

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 12,0-12,2 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 (≥ 18 år) med ett initialt kroppsmasseindex (BMI) på

- ≥ 30 kg/m² (fetma) eller
- ≥ 27 kg/m² till < 30 kg/m² (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

Vuxna

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.

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 tablett (en tablett på morgonen och en tablett på kvällen) (se avsnitt 4.4, 4.8 och 5.2). 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 (eGFR) 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, 4.4 och 5.2). Naltrexon/bupropion rekommenderas inte till patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt leverfunktion.

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.

Administreringssätt

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).

Självmod 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 % (2/3239 patienter) jämfört med 0,0 % (0/1515) 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

Naltrexon/bupropion är kontraindicerat hos patienter med en tumör i centrala nervsystemet, kraftigt nedsatt leverfunktion, aktuell eller tidigare diagnos på bulimi eller anorexia nervosa eller utsättning av lugnande medel (se avsnitt 4.3).

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 intermitterande 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 samtida 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 anafylaktoida/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 anafylaktoida/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.

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

kranskärslssjukdom (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 leverenzymmer 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 hos patienter med nedsatt leverfunktion. Naltrexon/bupropion är kontraindicerat för patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion och rekommenderas inte till patienter med lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2, 4.8 och 5.2).

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 utslöt patienter som behandlades med antidepressiva medel. Naltrexon/bupropion ska användas med försiktighet till patienter med mani 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.

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 opiatutsättningssymtom (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, anti diarréer och opioidanalgetika. Hos patienter där intermittent opiatbehandling är nödvändig ska behandling med naltrexon/bupropion tillfälligt sättas ut och opiatdosen ska inte höjas så att standarddosen överskrider (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 utsättningssymtom.

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. 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 terapeutisk fönster, som t.ex. tricykliska antidepressiva medel.

CYP2B6-inducere, -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 känd 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 ökningarna 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 iakttagas 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, antimalariamedel, 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.

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 mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Vid framförande av fordon eller användning av maskiner ska man tänka på att yrsel kan förekomma under behandling (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Naltrexon/bupropion utvärderades med avseende på säkerhet i med dubbelblinda placebokontrollerade studier av 4 754 patienter med övervikt eller fetma (3 239 patienter behandlade med naltrexon/bupropion och 1 515 patienter med placebo) under en behandlingsperiod på upp till 56 veckor.

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

Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Biverkningar rapporterade med den fasta doskombinationen

Säkerhetsprofilen för naltrexon/bupropion (NB) som presenteras nedan är baserad på kliniska studier med den fasta doskombinationen (biverkningar med en frekvens på minst 0,1 % och två gånger den för placebo). Nedanstående lista informerar även om biverkningarna som identifierats av de enskilda komponenterna naltrexon (N) och bupropion (B) i respektive godkänd produktresumé.

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 ($1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1.

Biverkningar som rapporterats av patienter som fick naltrexon/bupropion, naltrexon och bupropion

Organsystem	Frekvens	Biverkning (läkemedel*)
Infektioner och infestationer	Mindre vanliga	Oral herpes (N), tinea pedis (N)
Blodet och lymfsystemet	Vanliga	Minskat antal lymfocyter (NB)
	Mindre vanliga	Lymfadenopati (N)

