling av astma)
  - antihistaminer (läkemedel för att behandla hönsnuva, klåda och andra allergiska reaktioner) som kan orsaka sömnhet (t.ex. klorfenamin), läkemedel för att sänka blodsockret (t.ex. insulin, sulfonureider som t.ex. glyburid eller glibenklamid och meglitinider som t.ex. nateglinid eller repaglinid)
  - läkemedel som hjälper dig att sova (lugnande medel som t.ex. diazepam)
- läkemedel mot **depression** (t.ex. amitriptylin, desipramin, imipramin, venlafaxin, paroxetin, fluoxetin, citalopram och escitalopram) eller andra psykiska besvär (t.ex. risperidon, haloperidol och tioridazin). Mysimba kan interagera med vissa läkemedel som används för behandling av depression och du kan uppleva så kallat serotonin syndrom. Symtom är psykiska förändringar (t.ex. upphetsning, hallucinationer eller koma) och andra effekter som t.ex. kroppstemperatur över 38 °C, ökad hjärtfrekvens, instabilt blodtryck och överdrivna reflexer, muskelstelhet, brist på koordination och/eller magtarmsymtom (t.ex. illamående, kräkningar eller diarré) (se avsnitt 4).
- vissa läkemedel som används mot **högt blodtryck** (betablockerare som t.ex. metoprolol och klonidin - ett centralt verkande blodtryckssänkande medel)
- vissa läkemedel mot **oregelbunden hjärtrytm** (t.ex. propafenon och flekainid)
- vissa läkemedel mot **cancer** (t.ex. cyklofosamid, ifosfamid och tamoxifen)
- vissa läkemedel mot **Parkinsons sjukdom** (t.ex. levodopa, amantadin och orfenadrin)

- tiklopidin eller klopidogrel som främst används för behandling av **hjärtsjukdom eller stroke**
- läkemedel för behandling av **HIV-infektion eller aids**, t.ex. efavirez och ritonavir
- läkemedel för behandling av **epilepsi**, t.ex. valproat, karbamazepin, fenytoin och fenobarbital.

Din läkare kommer att följa dig noga med avseende på biverkningar och kan behöva justera dosen av det andra läkemedlet eller av Mysimba.

#### **Mysimba kan göra att andra läkemedel blir mindre effektiva om de tas samtidigt:**

- **Om du tar digoxin för hjärtat**

Om detta gäller dig ska du tala om det för din läkare. Din läkare kan överväga justering av digoxindosen.

#### **Mysimba med alkohol**

Hög alkoholkonsumtion under behandling med Mysimba kan öka risken för krampanfall, psykiska störningar och kan ge minskad alkoholtolerans. Läkaren kan råda dig att inte dricka alkohol medan du tar Mysimba eller att du försöker dricka så lite som möjligt. Om du för närvarande dricker mycket ska du inte sluta plötsligt, eftersom du kan riskera att få ett krampanfall.

#### **Graviditet och amning**

Mysimba ska inte användas under graviditet eller hos kvinnor som för närvarande planerar att bli gravida, eller under amning.

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

#### **Körförmåga och användning av maskiner**

Rådfråga din läkare innan du framför fordon och använder maskiner eftersom Mysimba kan göra att du känner dig yr och sömning, vilket kan påverka koncentrations- och reaktionsförmågan.

Framför inte fordon, använd inte verktyg eller maskiner, och utför inga farliga aktiviteter förrän du vet hur detta läkemedel påverkar dig.

Om du upplever svimning, muskelsvaghet eller kramper under behandling, framför inte fordon och använd inte maskiner.

Vid tveksamhet, rådfråga din läkare, som kan överväga att avbryta behandlingen beroende på din situation.

#### **Mysimba innehåller laktos (en sockerart)**

Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

### **3. Hur du tar Mysimba**

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Inledande dos är vanligtvis en tablett (8 mg naltrexonhydroklorid/90 mg bupropionhydroklorid) en gång om dagen på morgonen. Dosen trappas upp gradvis enligt följande:

- **Vecka 1:** En tablett dagligen på morgonen
- **Vecka 2:** Två tabletter dagligen, en på morgonen och en på kvällen
- **Vecka 3:** Tre tabletter dagligen, två på morgonen och en på kvällen
- **Vecka 4 och framåt:** Fyra tabletter dagligen, två på morgonen och två på kvällen

Rekommenderad högsta dos av Mysimba per dag är två tabletter som tas två gånger om dagen.

Efter 16 veckor och varje år därefter att behandling påbörjats fattar läkaren beslut om du ska fortsätta att ta Mysimba.

