

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

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

1. HEITI LYFS

Mysimba 8 mg/90 mg forðatöflur

2. INNIHALDSLÝSING

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

Hjálparefni með þekkta verkun:

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

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Forðatafla.

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

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

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

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

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

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

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

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

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

Meta skal þörfina fyrir áframhaldandi meðferð eftir 16 vikur (sjá kafla 4.1) og endurmeta síðan árlega. Áhættuáhrif Mysimba á hjarta- og æðasjúkdóma hafa ekki verið metin að fullu. Meðferð með

Mysimba skal hætt eftir eitt ár ef sjúklingar hafa ekki viðhaldið a.m.k. 5% þyngdatapi miðað við upprunalega líkamsþyngd sína (sjá kafla 4.1). Árlegt mat skal framvkæmt af heilbrigðisstarfsmanni í samræðum við sjúkling þegar áframhaldandi meðferð er íhuguð til að tryggja að neikvæð áhrif á áhættu á hjarta- og æðasjúkdóma (sjá kafla 4.4) komi ekki fram og að viðhald á þyngdartapi eins og það er skilgreint í þessum kafla viðhaldist.

Gleymdur skammtur

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

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir sjúklingar (eldri en 65 ára)

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

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Naltrexón/búprópíón má ekki gefa sjúklingum með nýrnabilun á lokastigi (sjá kafla 4.3). Hjá sjúklingum með miðlungs eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi ætti ráðlagður dagsskammtur af naltrexóni/búprópíóni að vera að hámarki tvær töflur (ein tafla að morgni og ein tafla að kvöldi) (sjá kafla 4.4, 4.8 og 5.2). Mælt er með því að sjúklingar með í meðallagi eða verulega skerta nýrnastarfsemi hefji meðferðina með einni töflu að morgni fyrstu viku meðferðarinnar og auki síðan skammtinn í eina töflu að morgni og eina töflu að kvöldi frá og með 2. viku meðferðar. Ekki er nauðsynlegt að minnka skammt hjá sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi. Hjá einstaklingum sem eru í aukinni hættu á skertri nýrnastarfsemi, einkum hjá sjúklingum með sykursýki eða hjá öldruðum einstaklingum, skal meta áætlaðan gaukulsíunarhraða (eGFR: estimated glomerular filtration rate) áður en meðferð er hafin með naltrexóni/búprópíóni.

Sjúklingar með skerta lifrastarfsemi

Naltrexón/búprópíón má ekki gefa sjúklingum með verulega skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 4.3). Naltrexón/búprópíón er ekki ætlað til meðferðar fyrir sjúklinga með í meðallagi skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2). Hjá sjúklingum með vægt skerta lifrastarfsemi er ráðlagður hámarksskammtur á dag af naltrexóni/búprópíóni tvær töflur (ein tafla að morgni og ein tafla að kvöldi) (sjá kafla 4.4 og 5.2). Mælt er með því að sjúklingar með vægt skerta lifrastarfsemi hefji meðferðina með einni töflu að morgni fyrstu viku meðferðarinnar og auki síðan skammtinn í eina töflu að morgni og eina töflu að kvöldi frá og með 2. viku meðferðar. Nota skal Child-Pugh gildi til að meta hversu mikil skerðing er á lifrastarfsemi.

Börn

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

Lyfjagjöf

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

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu/virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Sjúklingar með háþrýsting sem ekki hefur tekist að meðhöndla (sjá kafla 4.4)
- Sjúklingar með flogasjúkdóm eða sögu um flog (sjá kafla 4.4)
- Sjúklingar sem vitað er til að séu með æxli í miðtaugakerfi
- Sjúklingar með bráð fráhvarfseinkenni vegna áfengis eða bensódíasepína
- Sjúklingar með sögu um geðhvarfasýki
- Sjúklingar sem fá samhliða meðferð sem inniheldur búprópíón eða naltrexón

- Sjúklingar með núverandi eða fyrri greiningu um lotugræðgi eða lystarstol
- Sjúklingar sem eru háðir ópíóíðum, þ.m.t. lyfjum sem innihalda ópíóíða, sjúklingar sem eru meðhöndlaðir með ópíóíðörvum sem eru notaðir við ópíóíðafíkn (t.d. metadón, brúprenorfin), eða sjúklingar með bráð fráhvarfseinkenni vegna ópíóíða (sjá kafla 4.4 og 4.5)
- Sjúklingar sem fá samhliða lyfjagjöf með MAO-hemlum (MAOI). Minnst 14 dagar skulu líða frá því notkun MAO-hemla er hætt og þar til meðferð er hafin með naltrexóni/búprópríóni (sjá kafla 4.5)
- Sjúklingar með verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2 og 5.2)
- Sjúklingar með nýrnabilun á lokastigi (sjá kafla 4.2 og 5.2)

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Meta skal reglulega öryggi og þol gegn naltrexóni/búprópríóni.

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

Sjálfsvíg og sjálfsvígshögðun

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

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

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

Flog

Búprópríón hefur verið tengt við skammtatengda hættu á flogum og áætlað er að 300 mg af búprópríóni með forðaverkun valdi tíðni floga sem nemur 0,1%. Plasmabéttni búprópríóns og umbrotsefna búprópríóns í kjölfar lyfjagjafar með stökum skammti sem nemur 180 mg af búprópríóni í formi naltrexón/búprópríón taflna, er sambærileg við þéttni sem kemur fram í kjölfar lyfjagjafar með stökum skammti sem nemur 150 mg af búprópríóni með forðaverkun. Hins vegar hefur engin rannsókn verið framkvæmd til þess að ákvarða þéttni búprópríóns og umbrotsefna búprópríóns eftir endurtekna skömmtun af naltrexón/búprópríón töflum samanborið við búprópríón töflur með forðaverkun. Þar sem ekki er vitað hvort hættan á flogum með búprópríóni tengist búprópríóni eða umbrotsefni búprópríóns og engar upplýsingar liggja fyrir til þess að sýna fram á samanburð á plasmabéttni eftir endurtekna skammta, er ekki víst hvort lyfjagjöf með endurteknum skömmtum af naltrexóni/búprópríóni sé tengd svipaðri tíðni floga og búprópríón 300 mg með forðaverkun. Tíðni floga hjá einstaklingum sem fengu naltrexón/búprópríón í klínískum rannsóknum var u.þ.b. 0,06% (2/3.239 einstaklingar) samanborið við 0,0% (0/1.515 einstaklingar) sem fengu lyfleysu. Þessi tíðni floga, auk tíðni floga hjá sjúklingum sem fengu naltrexón/búprópríón í stórrí, rannsókn þar sem hjarta- og æðasjúkdómur var endapunktur (CVOT), er ekki hærri en tíðni floga þar sem búprópríón í samþykktum skömmtum er eina lyfið.

Hafa ber í huga við val á sjúklingum sem fá meðferð með naltrexóni/búprópríóni, að hættan á flogum tengist einnig eiginleikum sjúklings, klínískum aðstæðum og lyfjum sem notuð eru samhliða. Hætta

skal notkun naltrexóns/búprópíóns og ekki hefja hana aftur hjá sjúklingum sem fá flog meðan þeir fá lyfið. Sýna ber aðgát þegar naltrexón/búprópíón er ávísað sjúklingum með áhættuþætti sem kunna að auka hættu á flogi, svo sem eftirfarandi:

- saga um höfuðáverka
- óhófleg neysla áfengis eða fíkn í kókaín eða örvandi lyf
- vegna þess að meðferð með naltrexóni/búprópíóni kann að valda lækun glúkósa hjá sjúklingum með sykursýki skal meta skammtinn af insúlíni og/eða sykursýkilyfi til inntöku til þess að lágmarka hættu á blóðsykurslækkun sem getur aukið hættu á því að sjúklingar fái flog
- samhliða gjöf með lyfjum sem kunna að lækka flogaþröskuld, svo sem geðrofslyfjum, þunglyndislyfjum, malaríulyfjum, tramadolí, teófyllíni, sterum til altækrar verkunar, kínólóni og róandi andhistamínum

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

Sjúklingar sem fá ópíóíða

Vara skal sjúklinga við samhliða notkun ópíóíða á meðan meðferð með naltrexóni/búprópíóni stendur (sjá kafla 4.3 og 4.5).

Naltrexón/búprópíón má ekki gefa sjúklingum sem eru háðir ópíóíðum, þ.m.t. lyfjum sem innihalda ópíóíða eða sjúklingum sem eru meðhöndlaðir með ópíóíðörvum sem eru notaðir við ópíóíðafíkn (t.d. metadón, brúprenorfín) eða sjúklingum með bráð fráhvarfseinkenni vegna ópíóíða (sjá kafla 4.3 og 4.5).