Organsystem	Frekvens	Biverkning (läkemedel*)
	Sällsynta	Idiopatisk trombocytopen purpura (N)
Immunsystemet**	Vanliga	Överkänslighetsreaktioner såsom urtikaria (B)
	Mindre vanliga	Urtikaria (NB)
	Mycket sällsynta	Angioödem (NB), svårare överkänslighetsreaktioner som angioödem, dyspné/bronkospasm och anafylaktisk chock. Artralgi, myalgi och feber har också rapporterats tillsammans med hudutslag och andra och andra symtom som tyder på fördröjd överkänslighet. Symtomen kan likna serumsjuka. (B)
Metabolism och nutrition	Vanliga	Minskad aptit (N)
	Mindre vanliga	Uttorkning (NB), anorexi (B)
	Sällsynta	Blodsockerrubbningar (B)
Psykiska störningar	Mycket vanliga	Ångest (N), sömnlöshet (N,B)
	Vanliga	Irritabilitet (N), affektiva störningar (N), depression (B), ångest (B)
	Mindre vanliga	Onormala drömmar (NB, N) ^a , nervositet (NB, N) ^a , dissociation (känsla av att vara avskild) (NB), spänning (NB), agitation (NB, N, B) ^a , humörsvängningar (NB), förvirringstillstånd (N), depression (N), hallucination (N), paranoia (N), desorientering (N), mardrömmar (N), libidostörningar (N), förvirring (B)
	Sällsynta	Irritabilitet(B), självmordstankar (N), självmordsförsök (N), fiendlighet (B), hallucinationer (B), depersonalisering (B), onormala drömmar inklusive mardrömmar (B)
	Mycket sällsynta	Vanföreställningar (B), förföljningstankar (B), restlöshet (B), aggression (B)
	Ingen känd frekvens	Självmordstankar och självmordsbeteende (B) ^{****} , psykos (B), ångest (NB), hallucinationer (NB), sömnlöshet (NB), irritabilitet (NB)
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Huvudvärk (N), rastlöshet (N)
	Vanliga	Yrsel (NB, N, B) ^a , tremor (NB, N, B) ^a , dysgeusi (NB), uppmärksamhetsstörning (NB), letargi (NB), koncentrationssvårigheter (B), huvudvärk (B), smakrubbningar (B)
	Mindre vanliga	Dyskinesi (NB), balansrubbningar (NB), amnesi (NB), mental funktionsnedsättning (NB), presynkope (NB), sömnighet (N)
	Sällsynta	Dystoni (B), ataxi (B), parkinsonism (B), inkoordination (B), nedsatt minnesförmåga (B), parestesi (B), synkope (B), krampanfall (B) ^{***}
	Ingen känd frekvens	Huvudvärk (NB)
Ögon	Vanliga	Ökat tårflöde (N)
	Mindre vanliga	Dimsyn (N), ögonirritation (N), öronsvullnad (N), ögonsmärta eller syntrötthet (N), ljuskänslighet(N), synstörningar (B)
Öron och balansorgan	Vanliga	Tinnitus (NB,N,B) ^a , vertigo (NB,N) ^a
	Mindre vanliga	Åksjuka (NB), öronsmärta (N), öronbehag (N)
Hjärtat	Vanliga	Palpitationer (NB, N, B) ^a , elektrokardiogramförändringar (N)
	Mindre vanliga	Takykardi (NB, N, B) ^a
Blodkärl	Vanliga	Värmevallningar (NB)
	Mindre vanliga	Blotryckssvängningar (N), blodtrycksökning (ibland kraftig) (B), värmevallningar (N, B)
	Sällsynta	Vasodilation (B), postural hypotoni (B)
	Ingen känd frekvens	Hypertoni
Andningsvägar, bröstorg och	Vanliga	Bröstsmärta (N)

Organsystem	Frekvens	Biverkning (läkemedel*)
mediastinum	Mindre vanliga	Nästappa (N), nasala obehag (N), rinorré (N), nysningar (N), orofaryngeal smärta (N), ökade upphostningar (N), bihåljesjukdomar (N), dyspné (N), dysfoni (N), hosta (N), gäspning (N)
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Buksmärtor (N), illamående (NB, N) ^a , förstoppning (NB, N, B) ^a , kräkningar (NB, N) ^a
	Vanliga	Muntorrhet (NB, N, B) ^a , tandvärk (NB) ^b övre buksmärtor (NB), diarré (N), gastrointestinala störningar inklusive illamående och kräkningar (B), buksmärtor (B)
	Mindre vanliga	Nedre buksmärtor (NB), rapningar (NB) Svullna läppar (NB), karies (NB) ^b , hematokesi (NB), bräck (NB), flatulens (N), hemorrojder (N), magsår (N)
	Ingen känd frekvens	Obehag i buken (NB), dyspepsi (NB)
Lever och gallvägar	Mindre vanliga	Kolecystit (NB), leversjukdom (N), förhöjt bilirubin i blodet (N), hepatit (N), förhöjda leverenzym (B)
	Sällsynta	Gulsot (B), hepatit (B)
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Hyperhidros (NB), klåda (NB, N, B) ^a , alopeci (NB, N) ^a , utslag (N, B), svettning (B)
	Mindre vanliga	Akne (N), seborré (N)
	Sällsynta	Erythema multiforme och Stevens-Johnsons syndrom (B), exacerbation av psoriasis (B)
	Ingen känd frekvens	Hudutslag (NB)
Muskuloskeletal systemet och bindväv	Mycket vanliga	Artralgi (N), myalgi (N)
	Mindre vanliga	Diskbräck (NB), käksmärtor (NB), ljumskmärtor
	Sällsynta	Muskelryckningar (B)
	Mycket sällsynta	Rabdomyolys (N)
Njurar och urinvägar	Mindre vanliga	Urinträngningar (NB), pollakisuri (N), dysuri (N)
	Sällsynta	Frekventa urintömningar och/eller urinretention (B)
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Vanliga	Fördröjd ejakulation (N)
	Mindre vanliga	Oregelbunden menstruation (NB), vaginal blödning (NB), erektil dysfunktion (NB, N) ^a , vulvovaginal torrhet (NB)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Känna sig pirrig (NB), ökad energi (N), frossa (N), feber (B), hyperhidros (N)
	Mindre vanliga	Inte känna sig normal (NB), astenia (NB, N, B) ^a , törst (NB, N) ^a , värmekänsla (NB, N) ^a , ökad aptit (N), viktökning (N), pyrexia (N), perifer kyla (N), smärta (N), bröstsmärta (B)
	Ingen känd frekvens	Trötthet (NB)
Undersökningar	Mindre vanliga	Ökat mängd kreatinin i blodet (NB), minskad hematokrit (NB)