Om du har **lever- eller njurproblem**, eller om du är **äldre än 65 år**, och beroende på besvärens svårighetsgrad, kan läkaren noga utvärdera om detta läkemedel är lämpligt för dig eller rekommendera att du tar en annan dos, och övervaka dig närmare med avseende på potentiella biverkningar. Om du har högt blodsocker (diabetes) eller om du är över 65 år är det möjligt att läkaren tar blodprov innan behandling med Mysimba påbörjas för att kunna avgöra om detta läkemedel är lämpligt för dig eller om du behöver ta en annan dos.

Detta läkemedel ska sväljas. Tabletterna ska sväljas hela. Tabletterna får inte delas, tuggas eller krossas och ska helst tas tillsammans med mat.

#### **Om du har tagit för stor mängd av Mysimba**

Om du har tagit för många tabletter ökar risken att få ett krampanfall eller en annan biverkning liknande de som beskrivs i avsnitt 4 nedan. **Avvakta inte**, kontakta läkare eller närmaste akutmottagning omedelbart.

#### **Om du har glömt att ta Mysimba**

Hoppa över den glömda dosen och ta nästa dos vid den vanliga tiden. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

#### **Om du slutar att ta Mysimba**

Du kan behöva ta Mysimba i minst 16 veckor för att det ska uppnå full effekt. **Sluta inte att ta Mysimba utan att först tala med din läkare.**

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

## **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

### **Allvarliga biverkningar**

Tala omedelbart om för din läkare om du märker någon av följande allvarliga biverkningar:

- **Själv mordstankar och känna sig deprimerad**  
Frekvensen av biverkningarna självmordsförsök, självmordsbeteende, självmordstankar och att känna sig deprimerad är inte känd och kan inte uppskattas från tillgängliga data hos personer som tar Mysimba.  
Det har förekommit rapporter om depression, självmordstankar och självmordsförsök under behandling med Mysimba. Om du har tankar på att skada dig själv eller andra oroande tankar, eller om du är deprimerad och märker att du känner dig sämre eller utvecklar nya symptom, **kontakta omedelbart din läkare eller uppsök sjukhus.**
- **Krampanfall:**  
Sällsynta - kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare som tar Mysimba med risk för krampanfall.  
Symtom på krampanfall omfattar krampryckningar och vanligtvis förlorat medvetande. En person som har haft ett krampanfall kan vara förvirrad efteråt och kommer kanske inte ihåg vad som har hänt. Risken för krampanfall är högre om du tar för mycket, om du tar vissa andra läkemedel eller om du löper en högre risk än vanligt för krampanfall (se avsnitt 2).
- **Erythema multiforme och Stevens-Johnsons syndrom**  
Ingen känd frekvens – kan inte beräknas från tillgängliga data hos personer som tar Mysimba. Erythema multiforme är en svår hudsjukdom som kan angripa munnen och andra delar av kroppen, med röda, ofta kliande fläckar som börjar på armar och ben. Stevens-Johnsons syndrom är en sällsynt hudsjukdom med svåra blåsor och blödningar i läppar, ögon, mun, näsa och könsorgan.
- **Rabdomyolys**  
Ingen känd frekvens – kan inte beräknas från tillgängliga data hos personer som tar Mysimba.



Rabdomyolys är ett onormalt sönderfall av muskelvävnad som kan leda till njurproblem. Till symptomen hör bland annat svåra muskelkramper, muskelsmärta eller muskelsvaghet.

- **Lupus-hudutslag eller förvärrade lupus-symtom**

Ingen känd frekvens – kan inte beräknas från tillgängliga data hos personer som tar Mysimba. Lupus är en sjukdom i immunsystemet som påverkar huden och andra organ. Om du upplever lupusfläckar, hudutslag eller lesioner (i synnerhet på områden som exponerats för solljus) medan du tar Mysimba ska du genast kontakta läkare, eftersom det kan vara nödvändigt att sätta ut behandlingen.

- **Serotoninsyndrom** som kan uppvisas ge uttryck som psykiska förändringar (t.ex. upphetsning, hallucinationer eller koma) och andra effekter som t.ex. kroppstemperatur över 38 °C, ökad hjärtfrekvens, instabilt blodtryck och överdrivna reflexer, muskelstelhet, brist på koordination och/eller magtarmsymtom (t.ex. illamående, kräkningar eller diarré) när Mysimba tas tillsammans med läkemedel som används för behandling av depression (t.ex. paroxetin, citalopram, escitalopram, fluoxetin och venlafaxin (se avsnitt 2).