Naltrexón/búprópíón má nota með aðgát eftir að ópíóíðar hafa ekki verið notaðir í a.m.k. 7 til 10 daga til að koma í veg fyrir framköllun fráhvarfseinkenna. Þegar grunur leikur á ópíóíðanotkun er hægt að framkvæma úthreinsunarpróf til að tryggja úthreinsun ópíóíðlyfja áður en meðferð með naltrexóni/búprópíóni er hafin. Ef ópíóíðmeðferð er nauðsynleg verður að hætta meðferð með naltrexóni/búprópíóni eftir að meðferð er hafin. Alvarlegar lífhættulegar aukaverkanir eins og flog og serótónínheilkenni hafa komið fram við samhliða gjöf naltrexóns/búprópíóns og ópíóíða. Tilkynnt hefur verið um ófullnægjandi verkjastillingu með ópíóíðum á meðan aðgerð stendur og eftir aðgerð á meðan meðferð með naltrexóni/búprópíóni stendur.

Hjá sjúklingum sem þurfa skammtíma meðferð með ópíóíðum (t.d. vegna skurðaðgerðar), skal hætta meðferð með naltrexóni/búprópíóni í a.m.k. 3 daga og ekki hækka skammt ópíóíða fram yfir staðlaðan skammt. Í klínískum rannsóknum á naltrexóni/búprópíóni var samhliða notkun ópíóíða eða ópíóíðalíkra lyfja, svo sem verkjastillandi lyfja eða hóstastillandi lyfja, undanskilin. Hins vegar tóku u.þ.b. 12% einstaklinganna samhliða ópíóíða eða ópíóíðalík lyf meðan þeir tóku þátt í klínísku rannsóknunum á naltrexóni/búprópíóni og flestir héldu rannsóknarmeðferðinni áfram án þess að breyta skammti naltrexóns/búprópíóns án óæskilegra afleiðinga.

Ekki ætti að reyna að mæta ópíumviðtakablokkun naltrexóns/búprópíóns með því að gefa mikið magn af ópíóíðum því það getur leitt til banvænnar ofskömmtnar eða lífshættulegrar ópíóíðeitrunar (t.d. öndunarstopp, lost).

Eftir að meðferð með naltrexóni/búprópíóni er hætt gætu sjúklingar reynst næmari fyrir ópíóíðum vegna minnkaðs þols og því gæti reynst nauðsynlegt að minnka skammtastærðir.

Ofnæmisviðbrögð

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

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

Alvarlegar aukaverkanir á húð (severe cutaneous adverse reactions, SCARs)

Alvarlegar aukaverkanir á húð svo sem Stevens-Johnson heilkenni og bráð útbreidd graftarútpot (acute generalised exanthematous pustulosis, AGEP) sem geta verið lífshættuleg eða banvæn, hafa verið tilkynnt í tengslum við naltrexón/búprópíón meðferð.

Leiðbeina skal sjúklingum um hver einkennin eru og hafa skal náðið eftirlit með viðbrögðum í húð. Ef einkenni sem benda til þessara viðbragða koma fram, skal hætta notkun naltrexóns/búprópíóns án tafar og íhuga aðra meðferð (eftir því sem við á). Ef sjúklingurinn hefur fengið alvarleg viðbrögð eins og Stevens-Johnson heilkenni eða bráð útbreidd graftarútpot meðan á notkun naltrexóns/búprópíóns stendur skal ekki hefja meðferð aftur hjá þessum sjúklingi undir nokkrum kringumstæðum.

Hækkun blóðþrýstings

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

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

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

Hjarta- og æðasjúkdómar

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

Brugada heilkenni

Búprópíón getur leitt í ljós Brugada heilkenni, sem er mjög sjaldgæfur arfgengur sjúkdómur í natríumgöngum hjartans með einkennandi breytingum á hjartalínuriti (hægra greinrof og SThækkun í hægri brjóstleiðslum) sem geta leitt til hjartastoppis eða skyndidauða. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með Brugada heilkenni eða fjölskyldusögu um hjartastopp eða skyndidauða.

Eiturverkanir á lifur

Í afstöðnum klínískum rannsóknum á naltrexóni/búprópíóni þar sem daglegir skammtar af naltrexónhýdróklóríði voru á bilinu 16 mg til 48 mg var tilkynnt um lifrarskaða af völdum lyfja (DILI). Einnig eru tilvik um hækkun lifrarsensíma eftir markaðssetningu. Sjúklingur sem grunur leikur á að hafi slíkan lifrarskaða ætti að hætta töku naltrexóns/búprópíóns.

Aldraðir sjúklingar

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

Skert nýrnastarfsemi

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

Skert lifrastarfsemi

Naltrexón/búprópíón hefur ekki verið ítarlega metið hjá einstaklingum með skerta lifrastarfsemi. Naltrexón/búprópíón má ekki nota handa sjúklingum með verulega skerta lifrastarfsemi og ekki er mælt með því handa sjúklingum með í meðallagi skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 4.2, 4.3 og 5.2). Hjá sjúklingum með vægt skerta lifrastarfsemi skal minnka ráðlagðan hámarksskammt á dag af naltrexóni/búprópíóni, vegna þess að þessir sjúklingar gætu haft hærri lyfjapéttni sem gæti leitt til aukinna aukaverkana (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Serótónínheilkenni

Tilkynnt hefur verið um serótónínheilkenni eftir markaðssetningu, ástand sem getur mögulega verið lífhættulegt og kom upp þegar naltrexón/búprópíón var gefið með serótónvirkum efni t.d. sértækum serótónín endurupptökuhemlum (SSRI) eða serótónín noradrenalin endurupptökuhemlum (SNRI) og ópíóíðum (t.d. tramadol, metadón) (sjá kafla 4.5 og 4.8). Ef klínískar forsendur eru fyrir samhliða meðferð með öðrum serótónvirkum efnum, er mælt með nánu eftirliti, sérstaklega þegar meðferð er hafin og þegar skammtar eru auknir.

Serótónínheilkenni getur leitt til breytinga á andlegu ástandi (t.d. órósemi, ofskynjanir, dá), óstöðugleiki í ósjálfráða taugakerfinu (t.d. hraðsláttur, óstöðugur blóðþrýtingur, ofhiti), tauga- og vöðvakvillar (t.d. ofviðbrögð, ósamræming hreyfinga, vöðvastífni) og/eða einkennum frá meltingarvegi (t.d. ógleði, uppköst, niðurgangur). Ef grunur leikur á um að serótónínheilkenni hafi komið upp skal íhuga að hætta meðferð.

Einkenni taugageðsjúkdóma og virkjun geðhæðar

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

Tilkynnt hefur verið um ofsakvíðaköst, sérstaklega hjá sjúklingum með sögu um geðraskanir, við notkun á naltrexóni/búprópíóni. Tilvikin komu aðallega fram á upphafsstigi titrunarfasa og eftir skammtabreytingar. Naltrexone/búprópíón skal nota með varúð hjá sjúklingum með sögu um geðraskanir.

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

Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Notkun naltrexóns/bupropíóns hefur verið tengd við svefnhöfði og tilvik um að meðvitundarleysi hefur átt sér stað, stundum vegna floga. Ráðleggja verður sjúklingum að gæta varúðar við akstur og notkun véla á meðan á meðferð stendur með naltrexón/búprópíón. Einkum gildir þetta við upphaf meðferðar á meðan á tírunarfasa stendur. Sjúklingum sem finna fyrir sundli, svefnhöfði, meðvitundarleysi eða flogaköstum skal ráðlagt að forðast akstur og notkun véla þangað til þessar aukaverkanir eru hættar að koma fram. Í vissum tilvikum gæti reynst nauðsynlegt að hætta meðferð (sjá kafla 4.7 og 4.8).

Laktósi

Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Fræðslufni

Allir læknar sem ætla sér að ávísar Mysimba þurfa að tryggja að þeir hafi fengið og séu kunnugir fræðslufni fyrir lækna. Læknar þurfa að útskýra og ræða áhættu og ávinning af Mysimba meðferð fyrir sjúklinga eins og kemur fram í samantektinni á eiginleikum lyfs og leiðbeiningum fyrir þann sem ávísar (Ávísunargátlisti fyrir lækna).

Ráðleggja skal sjúklingum að hafa sjúklingakortið sem fylgir hverjum pakka af Mysimba ávallt meðferðis.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

MAO-hemlar

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

Ópíóíðar

Naltrexón/búprópíón má ekki nota handa sjúklingum sem eru háðir ópíóíðum þ.m.t. lyfjum sem innihalda ópíóíða, eða sjúklingum sem eru meðhöndlaðir með ópíóíðörvum sem eru notaðir við ópíóíðafíkn (t.d. metadón, brúprenorfin), eða sjúklingum með bráð ópíóíð fráhvarfseinkenni (sjá kafla 4.3 og 4.4). Vegna blokkandi áhrifa naltrexóns á ópíóíðaviðtaka er ekki víst að sjúklingar sem taka naltrexón/búprópíón fái fullan ávinning af meðferð með lyfjum sem innihalda ópíóíða, svo sem hósta- eða kvefmeðulum, lyfjum við niðurgangi og verkjastillandi lyfjum sem innihalda ópíóíða.