* N = naltrexon, B = bupropion; NB = naltrexon/bupropion

** Överkänslighet kan visa sig som hudreaktioner. Se "Immunsystemet" och "Hud och subkutan vävnad".

*** Incidensen av krampanfall är ungefär 0,1 % (1/1 000). Den vanligaste typen av krampanfall är generaliserade tonisk-kloniska kramper, en typ av anfall som i enstaka fall kan leda till post-iktal förvirring eller minnesstörning. (Se avsnitt 4.4.)

**** Fall av självmordstankar och självmordsbeteende har rapporterats under behandling med bupropion (se avsnitt 4.4).

^a Biverkningar som anges i frekvenskategorin NB som observerats både i NB och i en eller båda av de individuella komponenterna.

^b 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 NBV jämfört med placebo.

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 placebogruppen.

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 dosupptrappingsfasen. 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 dosupptrappingsfasen. 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 dosupptrappingsfasen. 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 naltrexon / 360 mg bupropion, 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.

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 understödjande 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 understödjande åtgärder.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: A08AA Antiobesitasmiddel, centralt verkande
ATC-kod: A08AA62 bupropion och naltrexon.

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-melanocyststimulerande 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 betaendorfin 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 viktminskning, 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/m²). 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 viktminskning 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 gruppterapi-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 HbA1c < 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 % fastglukos \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/m² och genomsnittligt midjeomfång var 110 cm. Co-primära effektmått var procentuell förändring av kroppsvikten från baseline och andel patienter som uppnådde \geq 5 % total viktminskning. 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 % viktminskning 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 2.

Genomsnittlig viktminskning (% 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
Analysuppsättning för ITT-populationen								
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)
Analysuppsättning för försökspersoner som fullbordat studien⁺⁺								
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.

+ 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).

⁺⁺ 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 ≥ 5 % eller ≥ 10 % viktminskning från baseline var större med naltrexon/bupropion jämfört med placebo i alla fyra fas 3 obesitasprövningar (tabell 3).

Tabell 3.

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
Randomiserad population⁺								
N	583	581	591	202	335	170	1001	495
$\geq 5\%$ vikt-minskning	31*	12	46**	34	28*	14	42*	14
$\geq 10\%$ vikt-minskning	17*	5	30*	17	13**	5	22*	6
Försökspersoner som fullbordat studien⁺⁺								
N	296	290	301	106	175	100	619	319
$\geq 5\%$ vikt-minskning	62	23	80	60	53	24	69	22
$\geq 10\%$ vikt-minskning	34	11	55	30	26	8	36	9

⁺ Med BOCF (baseline observation carried forward)

⁺⁺ 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 viktnedgång (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. Viktnedgångströskeln 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 % viktnedgång 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 4.

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
Komplett analysuppsättning⁺⁺								
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 placebo-grupp.

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 placebo-behandlade 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-∞} 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 av 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 elimineras 6-beta-naltrexol långsammare och har därför en mycket högre cirkulerande koncentrationer än naltrexon. Naltrexon och 6-beta-naltrexol metaboliseras inte av cytokrom P450-enzymerna 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-hydroxysteroiddehydrogenas 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 bindingsgraden.

Efter oral administrering av 200 mg of ^{14}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.

Akkumulation

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: Inga farmakokinetiska data är tillgängliga med naltrexon/bupropion för patienter med nedsatt leverfunktion. Baserat på information tillgänglig från publicerad litteratur och befintliga produktresuméer för de enskilda beståndsdelarna är systemisk exponering signifikant högre för bupropion och dess metaboliter (två- till trefaldigt) och naltrexon och dess metaboliter (upp till 10-faldigt) hos försökspersoner med cirros med måttlig till kraftigt nedsatt leverfunktion. Naltrexon/bupropion är kontraindicerat för patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion och rekommenderas inte till patienter med lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion.

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.