Ingen känd frekvens - (kan inte beräknas från tillgängliga data hos personer som tar Mysimba)

### Övriga biverkningar omfattar:

**Mycket vanliga** biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- illamående eller kräkningar
- förstoppning
- huvudvärk

**Vanliga** biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- ångest
- yrsel, känsla av yrsel eller av att omgivningen snurrar (vertigo)
- skakningar (tremor)
- sömnsvårigheter (se till att du inte tar Mysimba nära sänggående)
- smakförändringar (dysgusi), muntorrhet
- koncentrationssvårigheter
- trötthetskänsla (utmattning) och sömnhet, sömnhet eller brist på energi (letargi)
- öronringningar (tinnitus)
- snabba eller oregelbundna hjärtslag
- värmevallningar
- ökat blodtryck (ibland allvarligt)
- smärta i övre delen av buken
- smärta i buken
- ökad svettning (hyperhidros)
- hudutslag och klåda (pruritus)
- håravfall (alopeci)
- lättretlighet
- nervositetskänsla

**Mindre vanliga** biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

- nässelfeber (urtikaria)
- överkänslighet
- onormala drömmar
- nervositet, berusningskänsla, spänd, oro, humörsvängningar
- skakningar i huvud eller en arm eller ett ben, vilka förvärras när man försöker utföra en viss rörelse (intentionstremor)
- balansstörningar
- minnesförlust (amnesi)
- stickningar eller domningar i händer eller fötter
- åksjuka
- rapningar
- obehag i buken
- matsmältningsbesvär

- inflammation i gallblåsan (kolecystit)
- förhöjt kreatinin i blodet (tyder på nedsatt njurfunktion)
- förhöjda leverenzymmer och förhöjt bilirubin, leversjukdomar
- svårighet att få och behålla en erektion
- känna sig onormal, svaghet (asteni)
- törst, känna sig varm
- bröstsmärta
- ökad aptit, viktuppgång

**Sällsynta** biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare):

- lågt antal av vissa vita blodkroppar (minskat antal lymfocyter)
- minskat antal hematokriter (tyder på minskad volym av röda blodkroppar)
- svullna/svullet/svullen ögonlock, ansikte, läppar, tunga eller hals, som kan orsaka stor svårighet att andas (angioödem)
- överdriven förlust av kroppsvätska (uttorkning)
- hallucinationer
- svimning, medvetlöshet, att nästan svimma (presynkope)
- krampanfall
- färskt blod kommer ut genom rektum vanligtvis i eller med avföring (hematochezi)
- ett organ eller den vävnad som innefattar ett organ skjuts ut genom den vägg eller hålighet som det vanligtvis befinner sig i (bräck)
- tandvärk
- karies, hål i tänderna
- smärta i nedre delen av buken
- leverskada på grund av läkemedelsförgiftning
- smärta i känen
- en sjukdom som kännetecknas av ett plötsligt tvingande behov att kissa (urinträngningar)
- oregelbundna menscykler, vaginal blödning, torrhet i vulva och vagina
- kalla extremiteter (händer, fötter)

**Ingen känd frekvens** av biverkningar (kan inte beräknas från tillgängliga data)

- svullna körtlar i nacken, armhålan eller ljumsken (lymfadenopati)
- humörstörningar
- irrationella idéer (vanföreställningar)
- psykos
- känsla av akut och funktionsnedsättande ångest (panikattack)
- förlorad sexlust
- känna sig fientlig
- allvarlig misstänksamhet (paranoia)
- aggressivitet
- uppmärksamhetsstörning
- mardrömmar
- förvirring, desorientering
- försämrat minne
- rastlöshet
- muskelstelhet, okontrollerade rörelser, svårigheter med gående eller koordination
- dimsyn, ögonsmärta, ögonirritation, ögonsvullnad, rinnande ögon, ökad ljuskänslighet (fotofobi)
- smärta i öronen, obehag i öronen
- andningssvårigheter
- obehag i näsan, nästäppa, rinnande näsa, nysningar, bihålebesvär
- halsont, röststörningar, hosta, gäspningar
- hemorrojder, sår
- diarré
- väderspänningar (flatulens)
- hepatit
- akne

- smärta i ljumsken
- muskelsmärta
- ledvärk
- onormalt behov av att kissa, smärtsamt att kissa
- frossa
- ökad energi

### Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## 5. Hur Mysimba ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen efter Utg.dat och på blisterkartan efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 30°C.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