Lyf sem umbrotna fyrir tilstilli sýtókróm P450 (CYP) ensíma

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

CYP2D6 hvarfefni

Í klínískri rannsókn var naltrexón/búprópíón (32 mg naltrexónhýdróklóríð /360 mg búprópíónhýdróklóríð daglega) gefið ásamt 50 mg skammti af metóprólóli (CYP2D6 hvarfefni).

Naltrexón/búprópíón jók AUC og $C_{\max}$ gildi metóprólóls u.þ.b. 4- og 2-falt, í þessari röð, samanborið við metóprólól eitt og sér. Einnig hefur orðið vart við svipaðar lyfjamilliverkanir sem ollu aukinni lyfjahvarfaútsetningu CYP2D6 hvarfefna þegar búprópíón var notað sem stakt lyf ásamt desipramíni og venlafaxíni.

Samhliða gjöf búprópíóns og lyfja sem umbrotna fyrir tilstilli CYP2D6 ísóesíms, svo sem tiltekinna þunglyndislyfja (SSRI lyf og mörg þríhringa þunglyndislyf, t.d. desipramín, imipramín, paroxetín), geðrofslyfja (t.d. halóperídól, risperidón og tíórídazín), betablokka (t.d. metóprólól) og hjartsláttarlyfja af gerð 1C (t.d. própafenón og flekaíníð) skal framkvæma með varúð og hefja við lægra skammtamörk lyfsins sem notað er samhliða. Þó cítalópram umbrotni ekki fyrst og fremst fyrir tilstilli CYP2D6 jók búprópíón $C_{\max}$ og AUC gildi cítalóprams um 30% og 40% í einni rannsókn, í þessari röð.

Tilkynnt hefur verið um serótónínheilkenni eftir markaðssetningu, ástand sem getur mögulega verið lífhættulegt og kom upp þegar naltrexón/búprópíón var gefið með serótónvirkum efni t.d. sértækum serótónín endurupptökuhemlum (SSRI) eða serótónín noradrenalín endurupptökuhemlum (SNRI) og ópíóíðum (t.d. tramadól, metadón) (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Lyf sem þurfa virkjun umbrota fyrir tilstilli CYP2D6 til þess að sýna verkun (t.d. tamoxifen) kunna að hafa minnkaða verkun þegar þau eru gefin samhliða CYP2D6 hemlum á borð við búprópíón. Ef naltrexóni/búprópíóni er bætt við meðferðaráætlun sjúklings sem fær þegar lyf sem umbrotnar fyrir tilstilli CYP2D6 skal íhuga þörfina á því að minnka skammtinn af upphaflega lyfinu, einkum ef um er að ræða samhliða lyf með þröngt meðferðarbil. Þegar það er mögulegt skal íhuga að fylgjast með áhrifum lyfsins þegar um er að ræða lyf með þröngan meðferðarstuðul, svo sem þríhringlaga þunglyndislyf.

CYP2B6 örvar, hemlar og hvarfefni

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

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

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

OCT2 hvarfefni

Búprópíón og umbrotsefni þess hamla OCT2 á samkeppnisbundinn hátt í himnu nýrnapiplu (basolateral membrane) sem sér um kreatínínseytingu, á svipaðan hátt og OCT2 hvarfefnið címetidín. Því stafar væg aukning kreatíníns sem kemur fram eftir langtímameðferð með naltrexóni/búprópíóni líklega af hemlun OCT2 og gefur ekki til kynna breytingar á kreatínínúthreinsun. Notkun naltrexóns/búprópíóns ásamt öðrum OCT2 hvarfefnum (t.d. metformín) í klínískum rannsóknum benti ekki til þess að þörf sé á aðlögun skammta eða öðrum varúðarráðstöfunum.

Aðrar milliverkanir

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

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

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

Naltrexón/búprópíón má ekki nota handa sjúklingum sem fá samhliða meðferð með MAO-hemlum, búprópíóni eða naltrexóni, sjúklingum sem eru með bráð fráhrarfseinkenni vegna áfengis, ópíóíða eða benzódíazepíns, sjúklingum sem eru háðir ópíum (sjá kafla 4.3).

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

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

Gjöf naltrexóns/búprópíóns ásamt dígoxíni getur lækkað plasmabéttni dígoxíns. Hafið eftirlit með plasmabéttni dígoxíns hjá sjúklingum sem fá samhliða meðferð með naltrexóni/búprípíóni og dígoxíni. Læknar skulu hafa í huga að plasmabéttni dígoxíns getur hækkað þegar meðferð með naltrexóni/búprípíóni er hætt og hafa skal eftirlit með sjúklingnum með tilliti til mögulegrar dígoxíneitrunar.

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

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

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

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

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

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

Brjóstagjöf

Naltrexón og búprópíón og umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólk.

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

Frjósemi

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

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Naltrexón/búprópíón hefur áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Við akstur bifreiða eða notkun véla skal hafa í huga að vart getur orðið við sundl, svefnhöfði, meðvitundarleysi og flog meðan á meðferð stendur.

Vara skal sjúklinga við því að aka eða nota hættulegar vélar ef ske kynni að naltrexón /búprópíón gæti haft áhrif á hæfni þeirra til slíkra hluta (sjá kafla 4.4 og 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanir naltrexóns/búprópíóns eru ógleði (mjög algeng), hægðatregða (mjög algeng), uppköst (mjög algeng), sundl (algengt) og munnþurrkur(algeng). Algengustu aukaverkanirnar sem ollu því að hætta þurfti notkun naltrexóns/búprópíóns voru ógleði (mjög algeng), höfuðverkur (mjög algengt), sundl (algengt) og uppköst (mjög algeng).

Tafla og listi yfir aukaverkanir

Þær öryggisupplýsingar um naltrexón/búprópíón (NB) sem teknar eru saman í töflu 1 hér á eftir eru byggðar á klínískum rannsóknum sem framkvæmdar voru með samsetningu með föstum skömmtum (aukaverkanir með tíðni sem nemur að minnsta kosti 0,1% og tvisvar sinnum það sem á við um lyfleysu) og/eða gögnum eftir markaðssetningu. Listinn yfir aukaverkanir í töflu 2 veitir upplýsingar um aukaverkanir hvors lyfs fyrir sig naltrexóns (N) og búprópíóns (B) í samantektum á eiginleikum lyfs fyrir hvort lyf fyrir sig við mismunandi ábendingu.

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

Tafla 1. Aukaverkanir sem tilkynnt var um hjá einstaklingum sem fengu naltrexón/búprópíón í samsetningu með föstum skömmtum

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkun
Blóð og eitlar	Mjög sjaldgæfar	Minnkuð blóðkornaskil, fækkun eitilfrumna
	Tíðni ekki þekkt	Eitlastækkun
Ónæmiskerfi	Sjaldgæfar	Ofnæmisviðbrögð, ofsakláði
	Mjög sjaldgæfar	Ofsabjúgur
Efnaskipti og næring	Mjög sjaldgæfar	Vessaburrð
Geðræn vandamál	Algengar	Kvíði, svefnleysi

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkun
	Sjaldgæfar	Óeðlilegir draumar, óróleiki, skapsveiflur, taugaveiklun, spenna, persónuleikarof (rofin raunveruleika- tengsl)
	Mjög sjaldgæfar	Ofskynjanir
	Tíðni ekki þekkt	Ofsakvíðakast
	Tíðni ekki þekkt	Geðrænar raskanir, árásarhneigð, ringlun, ranghugmyndir, þunglyndi, skortur á áttun, athyglisröskun, óvild, skortur á kynhvöt, martraðir, ofsóknarhugmyndir, geðrof, sjálfsvígshugsanir*, sjálfsvígstilraun, sjálfsvígshegðun
Taugakerfi	Mjög algengar	Höfuðverkur
	Algengar	Sundl, skjálfti, bragðskynstruflun, svefndrungi, svefnhöfgi
	Sjaldgæfar	Starfsriða, jafnvægisröskun, minnisleysi
	Mjög sjaldgæfar	Meðvitundarleysi, náladofi, yfirliðstilfinning, flog**, yfirlið
	Tíðni ekki þekkt	Vöðvaspennutruflun, minnisskerðing, heilkenni lamariðu, eirðarleysi serótónínheilkenni****
Augu	Tíðni ekki þekkt	Augnerting, augnverkur eða augnþreyta, augnþroti, aukin tármyndun, ljósfælni, þokusýn
Eyru og vöfundarhús	Algengar	Eyrnasuð, svimi
	Sjaldgæfar	Ferðaógleði
	Tíðni ekki þekkt	Óþægindi í eyrum, eyrnaverkir