Gångse 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 öknings 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/m²) orsakade en signifikant ökning i pseudo-dräktighet i råttor. En minskad dräktighetsfrekvens för parade honrättor 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 gentoxiskt medel. Studier på mus och råttor bekräftar frånvaron av karcinogenicitet i dessa djurarter.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tabletkärna:

Cysteinhydroklorid
Mikrokristallin cellulosa
Hydroxipropylcellulosa
Magnesiumstearat
Vattenfri laktos
Laktosmonohydrat
Krospovidon typ A
Indigokarmin aluminiumlack (E132)

Hypromellos
Dinatriumedetat
Kolloidal kiseldioxid

Filmdragering:

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/aluminiumblistor.
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

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

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet. Sedan ska innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel i enlighet med de krav som anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och som offentliggjorts på webbplatsen 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.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller kan de lämnas in samtidigt.

- **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 patientkaraktäristika 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:

Beskrivning	Förfallodatum
<i>Säkerhetsstudie efter godkännande:</i> 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.	Inlämnande av slutlig studierapport senast 31 mars 2022 Inlämnande av protokollet senast 31 mars 2015

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS 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. LÄKEMEDELSFORM 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 LÄKEMEDLET 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

Receptbelagt läkemedel.

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 (m²).

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 bipolär sjukdom (intensiva humörsvängningar)
- 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 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 **kranskärlsjukdom** (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).

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 hösnuva, 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. desipramin, venlafaxin, imipramin, paroxetin och citalopram) eller andra psykiska besvär (t.ex. risperidon, haloperidol och tioridazin)
- 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 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 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

Mysimba kan göra att du känner dig yr vilket kan påverka koncentrations- och reaktionsförmågan.

Om du känner dig yr ska du inte köra eller använda maskiner.

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

- **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).

Övriga biverkningar omfattar:

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

- illamående eller kräkningar
- buksmärta
- förstoppning
- huvudvärk
- sömnsvårigheter (se till att du inte tar Mysimba nära sänggående)
- ångest och oro
- led- eller muskelsmärta

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

- lågt antal av en viss typ av vita blodkroppar (minskat antal lymfocyter)
- yrsel, känsla av yrsel eller av att omgivningen snurrar (vertigo)
- skakningar (tremor)
- ökad energi, irritabilitet
- nedstämdhet, humörsvängningar
- frossa, feber
- minskad aptit, diarré
- smakförändringar (dysgusi), muntorrhet och tandvärk
- koncentrationssvårigheter
- trötthetskänsla (utmattning), sömnhet eller brist på energi (letargi)
- öronringningar (tinnitus)
- snabba eller oregelbundna hjärtslag
- värmevallningar
- rinnande ögon
- smärta i övre delen av buken
- fördröjd utlösning
- bröstsmärta, förändringar i EKG (ett sätt att registrera hjärtats elektriska aktivitet)
- ökad svettning (hyperhidros)
- nässelutslag, hudutslag och klåda (pruritus)
- håravfall (alopeci)

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

- munsår (munherpes)
- klåda, blåsor, sprickor och fjällande hud mellan tårna (fotsvamp eller tinea pedis)
- svullna körtlar i hals, armhåla eller ljumske (lymfadenopati)
- ökad vätskeförlust (uttorkning)

- aptitlöshet (anorexi)
- ökad aptit, viktökning
- onormala drömmar, mardrömmar
- rodnad
- nervositet, berusningskänsla, spänd, oro, humörsvägningar, hallucinationer, förvirring, stark misstänksamhet (paranoia), desorientering
- nedsatt libido
- skakningar i huvud eller en arm eller ett ben, vilka förvärras när man försöker utföra en viss rörelse (intentionstremor)
- balansstörningar
- minnesförlust (amnesi), nedsatt mental förmåga
- nära att svimma (presynkope)
- rörelsesjuka
- öronsmärta, öronobehag
- synstörningar, dimsyn, ögonirritation, -smärta eller -svullnad, ökad ljuskänslighet (fotofobi)
- obehag i näsan, nästäppa, rinnande näsa, nysningar, bihålebesvär
- halsont, ökade slemupphostningar, andningssvårigheter, röstförändringar, hosta, gäspningar
- fluktuerande eller ökat blodtryck (ibland kraftigt)
- smärta i nedre delen av buken
- rapningar
- svullnad i läppar
- blod som passerar genom analöppningen, vanligtvis i eller med avföring (hematokesi)
- utskjutande av ett organ eller vävnaden som omsluter ett organ genom väggen till kroppshålan som normalt innesluter organet (bråck)
- väderspänningar (flatulens), hemorrojder, magsår, hål i tänderna
- inflammation i gallblåsan (kolecystit)
- problem med ryggraden där stödjande diskar mellan två ryggkotor buktar ut (diskbråck)
- smärta i käken eller ljumsken
- en störning som utmärks av ett plötsligt behov att urinera (urinträngningar), onormal urineringsfrekvens, smärtsam urinering
- oregelbunden menstruation, vaginal blödning, torr vulva och vagina hos kvinnor
- svårighet att uppnå och behålla en erektion
- onormal kraftlöshet (asteni)
- törst, värmekänsla
- kalla extremiteter (händer, fötter)
- förhöjt kreatinin i blodet (tyder på nedsatt njurfunktion)
- förhöjda leverenzym och förhöjt bilirubin, leversjukdomar, inflammation i levern
- minskad hematokrit (tyder på minskat antal röda blodkroppar)
- akne, fet hy