- **De aktiva substanserna** är naltrexonhydroklorid och bupropionhydroklorid. Varje tablett innehåller 8 milligram naltrexonhydroklorid, motsvarande 7,2 milligram naltrexon och 90 milligram bupropionhydroklorid, motsvarande 78 mg bupropion.
- **Övriga innehållsämnen (hjälpämnen) är:**  
**Tablettkärna:** mikrokristallin cellulosa, hydroxipropylcellulosa, vattenfri laktos, laktosmonohydrat (se avsnitt 2 "Mysimba innehåller laktos"), cysteinhydroklorid, krospovidon typ A, magnesiumstearat, hypromellos, dinatriumedetat, kolloidal kiseldioxid och indigokarmin aluminiumlack (E132). **Filmdragering:** poly(vinylalkohol), titandioxid (E171), makrogol 3350, talk och indigokarmin aluminiumlack (E132)

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Mysimba depottabletter är blåa, bikonvexa, runda tabletter präglade med "NB-890" på en sida. Mysimba finns i förpackningar med 28, 112 tabletter. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### Innehavare av godkännande för försäljning

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

### Tillverkare

MIAS Pharma Ltd  
 Suite 2 Stafford House, Strand Road, Portmarnock, Co. Dublin,

## Irland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

### **Belgique/België/Belgien**

GOODLIFE Pharma SA/NV  
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**

Orexigen Therapeutics Ireland Limited  
Tel. +44 1223771222

### **Eesti**

PharmaSwiss Eesti OÜ  
Tel: 800 0100703

### **Ελλάδα**

Bausch Health Hellas  
Τηλ: 008001 612 2030 465

### **España**

Orexigen Therapeutics Ireland Limited  
Tel. +44 1223771222

### **France**

Orexigen Therapeutics Ireland Limited  
Tel. 0800-917765

### **Hrvatska**

Orexigen Therapeutics Ireland Limited  
Tel. +44 1223771222

### **Ireland**

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

### **Ísland**

Navamedic AB  
Tel. +45 89871665

### **Italia**

Bruno Farmaceutici S.p.A.  
Tel. 800-781-623

### **Κύπρος**

M.S. Jacovides & Co Ltd  
Tel: 800 90 819

### **Latvija**

UAB „PharmaSwiss“  
Tel: 800 05400

### **Liechtenstein**

Orexigen Therapeutics Ireland Limited  
Tel. +49 89121409178

### **Lietuva**

UAB „PharmaSwiss“  
Tel. 880 033 407

### **Luxembourg/Luxemburg**

GOODLIFE Pharma SA/NV  
Tel. 800-2-3603

### **Magyarország**

Bausch Health Magyarország Kft.  
Tel: 06 8 010 9471

### **Malta**

Orexigen Therapeutics Ireland Limited  
Tel. +44 1223771222

### **Nederland**

Goodlife Pharma B.V  
Tel. 0-800-022-8673

### **Norge**

Navamedic AB  
Tel. 800-69-888

### **Österreich**

Kwizda Pharma GmbH  
Tel. 0800-298-403

### **Polska**

Bausch Health Poland sp. z o.o.  
Tel.: 00 800 112 47 68

### **Portugal**

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

### **România**

Orexigen Therapeutics Ireland Limited  
Tel. +44 1223771222

### **Slovenija**

Orexigen Therapeutics Ireland Limited  
Tel. +44 1223771222

### **Slovenská republika**

Bausch Health 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 (Northern Ireland)**

Orexigen Therapeutics Ireland Limited  
Tel. 0800-051-6402

**Denna bipacksedel ändrades senast .**

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

#### **BILAGA IV**

### **VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL TILL ÄNDRING AV VILLKOREN FÖR GODKÄNNANDENA FÖR FÖRSÄLJNING**

## **Vetenskapliga slutsatser**

Med hänsyn till PRAC:s utredningsprotokoll om den periodiska säkerhetsrapporten (de periodiska säkerhetsrapporterna) för naltrexon/bupropion är CHMP:s slutsatser följande:

Mot bakgrund av tillgängliga data om risken för panikattacker från en klinisk studie och frivilliga rapporter, anser PRAC att ett orsakssamband mellan naltrexon/bupropion och panikattacker är åtminstone en rimlig möjlighet.

PRAC:s slutsats är att produktinformationen för läkemedel som innehåller naltrexon/bupropion ska ändras i enlighet därmed.

CHMP instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

## **Skäl att ändra villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning**

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för naltrexon/bupropion anser CHMP att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller naltrexon/bupropion är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CHMP rekommenderar att villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning ändras.