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkun
Hjarta	Algengar	Hjartsláttarónot, aukin hjartsláttartíðni
	Sjaldgæfar	Hraðtaktur
Æðar	Algengar	Hitakóf, hækkaður blóðþrýstingur hækkaður blóðþrýstingur
	Tíðni ekki þekkt	Breytilegur blóðþrýstingur
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Tíðni ekki þekkt	Hósti, raddtruflun, andnauð, stíflað nef, ópægindi í nefi, munn- og kokverkur, nefrennsli, skútaröskun, hnerri, geispi
Meltingarfæri	Mjög algengar	Ógleði, hægðatregða, uppköst
	Algengar	Munnþurrkur, verkur í efri hluta kviðar, kviðverkur
	Sjaldgæfar	Ópægindi í kvið, meltingartruflanir, ropi
	Mjög sjaldgæfar	Blóðhægðir, haull, þroti í vörum, verkur í neðrihluta kviðar, tannskemmdir***, tannverkur***
	Tíðni ekki þekkt	Niðurgangur, vindgangur, gyllinæð, magasár
Lifur og gall	Sjaldgæfar	Gallblöðrubólga, hækkun alanínamínótransferasa í blóði (ALAT), hækkun aspartatamínótransferasa í blóði (ASAT), hækkun lifrarensíma
	Mjög sjaldgæfar	Lifrarskemmdir af völdum lyfja
	Tíðni ekki þekkt	Lifrabólga
Húð og undirhúð	Algengar	Ofsvitnun, kláði, skalli, útbrot
	Tíðni ekki þekkt	Þrymlabólur, regnbogaroðapöt og Stevens-Johnson heilkenni (B) Rauðir úlfar í húð Versnun dreifðra rauðra úlfa Bráð útbreidd graftarútbrot (AGEP)

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkun
Stoðkerfi og bandvefur	Mjög sjaldgæfar	Kjálkaverkur
	Tíðni ekki þekkt	Liðverkir, náraverkur, vöðvaverkir, rákvöðvalýsa
Nýru og þvagfæri	Sjaldgæfar	Blóðkreatínínhækkun
	Mjög sjaldgæfar	Bráð þvaglát
	Tíðni ekki þekkt	Þvaglátstregða, óeðlilega tíð þvaglát, tíð þvaglát og/eða þvagteppa
Æxlunarfæri og brjóst	Sjaldgæfar	Ristrufun
	Mjög sjaldgæfar	Óreglulegar blæðingar, blæðing frá leggöngum, þurrkur í sköpum og leggöngum
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Algengar	Þreyta, taugaspenna, pírringur
	Sjaldgæfar	Þróttleysi, óeðlileg tilfinning, hitatilfinning, aukin matarlyst, þorsti
	Mjög sjaldgæfar	Brjóstverkur, útlimakuldi, sótthiti
	Tíðni ekki þekkt	Kuldahrollur, aukin orka

* Tilkynnt hefur verið um tilvik sjálfsvígshugsana of sjálfsvígshæðunar meðan á meðferð með NB stendur (sjá kafla 4.4).

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

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

**** Serótónínheilkenni getur komið upp þegar naltrexón/búprópíón var gefið með serótónvirkum efnum (t.d. sértækum serótónín endurupptökuhefnum (SSRI) eða serótónín noradrenalin endurupptökuhefnum (SNRI) og ópíóíðum (sjá kafla 4.4 og 4.8)).

***** Tilkynnt hefur verið um tilfelli bráðs háþrýstings á skammtastillingarstigi eftir markaðssetningu.

Vegna þess að NB er föst samsetning tveggja virkra innihaldsefna er mögulegt að aðrar aukaverkanir til viðbótar við þær sem taldar eru upp í töflu 1, geti komið fyrir af öðru hvoru virka efninu. Þær aukaverkanir sem geta komið fyrir til viðbótar af öðru hvoru innihaldsefninu (búprópíóni eða naltrexóni) þegar lyfið er notað fyrir aðrar ábendingar en offitu eru teknar saman í töflu 2.

Tafla 2. Aukaverkanir af innihaldsefnunum naltrexóni og búprópíóni, samkvæmt samantekt á eiginleikum lyfs fyrir hvort lyf fyrir sig.

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkun
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sjaldgæfar	Frunsur (N), fótsveppur (N)
Blóð og eitlar	Sjaldgæfar	Sjálfvakinn blóðflagnafæðarpurpuri (N)
Ónæmiskerfi	Mjög sjaldgæfar	Alvarlegri ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. ofnæmisjúgur, andnaud/berkjukrampi og bráðafnæmislost. Einnig hefur verið tilkynnt um liðverki, vöðvaverki og hita í tengslum við útbrot og önnur einkenni sem

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkun
		benda til síðbúinna ofnæmisviðbragð. Þessi einkenni kunna að líkjast sermissótt. (B)
Efnaskipti og næring	Algengar	Minnkuð matarlyst (N)
	Sjaldgæfar	Lystarleysi (B), Blóðsykursraskanir (B)
Geðræn vandamál	Algengar	Einbeitingarskortur (B)
	Sjaldgæfar	Ranghugmyndir (B), sjálfshvarf (B), röskun á kynhvöt (N), ofsóknarhugmyndir (B)
Taugakerfi	Sjaldgæfar	Slingur (B), skortur á samhæfingu (B)
Augu	Sjaldgæfar	Sjóntruflanir (B)
Hjarta	Algengar	Breyting á hjartalínuriti (N)
Æðar	Sjaldgæfar	Réttstöðulágþrýstingur (B), æðavíkkun (B)
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Sjaldgæfar	Aukin hrákamyndun (N)
Meltingarfæri	Algengar	Bragðskynstruflanir (B)
Lifur og gall	Sjaldgæfar	Aukning gallrauða í blóði, gula (B)
Húð og undirhúð	Sjaldgæfar	Versnun sóra (B), flasa (N)
Stoðkerfi og bandvefur	Sjaldgæfar	Kippir (B)
Æxlunarfæri og brjóst	Algengar	Seinkað sáðlát (N)
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Sjaldgæfar	Þyngdaraukning (N)

Lýsing á völdum aukaverkunarum

Flog: Tíðni floga með naltrexóni/búprópíóni meðan á klínísku áætluninni stóð var 0,06% (2/3.239 einstaklingar). Hjá þeim hópi sjúklinga sem fékk meðferð með naltrexóni/búprópíóni voru bæði flogatilfellin talin alvarleg og ollu því að meðferð var hætt (sjá kafla 4.4). Engin tilfelli floga komu fram hjá hópnum sem fékk lyfleysu.

Aukaverkanir á meltingarfæri

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

Aðrar algengar aukaverkanir

Meirihluti einstaklinga sem fengu naltrexón/búprópíón og tilkynntu um sundl, höfuðverk, svefnleysi eða munþurrk tilkynntu fyrst um þessar aukaverkanir á tímabilinu þegar verið var að auka skammta.

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

Aldraðir sjúklingar

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

Sykursýki af gerð 2

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

Skert nýrnastarfsemi

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

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

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

4.9 Ofskömmtnun

Reynsla af ofskömmtnun hjá mönnum

Engin klínísk reynsla er af ofskömmtnun við samsetta notkun búprópíóns og naltrexóns. Hámarks dagsskammtur við samsetta notkun búprópíóns og naltrexóns í klínískum rannsóknum innihélt 50 mg af naltrexónhýdróklóríði og 400 mg af búprópíónhýdróklóríði. Alvarlegustu klínísku afleiðingarnar af ofskömmtnun við samsetta notkun búprópíóns og naltrexóns tengjast líklega búprópíóni.

Búprópíón

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

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

Naltrexón

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

Meðferð við ofskömmtnun

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

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

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

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: lyf við offitu sem verka á miðtaugakerfið sem hafa ekki áhrif á mataræði, ATC-flokkur: A08AA62 .

Verkunarháttur og lyfhrif

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

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

Verkun og öryggi

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

Áhrif á þyngdartap og viðhald þyngdar

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

Hjá heildarþýðinu sem fól í sér 4.536 einstaklinga í 3. stigs rannsóknunum á naltrexóni/búprópíóni voru 25% með háþrýsting, 33% voru með glúkósagildi á fastandi maga sem nam ≥ 100 mg/dl (5,6 mmól/l) við grunngildi, 54% voru með blóðfíturöskun þegar þátttaka hófst í rannsókninni og 11% voru með sykursýki af gerð 2.

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

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

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

Meðferðaráhrifin sem komu fram hjá einstaklingum með offitu og í yfirþyngd með sykursýki af gerð 2 (rannsókn NB-304) voru nokkuð minni en kom fram í hinum 3. stigs rannsóknunum.

Naltrexón/búprópíón (-3,7%) var marktækt ($p < 0,001$) árangursríkara en lyfleysa (-1,7%) hjá þessu þýði.

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

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

+ CI, öryggisbil; LS, minnstu fervik.

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

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

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

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

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

Sú prósentastærð einstaklinga sem sýndi $\geq 5\%$ eða $\geq 10\%$ lækkun líkamsþyngdar frá grunnildi var hærri við notkun naltrexóns/búprópíóns en lyfleysu í öllum 3. stigs rannsóknunum á offitu (tafla 4).