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

- ovanlig blödning eller blåmärken under huden
- förändrade blodsockernivåer
- irritabilitet eller fientlighet
- självmordstankar, självmordsförsök, utanför-kroppen-känsla eller känsla av överklig omgivning (depersonalisering)
- muskelstelhet, okontrollerade rörelser, svårt att gå eller koordinationssvårigheter
- försämrat minne
- svimning
- stickningar eller domningar i händer eller fötter
- vidgade blodkärl, lågt blodtryck när du reser dig från sittande eller liggande till stående (postural hypotoni)
- gulfärgning av hud eller ögonvitor (gulsot)
- erythema multiforme (en allvarlig hudsjukdom som kan angripa munnen och andra delar av kroppen, med röda, ofta kliande, prickar som börjar på armar eller ben), Stevens-Johnsons syndrom (en ovanlig hudsjukdom med omfattande blåsor och blödningar från läppar, ögon, mun, näsa och könsorgan)

- förvärrad psoriasis (förtjocknade röda hudpartier)
- muskelryckningar
- oförmåga att tömma urinblåsan

Mycket sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare):

- svullnad av ögonlock, ansikte, läppar, tunga eller svalg, vilket kan orsaka allvarliga andningssvårigheter (angioödem), plötslig livshotande allergisk reaktion (anafylaktisk chock)
- fixa, irrationella idéer (delusioner), aggressivitet
- onormal nedbrytning av muskler, som kan leda till njurbesvär (rabdomyolys)

Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare)

- psykos
- obehag i magen
- matsmältningsbesvär

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 (hjälpämnena) är:**
Tablettkärna: mikrokristallin cellulosa, hydroxipropylcellulosa, vattenfri laktos, laktosmonohydrat (se avsnitt 2 "Mysimba innehåller laktos"), cysteinhydroklorid, krospovidon, magnesiumstearat, hypromellos, dinatriumedetat, kolloidal kiseldioxid och indigokarmin aluminiumlack (E132). **Filmdragering:** polyvinylalkohol, titandioxid (E171), makrogol 3350, talk och indigokarmin aluminiumlack (E132)

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Mysimba depotttabletter 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

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

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

Belgique/België/Belgien

Orexigen Therapeutics Ireland Limited
Tel. 0800-795-10

България

PharmaSwiss EOOD
Тел.: 00 800 21 00 173

Česká republika

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

Danmark

Navamedic AB
Tel. 8025-3432

Deutschland

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Tel. 0800-183-2002

Eesti

PharmaSwiss Eesti OÜ
Tel: 800 0100703

Ελλάδα

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

España

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

France

Orexigen Therapeutics Ireland Limited
Tel. 0800-917765

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Navamedic AB
Tel. +45 89871665

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Lietuva

UAB „PharmaSwiss”
Tel. 880 033 407

Luxembourg/Luxemburg

Orexigen Therapeutics Ireland Limited
Tel. 800-2-3603

Magyarország

Valeant Pharma Magyarország Kft.
Tel: 06 8 010 9471

Malta

Orexigen Therapeutics Ireland Limited
Tel. +44 1223771222

Nederland

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

Norge

Navamedic AB
Tel. 800-69-888

Österreich

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Tel. 0800-298403

Polska

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

Portugal

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

România

Valeant Pharma SRL
Tel: 0 800 896 562

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Navamedic AB
Puh. 0800-912-717

Sverige

Navamedic AB
Tel. 0200-336-733

United Kingdom

UAB „PharmaSwiss”

Tel: 800 05400

Liechtenstein

Orexigen Therapeutics Ireland Limited

Tel. +49 89121409178

Orexigen Therapeutics Ireland Limited

Tel. 0800-051-6402

Denna bipacksedel ändrades senast {månad ÅÅÅÅ}.

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats

<http://www.ema.europa.eu>.