Tafla 4. Prósenta (%) einstaklinga sem missti $\geq 5\%$ eða $\geq 10\%$ af líkamsþyngd frá grunnildri fram í viku 56 í 3. stigs rannsóknunum NB-301, NB-302 og NB-304 og frá grunnildri fram í viku 28 í 3. stigs rannsókninni NB 303

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

⁺ Með BOCF prófi

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

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

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

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

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

Áhrif á hjarta og æðakerfi og umbrotabreytur

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

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

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

fengu naltrexón/búprópíón samanborið við -0,14% ($p < 0,001$) hjá einstaklingum sem fengu lyfleysu. Hjá einstaklingum með gildi HbA1c $> 8\%$ (64 mmól/mól) í upphafi voru HbA1c breytingar við endapunkt -1,1% fyrir naltrexón/búprópíón samanborið við -0,5% fyrir lyfleysu. Af þeim einstaklingum sem fengu naltrexón/búprópíón samanborið við lyfleysu voru jákvæðar breytingar á fastandi blóðsykri, insúlíni á fastandi maga, HOMA-IR og prósentuhlutfalli einstaklinga sem þurftu á neyðarlyfjum að halda í tengslum við sykursýki.

Tafla 5. Breyting á hjarta, æða og umbrotabreytum frá grunnildi fram í viku 56 í 3. stigs rannsóknunum NB-301, NB-302 og NB-304 og frá grunnildi fram í viku 28 í 3. stigs rannsókninni NB-303

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

+ Byggt á LOCF prófi meðan á notkun lyfs stóð.

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

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

Áhrif á líkamssamsetningu

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

Börn

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

5.2 Lyfjahvörf

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

Frásög

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

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

Áhrif fæðu

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

Dreifing

Meðaldreifingarrúmmál við jafnvægi við inntöku naltrexóns og búprópíóns sem gefið er sem naltrexón/búprópíón, V_{ss}/F , var 5697 lítrar og 880 lítrar, í þessari röð.

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

Umbrot og brotthvarf

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

Naltrexón

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

Naltrexón og umbrotsefni þess skiljast fyrst og fremst út um nýru (37 til 60% af skammtinum). Afleitt gildi útskilnaðar naltrexóns um nýru eftir inntöku er 89 ml/mín., aðlagð að próteinbindingu í

blóðvökva. Ensímið sem ber ábyrgð á megin brotthvarfsleiðinni er ekki þekkt. Útskilnaður með hægðum er minniháttar brotthvarfsleið.

Búprópíón

Búprópíón umbrotnar verulega í þrjú virk umbrotsefni: hýdroxýbúprópíón, treóhýdróbúprópíón og erytróhýdróbúprópíón. Umbrotsefnin hafa lengri helmingunartíma brotthvarfs en búprópíón og safnast upp í meira mæli. *In vitro* niðurstöður gefa til kynna að CYP2B6 sé megin ísóensímið sem hefur með myndun hýdroxýbúprópíóns að gera, en CYP1A2, 2A6, 2C9, 3A4 og 2E1 hafa minna hlutverki að gegna. Hins vegar hefur verið greint frá myndun treóhýdróbúprópíóns fyrir tilstilli 11-beta-hýdroxýsteróíð dehydrogenasa 1 í heimildum. Umbrotaleiðin sem veldur myndun erytróhýdróbúprópíóns er ekki þekkt.

Búprópíón og umbrotsefni þess hamla CYP2D6. Próteinbinding hýdroxýbúprópíóns í blóðvökva er svipuð og á við um búprópíón (84%) en hin umbrotsefnin tvö eru með u.þ.b. hálfa bindingu á við það.

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

Uppsöfnun

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

Sérstakir sjúklingahópar

Kyn og kynþáttur

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

Aldraðir

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

Reykingamenn

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

Skert lifrarstarfsemi

Gerð hefur verið rannsókn á lyfjahvörfum naltrexóns/búprópíóns eftir stakan skammt, hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Niðurstöðurnar úr þessari rannsókn sýndu að hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh gildi 5-6 [flokkur A]), var dálítill hækkun á þéttni naltrexóns, en þéttni búprópíóns og flestra annarra umbrotsefna var yfirleitt sambærileg og ekki meira en tvöföld sú

þéttni sem var hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi. Hjá sjúklingum með í meðallagi (Child-Pugh gildi 7-9 [flokkur B]) og verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh gildi 10 eða hærra [flokkur C]) var hámarksþéttni naltrexóns ~6- og ~30-falt aukin í hvorum hópi sjúklinga, talið upp í sömu röð, en aukning á búprópióni var ~2-föld í báðum hópunum. Hækkun á AUC-gildi búprópións var ~2-föld og ~4-föld hjá sjúklingum með vægt skerta og verulega skerta lifrarstarfsemi, talið upp í sömu röð. Engar sambærilegar breytingar komu fram á umbrotsefnum naltrexóns eða búprópións í tengslum við mismunandi mikið skerta lifrarstarfsemi. Naltrexón/búprópión má ekki nota handa sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3) og ekki ráðlagt handa sjúklingum með vægt eða í meðallagi skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4). Hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi skal minnka ráðlagðan hámarksskammt á dag af naltrexóni/búprópióni (sjá kafla 4.2).

Skert nýrnastarfsemi

Framkvæmd hefur verið eins-skammta lyfjahvarfarannsókn á naltrexóni/búprópióni hjá einstaklingum með væga, miðlungs og alvarlega skerta nýrnastarfsemi, með samanburði við einstaklinga með eðlilega nýrnastarfsemi. Niðurstöður þessarar rannsóknar sýndu að svæðið undir kúrvu hjá plasma naltrexóni og umbrotsefnum og hjá plasma búprópións og umbrotsefnum, innan við tvöfaldaðist hjá einstaklingum með miðlungs skerta nýrnastarfsemi og alvarlega skerta nýrnastarfsemi og minni hækkun mældist hjá einstaklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi. Hjá einstaklingum með miðlungs eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi ætti hámarksdagsskammtur af naltrexóni/búprópióni að vera lækkaður (sjá kafla 4.2). Naltrexón/búprópión má ekki nota við nýrnabilun á lokastigi (sjá kafla 4.3).

5.3 Forklínískar upplýsingar

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

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

Eiturverkanir á æxlun:

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

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

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

Eiturverkanir á erfðaeefni:

Naltrexón reyndist neikvætt í eftirfarandi rannsóknum á eiturverkunum á erfðaeefni *in vitro*: próf á afturhvarfi stökkbreytinga í bakteríum (Ames próf), próf á arfgengri yfirfærslu, prófun á víxlun systurlitningsþráða í eggfrumum kínverskra hamstra og próf á stökkbreytingum eítillæxa í mús. Naltrexón reyndist einnig neikvætt í *in vivo* smákjarnarrannsókn á mús. Hins vegar reyndist naltrexón jákvætt í eftirfarandi prófum: víkjandi banaprófun á ávaxtaflugum, ósértækum DNA

skemmdum í viðgerðarprófum með *E. coli* og WI-38 frumum, og þvagrannsókn á metýluðum histidín leifum. Klínískt vægi þessara tvíræðu niðurstaðna er ekki þekkt.

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

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni:

Systeinhyðróklóríð
Örkristallaður sellulósi
Hýdroxýprópýl sellulósi
Magnesíumsterat
Vatnsfrír laktósi
Laktósaeinhýdrat
Krospóvidon af gerð A
Indigo Carmine Aluminium Lake (E132)
Hýprómellósi
Dínatriumedetat
Kísildíoxíðkvoða

Filmuhúð:

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

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

30 mánuðir.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 30°C.

6.5 Gerð íláts og innihald

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

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Orexigen Therapeutics Ireland Limited
9-10 Fenian Street,
Dublin 2,
D02 RX24
Írland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/14/988/001-002

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 26 mars 2015
Dagsetning síðustu endurnýjunar: 16 janúar 2020

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

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

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

VIÐAUKI II

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

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

MIAS Pharma Ltd
Suite 1 Stafford House, Strand Road, Portmarnock, Co. Dublin,
Írland

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

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. ADRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

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

• Áætlun um áhættustjórnun

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

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

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

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

Leiðbeiningarnar skulu innihalda eftirfarandi lykilatriði:

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

Sjúklingakortið skal innihalda eftirfarandi lykilatriði:

- Upplýsa heilbrigðisstarfsmenn um að þú sért að nota Mysimba ef skurðaðgerð er fyrirhuguð. Mysimba getur komið í veg fyrir verkun ópíóíða, sem kunna að vera notaðir á meðan skurðaðgerð stendur sem og eftir að skurðaðgerð líkur sem hluti af svæfingu og verkjastillingu.
- Læknirinn getur ráðlagt þér að hætta að taka Mysimba a.m.k. 3 dögum fyrir skurðaðgerð.
- Ávallt skal ganga með sjúklingakortið á sér.
- Ávallt skal lesa fylgiseðilinn vandlega.

- **Skylda til aðgerða eftir útgáfu markaðsleyfis**

Markaðsleyfishafi skal ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
<i>Öryggisrannsókn eftir markaðssetningu með inngripi (PASS):</i> Til að skilgreina frekar langtíma öryggi hjarta- og æðakerfa, þ.m.t. tilfelli alvarlegra aukaverkana á hjarta- og æðakerfi (MACE) tengdum naltrexóni/búprópíoni með forðaverkun (ER) og búprópíónhýdróklóríði með forðaverkum (ER) í samsettri meðferð hjá sjúklingum með ofitu eða sem eru of þungir, skal markaðsleyfishafi leggja fram niðurstöður úr framsýnni, slembiraðaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu CVOT-3 – INFORMUS.	Skiladagur lokaskýrslu rannsókna 31. Desember 2028

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Mysimba 8 mg/90 mg forðatöflur
naltrexónhýdróklóríð/búprópíónhýdróklóríð

2. VIRK(T) EFNI

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

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

112 forðatöflur
28 forðatöflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

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

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Orexigen Therapeutics Ireland Limited
9-10 Fenian Street,
Dublin 2,
D02 RX24
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

mysimba
8 mg/90 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM ÞYNNUR
--

1. HEITI LYFS

Mysimba 8 mg/90 mg forðatöflur
naltrexónhýdróklóríð/búprópíónhýdróklóríð

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Orexigen

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

SJÚKLINGAKORT

SJÚKLINGAKORT**Mysimba**

forðatöflur

naltrexón hýdróklóríð/búprópíón hýdróklóríð

- Láttu heilbrigðisstarfsmenn vita að þú sért að nota Mysimba ef skurðaðgerð er fyrirhuguð. Mysimba getur komið í veg fyrir verkun ópíóíða, sem kunna að vera notaðir á meðan skurðaðgerð stendur sem og eftir að skurðaðgerð líkur sem hluti af svæfingu og verkjastillingu.
- Læknirinn gæti ráðlagt þér að hætta að taka Mysimba a.m.k. 3 dögum fyrir skurðaðgerð.
- Ávallt skal ganga með sjúklingakortið á sér.
- Ávallt skal lesa fylgiseðilinn vandlega.

Vinsamlegast fyllið eftirfarandi út eða biðjið lækninn að gera það

Nafn:

Nafn læknis:

Símanúmer læknis:

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Mysimba 8 mg/90 mg forðatöflur naltrexónhýdróklóríð/búprópíónhýdróklóríð

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

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

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

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

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

1. Upplýsingar um Mysimba og við hverju það er notað

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

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

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

Hugsanlegt er að lækinn stöðvi notkun Mysimba eftir 16 vikur ef þú hefur ekki misst að minnsta kosti 5 prósent af upphaflegri líkamsþyngd. Einnig getur verið að lækinn stöðvi meðferð ef þú hefur ekki viðhaldið þyngdartapi á a.m.k. 5 prósent af upphaflegri líkamsþyngd þinni ef eftir 1 ár af meðferð eða ef ástæða er til vegna hækkaðs blóðþrýstings eða annarra ástæðna varðandi öryggi eða þol gegn lyfinu.

2. Áður en byrjað er að nota Mysimba

Ekki má nota Mysimba:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir naltrexóni, búprópíóni eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6);

- ef þú ert með óeðlilega háan blóðþrýsting (háþrýsting) sem ekki næst að meðhöndla með lyfi;
- ef þú ert með sjúkdóm sem veldur flogaköstum (flogum) eða ef þú hefur sögu um flogaköst;
- ef þú ert með heilaæxli;
- ef þú drekkur venjulega mikið en hefur nýlega hætt að drekka áfengi, eða ef þú ætlar að hætta meðan á töku Mysimba stendur;
- ef þú hefur nýlega hætt að taka róandi lyf eða lyf til þess að meðhöndla kvíða (einkum bensódíasepín), eða ef þú ætlar að hætta notkun þeirra meðan á töku Mysimba stendur;
- ef þú ert með eða hefur verið með geðhvarfasýki (óvenju miklar skapsveiflur);
- ef þú notar önnur lyf sem innihalda búprópíón eða naltrexón;
- ef þú ert með átröskun eða hefur haft slíkt áður (til dæmis lotugræðgi eða lystarstol);
- ef þú ert háð/ur ópíóíðum eða tekur ópíóíða til meðferðar á ópíóíðafíkn (til dæmis metadón eða búprenórfín) eða ef þú ert með bráð fráhvarfseinkenni;
- ef þú tekur lyf við þunglyndi eða Parkinsons sjúkdómi sem kallast MAO-hemlar, eða hefur tekið þá á síðustu 14 dögum;
- ef þú ert með alvarlegan lifrarsjúkdóm;
- ef þú ert með nýrnasjúkdóm á lokastigi.

Varnaðarorð og varúðarreglur

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

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

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

Flogaköst (flog)

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

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

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

Ofnæmisviðbrögð

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

Alvarlegar aukaverkanir á húð svo sem Stevens-Johnson heilkenni og bráð útbreidd graftarútpot (AGEP) hafa verið tilkynnt í tengslum við Mysimba meðferð. Hættu notkun Mysimba og leitaðu tafarlaust læknishjálpar ef þú tekur eftir einhverjum af þeim einkennum sem tengjast þessum alvarlegu viðbrögðum í húð sem lýst er í kafla 4.

Þú skalt ræða við læknum, einkum ef:

- þú ert með **háan blóðþrýsting** áður en Mysimba er tekið, þar sem hann kann að versna. Blóðþrýstingur og hjartsláttur verða mældir áður en þú hefur töku Mysimba og meðan á töku þess stendur. Ef blóðþrýstingur eða hjartsláttur aukast verulega er hugsanlegt að þú þurfir að hætta töku Mysimba.
- þú ert með **kransæðasjúkdóm** sem ekki hefur tekist að meðhöndla (hjartasjúkdóm sem stafar af lélegu blóðflæði í æðum hjartans) ásamt einkennum á borð við hjartaöng (lýsir sér með verk fyrir brjósti) eða nýlegu hjartaáfalli.

- þú ert þegar með eða hefur verið með sjúkdóm sem hefur áhrif á blóðflæði heilans (**heila- og æðasjúkdómur**).
- þú ert með **lifrarkvilla** áður en taka Mysimba er hafin.
- þú ert með **nýrnakvilla** áður en taka Mysimba er hafin.
- þú ert með sögu um **geðhæð** (tilfinning um að vera ofsakátur eða ofsahress, sem getur valdið óvenjulegri hegðun).
- Ef þú tekur lyf gegn **þunglyndi** getur notkun þessara lyfja samhliða Mysimba leitt til serótónínheilkennis, hugsanlega lífshættulegs ástands (sjá „Notkun annarra lyfja samhliða Mysimba“ í þessum kafla og kafla 4.)

Brugada heilkenni

- ef þú ert með sjúkdóm sem nefnist Brugada heilkenni (mjög sjaldgæft arfgengt heilkenni sem hefur áhrif á takt hjartans) eða ef tilvik hjartastopps eða skyndidauða hafa komið upp í fjölskyldunni.

Aldraðir

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

Börn og unglingar

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

Notkun annarra lyfja samhliða Mysimba

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

Ekki má nota Mysimba með:

- **MAO-hemlum** (lyf til þess að meðhöndla þunglyndi eða Parkinsons sjúkdóm), svo sem fenelsín, selegilín eða rasagilín. Þú þarft að hætta að taka þessi lyf að minnsta kosti 14 dögum áður en þú hefur notkun Mysimba (sjá „Ekki má nota Mysimba“).
- **Lyfjum sem innihalda ópíóíða**, til dæmis til þess að meðhöndla hósta og kvef (svo sem blöndur sem innihalda dextrómetorfan eða kóðín), ópíóíðfíkn (svo sem metadón eða búprenórfín), verki (til dæmis, tramadól, morfin eða kóðín), niðurgang (til dæmis paregoric). Þú verður að hætta töku lyfja sem innihalda ópíóíða að minnsta kosti 7-10 dögum áður en taka Mysimba er hafin.

Ef þú þarfnast ópíóíðmeðferðar (t.d. á meðan skurðaðgerð stendur) á meðan þú tekur Mysimba, skalt þú hætta að taka Mysimba a.m.k. 3 dögum áður en þú hefur meðferð með ópíóíðum eða ferð í skurðaðgerð. Naltrexón sem er í Mysimba blokkar áhrif ópíóíða í nokkra daga eftir að þú hættir að taka Mysimba.

Notkun Mysimba samhliða notkun á lyfjum til að meðhöndla þunglyndi og ópíóíðum getur valdið alvarlegum lífshættulegum aukaverkunum s.s. serótónínheilkenni og flog (sjá kafla 2. Láttu lækinn vita ef...), (sjá „Hugsanlegar aukaverkanir“).

Ef þú tekur stærri skammta af ópíóíðum til þess að vinna á þessum áhrifum naltrexóns er mögulegt að þú fái bráða ópíóíðaeitrun sem kann að reynast lífshættuleg. Eftir að meðferð með Mysimba er hætt er hugsanlegt að þú verðir næmari fyrir litlum skömmtum af ópíóíðum (sjá „Ekki má nota Mysimba“).

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

- Lyf sem geta, ein sér eða við samsetta notkun með naltrexón/búprópíón, aukið **hættuna á flogaköstum**, svo sem:
 - lyf við þunglyndi og öðrum andlegum kvillum;
 - sterar (nema dropar, krem eða fleyti við augn- og húðkvillum, eða innöndunartæki við öndunarröskunum svo sem astma);
 - lyf sem notuð eru til að fyrirbyggja malaríu;

- kínólón (sýklalyf á borð við cíprófloxacín til þess að meðhöndla sýkingar);
- teófyllín (notað til meðferðar við astma);
- andhistamín (lyf til þess að meðhöndla ofnæmiskvef, kláða og önnur ofnæmisviðbrögð) sem valda syfju (svo sem klórphenamín); lyf sem lækka magn sykurs í blóðinu (svo sem insúlín, súlfonýlúreur á borð við glýbúríð eða glíbenklamíð, og meglitiníð á borð við nategliníð eða repagliníð);
- lyf sem auðvelda svefn (róandi lyf á borð við díazepam).
- Lyf til þess að meðhöndla **þunglyndi** (svo sem amitriptylín, desipramín, imipramín, venlafaxín, paroxetín, flúóxetín, cítalópram, eskítalópram) eða aðra andlega kvilla (svo sem risperidón, halóperidól, tíorídazín). Notkun Mysimba samhliða notkun á tilteknum lyfjum sem notuð eru til að meðhöndla þunglyndi getur leitt til svo kallaðs serótónínheilkennis. Einkenni eru breytingar á andlegu ástandi (t.d. órósemi, ofskynjanir, dá), sem og önnur einkenni t.d. hiti hærri en 38°C, hækkaður hjartsláttur, óstöðugur blóðþrýtingur, ofviðbrögð, vöðvastífni, ósamræming hreyfinga og/eða einkenni frá meltingarvegi (t.d. ógleði, uppköst, niðurgangur) (sjá kafla 4.)
- Sum lyf sem notuð eru til þess að meðhöndla **háan blóðþrýsting** (betablokkar á borð við metóprólól, og klónídín sem er háþrýstingslækkandi lyf með miðlæga verkun);
- Sum lyf sem notuð eru til þess að meðhöndla **óreglulegan hjartatakt** (svo sem própafenón, flekaíníð);
- Sum lyf sem notuð eru til þess að meðhöndla **krabbamein** (svo sem sýklófosfamíð, ifosfamíð, tamoxifen);
- Sum lyf við **Parkinsons sjúkdómi** (svo sem levódópa, amantadín eða orfenadrín);
- Tíklópídín eða klopídógrell, einkum notuð til meðferðar við **hjartasjúkdómum eða slag;**
- Lyf sem notuð eru til meðferðar við **HIV sýkingu og alnæmi**, svo sem efavírenz og ritonavír;
- Lyf sem notuð eru til þess að meðhöndla **flogaveiki** svo sem valpróat, karbamasepín, fenýtóín eða fenóbarbítal.

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

Mysimba getur dregið úr verkun annarra lyfja sem tekin eru á sama tíma:

- **Ef þú tekur dígóxín vegna hjartans**

Láttu lækinn vita ef þetta á við um þig. Læknirinn gæti íhugað að breyta skammtinum af dígóxíni.

Notkun Mysimba með áfengi

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

Meðganga og brjóstgjöf

Mysimba skal ekki nota á meðgöngu, og ekki þegar þungun er fyrirhuguð, eða við brjóstgjöf.

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

Akstur og notkun véla

Leitaðu ráða hjá læknum áður en þú ekur eða stjórnar vélum þar sem Mysimba getur valdið sundli og svefnhöfði sem getur veikt getu þína til einbeitingar og viðbragðs.

Ekki skal aka, nota nein tæki eða vélar, eða framkvæma hættulega hluti fyrir en þú veist hvaða áhrif þetta lyf hefur á líðan þína.

Ef þú fellur í yfirlið, upplifir vöðvaþróttleysi eða flogaköst á meðan á meðferð stendur, skaltu ekki aka né nota vélar.

Ef vafi leikur á skaltu leita ráða hjá læknum sem gæti íhugað að hætta meðferð eftir því hvernig líðan þín er.

Mysimba inniheldur laktósa (tegund sykurs)

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

3. Hvernig nota á Mysimba

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ef gleymist að taka Mysimba

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

Ef hætt er að nota Mysimba

Hugsanlegt er að þú þurfir að taka Mysimba í að minnsta kosti 16 vikur til að finna full áhrif af því.

Ekki hætta töku Mysimba nema tala við lækinn fyrst.

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

4. Hugsanlegar aukaverkanir

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

Alvarlegar aukaverkanir

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

- **Sjálfsvígshugsanir og þunglyndi**

Tíðni aukaverkananna sjálfsvígstilrauna, sjálfsvígshegðunar, sjálfsvígshugsana og þunglyndis er ekki þekkt og ekki er hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum frá fólki sem notar Mysimba.

Tilkynnt hefur verið um þunglyndi, sjálfsvígshugsanir og sjálfsvígstilraunir við meðferð með Mysimba. Ef þú hugsar um að skaða þig eða færð aðrar óþægilegar hugsanir, eða ef þú finnur fyrir þunglyndi og þér finnst líðan þín versna eða þú færð ný einkenni **skaltu hafa samband við lækinn eða fara á næsta sjúkrahús tafarlaust.**

- **Flogaköst (flog):**

Mjög sjaldgæfar - geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum sem nota Mysimba og eiga á hættu að fá flogaköst.

Einkenni um flogaköst eru meðal annars krampi og venjulega meðvitundarleysi. Einstaklingur sem hefur fengið flogaköst kann að virðast ruglaður eftir það og man hugsanlega ekki hvað hefur gerst. Meiri líkur eru á flogaköstum ef þú tekur of mikið af lyfinu, ef þú tekur önnur lyf eða ert í meiri hættu á að fá flogaköst en venjulegt er (sjá kafla 2).

- **Regnbogaroðapot og Stevens Johnson heilkenni**

Tíðni ekki þekkt – ekki er hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum frá fólki sem er á meðferð með Mysimba.

Regnbogaroðapot er alvarlegur húðsjúkdómur sem getur haft áhrif á munn og aðra líkamshluta, með rauðum dílum sem koma fyrst fram á útlimum og oft fylgir kláði. Stevens Johnsons heilkenni er mjög sjaldgæfur húðsjúkdómur með alvarlegum blöðrum og blæðingu frá vörum, augum, munni, nefi og kynfærum.

- **Bráð útbreidd graftarútpot**

Tíðni ekki þekkt – ekki er hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum frá fólki sem er á meðferð með Mysimba. Rauð, hreistruð útbreidd útbrot með ójöfnum undir húðinni og blöðrum ásamt hita. Einkennin koma venjulega fram við upphaf meðferðar.

- **Rákvöðvalýsa**

Tíðni ekki þekkt – ekki er hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum frá fólki sem er á meðferð með Mysimba.

Rákvöðvalýsa er óeðlilegt niðurbrot vöðvavefjar sem getur leitt til nýrnavandamála. Einkenni eru m.a. verulegir vöðvakrampar, vöðvaverkir eða vöðvamáttleysi.

- **Rauðir úlfar í húð eða einkenni versnunar rauðra úlfa**

Tíðni ekki þekkt – ekki er hægt að meta tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum í fólki sem notar Mysimba. Rauðir úlfar eru ofnæmissjúkdómur sem hefur áhrif á húð og önnur líffæri. Ef þú verður var / vör við versnun rauðra úlfa, húðútbrot eða vefskemmd (sérstaklega á svæðum sem eru í sól) á meðan þú tekur Mysimba, skaltu umsvifalaust hafa samband við lækni þinn, þar sem nauðsynlegt gæti verið að stöðva meðferð.

- **Serótónínheilkenni**, sem getur komið fram sem breyting á andlegu ástandi (t.d. órósemi, ofskynjanir, dá), sem og önnur einkenni t.d. hiti hærri en 38°C, hækkaður hjartsláttur, óstöðugur blóðþrýtingur, ofviðbrögð, vöðvastífni, ósamræming hreyfinga og/eða einkenni frá meltingarvegi (t.d. ógleði, uppköst, niðurgangur), við notkun Mysimba samhliða notkun á tilteknum lyfjum sem notuð eru til að meðhöndla þunglyndi (t.d. paróxetín, cítalópram, eskítalópram, flúóxetín og venlafaxín og ópíóíðum (sjá kafla 2.)

Ekki þekkt – ekki er hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum hjá fólki sem notar Mysimba)

Aðrar aukaverkanir:

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

- Ógleði, uppköst
- Hægðatregða
- Höfuðverkur

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

- Kvíði
- Sundl, sundltilfinning eða snúningstilfinning (svimi)
- Skjálftatilfinning (skjálfti)
- Svefnerfiðleikar (taktu ekki Mysimba stuttu fyrir háttatíma)

- Breytingar á bragði af mat (bragðskynstruflun), munnþurrkur
- Erfiðleikar við einbeitingu
- Þreytutilfinning (örþreyta) og syfja, svefnhöfði eða skortur á orku (svefnþrungi)
- Eyrnasuð
- Hraður eða óreglulegur hjartsláttur
- Hitakóf
- Hækkaður blóðþrýstingur (stundum verulega)
- Verkir í efri hluta kviðar
- Kviðverkir
- Óeðlilega mikil svitamyndun (ofsvitnun)
- Útbrot, kláði
- Hárlos (skalli)
- Þíringur
- Taugaspenna

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

- Ofsakláði
- Ofnæmi
- Óeðlilegir draumar
- Taugaveiklun, rofin raunveruleikatengsl, spenna, óróleiki, skapsveiflur
- Skjálfti í höfði eða útlim sem eykst þegar reynt er að framkvæma ákveðnar athafnir (starfsriða)
- Jafnvægisröskun
- Minnisleysi
- Náladofi eða dofi í höndum og fótum
- Ferðaveiki
- Ropi
- Óþægindi í kvið
- Meltingarónot
- Vindgangur
- Bólga í gallblöðru (gallblöðrubólga)
- Hækkuð kreatínínigildi í blóði (gefur til kynna skerta nýrnastarfsemi)
- Hækkuð gildi lifrarsíma og gallrauða í blóði, lifrarsjúkdómar
- Erfiðleikar við að ná eða viðhalda holdrisi
- Óeðlileg tilfinning, máttleysi (þróttleysi)
- Þorsti, hitatilfinning
- Brjóstverkur
- Aukin matarlyst, þyngdaraukning

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

- Fækkun tiltekinnar hvítra blóðfrumna (fækkun eitelfrumna)
- Minnkuð blóðkornaskil (gefur til kynna skort á rauðum blóðfrumum)
- Þroti í augnlokum, andliti, vörum, tungu eða koki, sem getur valdið miklum öndunarerfiðleikum (ofnæmisþjágur)
- Óeðlilega mikið vökvatap (vessaþurrð)
- Ofskynjanir
- Yfirlið, meðvitundarleysi, yfirliðstilfinning
- Flog
- Blóð kemur út um endaparmsop, venjulega í eða með hægðum (blóðhægðir)
- Líffæri eða vefur þrýstist fram þannig að líffæri þrýstist gegnum vegg holrýmisins þar sem það er venjulega staðsett (haull)
- Tannverkur
- Tannskemmdir, holur
- Verkur í neðri hluta kviðar
- Lifrarskemmdir af völdum eiturvekana lyfja
- Verkur í kjálka
- Röskun sem lýsir sér í skyndilegri þörf til að hafa þvaglát (bráð þvaglát)
- Óreglulegur tíðahringur, blæðing frá leggöngum, þurrkur í sköpum og leggöngum kvenna

- Kuldi í útlimum (hendur, fætur)

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):

- Stækkaðir eitlar á hálsi, í holhönd eða nára
- Skapraskanir
- Órökréttar hugsanir (ranghugmyndir)
- Geðrof
- Tilfinning um bráðan og hamlandi kvíða (ofsakvíðakast)
- Skortur á kynhvöt
- Óvild
- Alvarleg vantrauststilfinning (ofsóknarkennd)
- Árásargirni
- Athyglisbrestur
- Martraðir
- Ringlun, skortur á áttun
- Minnisskerðing
- Eirðarleysi
- Vöðvastífni, ósjálfráðar hreyfingar, vandamál tengd göngu eða samhæfingu
- Þokusýn, augnverkur, augnerting, þroti umhverfis augu, táraflæði, aukið ljósnæmi (ljósfælni)
- Eyrnaverkur, óþægindi í eyrum
- Öndunarerfiðleikar
- Óþægindi í nefi, stífla, nefrennsli, hnerri, skútaröskun
- Hálssærindi, raddtruflun, hósti, geispi
- Gyllinæð, sár
- Niðurgangur
- Vindgangur
- Lifrabólga
- Þrymlabólur
- Verkur í nára
- Vöðvaverkir
- Liðverkir
- Óeðlilega tíð þvaglát, sársauki við þvaglát
- Kuldahrollur
- Aukin orka

Tilkynning aukaverkana

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

5. Hvernig geyma á Mysimba

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

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

Geymið við lægri hita en 30°C.

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

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Mysimba inniheldur

- * **Virku innihaldsefnin eru** naltrexónhýdróklóríð og búprópíónhýdróklóríð. Hver tafla inniheldur 8 milligrömm af naltrexónihýdróklóríði, sem jafngildir 7,2 milligrömmum af naltrexóni og 90 milligrömm af búprópíónhýdróklóríði, sem jafngildir 78 milligrömmum af búprópíóni.
- * **Önnur innihaldsefni (hjálparefni) eru:**
Töflukjarni: örkristallaður sellulósi, hýdroxýprópýl sellulósi, vatnsfrír laktósi, laktósaeynhýdrat (sjá kafla 2 „Mysimba inniheldur laktósa“), systeinhýdróklóríð, krosópóvíðón gerð A, magnesíum sterat, hýprómellósi, edetat dínatríum, kísildíoxíðkvoða og indígókarmín aluminium lake (E132). **Filmuhúð:** pólý(vínýl alkóhól), títan díoxíð (E171), makrógól (3350), talkúm og indígókarmín aluminium lake (E132).

Lýsing á útliti Mysimba og pakkningastærðir

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

Sjúklingakort: meðhöndlun

Með Mysimba-pakkningunni fylgir sjúklingakort sem inniheldur mikilvægar öryggisupplýsingar fyrir þig og lækna þína. Ávallt skal ganga með sjúklingakortið á sér.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Orexigen Therapeutics Ireland Limited
9-10 Fenian Street,
Dublin 2,
D02 RX24
Írland

MIAS Pharma Ltd
Suite 1 Stafford House, Strand Road, Portmarnock, Co. Dublin,
Írland

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

Belgique/België/Belgien
GOODLIFE Pharma SA/NV
Tel: +32 800 79510

Lietuva
B-LINK PHARMA UAB
Tel: +370 880 033407

България
PharmaSwiss EOOD
Тел.: +359 800 1100179

Luxembourg/Luxemburg
GOODLIFE Pharma SA/NV
Tel: +352 800 23603

Česká republika
PharmaSwiss Česká republika s.r.o.
Tel: +420 800 202135

Magyarország
Bausch Health Magyarország Kft.
Tel.: +36 800 1433701

Danmark
Navamedic AB
Tlf.: +45 80 253432

Malta
Vivian Corporation Limited
Tel: +356 800 62176

Deutschland
Goodlife Endocrinologie B.V.
Tel: +49 0800 9020202

Nederland
Goodlife Endocrinologie B.V.
Tel: +31 800 0200800

Eesti

B-LINK PHARMA UAB
Tel: +372 800 0112023

Ελλάδα

Win Medica Pharmaceutical S.A.
Τηλ: +30 800 3252735

España

Orexigen Therapeutics Ireland Limited
Tel: +34 900 808 093

France

Orexigen Therapeutics Ireland Limited
Tél: +33 805 543871

Hrvatska

BioMedica EE, s.r.o.
Tel: +385 800 791 186

Ireland

Consilient Health Limited
Tel: +353 1800 849099

Ísland

Navamedic AB
Sími: +354 800 4383

Italia

Bruno Farmaceutici S.p.A.
Tel: +39 800 187271

Κύπρος

C.G.Papaloisou Ltd
Τηλ: +357 800 80575

Latvija

B-LINK PHARMA UAB
Tel: +371 800 05400

Norge

Navamedic AB
Tlf: +47 800 31511

Österreich

Orexigen Therapeutics Ireland Limited
Tel: +43 800 232905

Polska

Bausch Health Poland sp. z o.o.
Tel.: +48 800 999969

Portugal

Laboratório Medinfar - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 800 509600

România

BioMedica EE, s.r.o.
Tel: +40 800 896562

Slovenija

BioMedica EE, s.r.o.
Tel: +386 800 83132

Slovenská republika

Bausch Health Slovakia s.r.o.
Tel: +421 800 601203

Suomi/Finland

Navamedic AB
Puh: +358 800 416203

Sverige

Navamedic AB
Tel: +46 200 336733

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður .

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

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

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