

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

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

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Mysimba 8 mg/90 mg tabletten met verlengde afgifte.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Hulpstoffen met bekend effect:

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met verlengde afgifte

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

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

- 30 kg/m² of meer (obesitas), of
- 27 kg/m² tot 30 kg/m² (overgewicht) in aanwezigheid van een of meer met gewicht verband houdende comorbiditeiten (bijv. diabetes type 2, dislipidemie of gereguleerde hypertensie)

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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

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

De maximale aanbevolen dagelijkse dosis Mysimba is twee tabletten tweemaal daags met een totale dosis van 32 mg naltrexonhydrochloride en 360 mg bupropionhydrochloride. De noodzaak voor het

voortzetten van de behandeling dient na 16 weken (zie rubriek 4.1) te worden geëvalueerd en elk jaar opnieuw te worden beoordeeld. De cardiovasculaire risico's van Mysimba bij gebruik langer dan een jaar zijn nog niet volledig vastgesteld. De behandeling met Mysimba moet na één jaar worden stopgezet als patiënten niet een gewichtsverlies van ten minste 5% van hun oorspronkelijke lichaamsgewicht hebben behouden (zie rubriek 4.1). De beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg moet bij het overwegen van voortzetting van de behandeling een jaarlijkse evaluatie uitvoeren in overleg met de patiënt, om er zeker van te zijn dat er geen ongunstige verandering is in het cardiovasculaire risico (zie rubriek 4.4) en dat het gewichtsverlies zoals gedefinieerd in deze rubriek behouden blijft.

Gemiste dosis

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

Bijzondere populaties

Oudere patiënten (ouder dan 65 jaar)

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

Patiënten met een nierfunctiestoornis

Naltrexon/bupropion is gecontra-indiceerd bij patiënten met eindstadium nierfalen (zie rubriek 4.3). Bij patiënten met matig tot ernstig nierfalen is de maximale aanbevolen dagelijkse dosis naltrexon/bupropion twee tabletten (één tablet 's ochtends en één tablet 's avonds) (zie rubriek 4.4, 4.8 en 5.2). Het wordt aanbevolen dat patiënten met matige of ernstige nierfunctiestoornis de behandeling beginnen met één tablet 's ochtends in de eerste behandelingsweek, en dit uitbreiden naar één tablet 's ochtends en één tablet 's avonds vanaf week 2. Dosisverlaging is niet noodzakelijk bij patiënten met lichte nierfunctiestoornis. Voor personen met een verhoogd risico op nierfunctiestoornis, met name patiënten met diabetes of oudere personen, dient de geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) te worden bepaald voor aanvang van de therapie met naltrexon/bupropion.

Patiënten met een leverfunctiestoornis

Naltrexon/bupropion is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.3). Naltrexon/bupropion wordt niet aanbevolen voor patiënten met matige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.4 en 5.2). Voor patiënten met lichte leverfunctiestoornis is de maximale aanbevolen dagelijkse dosis naltrexon/bupropion twee tabletten (één tablet 's ochtends en één tablet 's avonds) (zie rubriek 4.4 en 5.2). Het wordt aanbevolen dat patiënten met lichte leverfunctiestoornis de behandeling beginnen met één tablet 's ochtends in de eerste behandelingsweek, en dit uitbreiden naar één tablet 's ochtends en één tablet 's avonds vanaf week 2. De ernst van de leverfunctiestoornis moet worden bepaald aan de hand van de Child-Pugh-score.

Pediatrische patiënten

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

Wijze van toediening

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

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen)

- Patiënten met ongereguleerde hypertensie (zie rubriek 4.4)
- Patiënten met een huidige toevalsaandoening of een voorgeschiedenis van toevallen (zie rubriek 4.4)
- Patiënten met een bekende tumor in het centrale zenuwstelsel
- Patiënten in acute onttrekkingfase van alcohol of benzodiazepine
- Patiënten met een voorgeschiedenis van bipolaire stoornis
- Patiënten die een gelijktijdige behandeling ondergaan met bupropion of naltrexon
- Patiënten met een huidige of vroegere diagnose van boulimie of anorexia nervosa
- Patiënten die op dit moment afhankelijk zijn van opioïden waaronder opioïdebevattende geneesmiddelen, patiënten die behandeld worden met opioïdagonisten die gebruikt worden bij opioïdeafhankelijkheid (bijv. methadon, buprenorfine) of patiënten die een acute opioïdeonttrekkingfase doormaken (zie rubriek 4.4 en 4.5)
- Patiënten met een gelijktijdige toediening van monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers). Er moeten ten minste 14 dagen verstrijken tussen het staken van MAO-remmers en de aanvang van de behandeling met naltrexon/bupropion (zie rubriek 4.5).
- Patiënten met ernstig leverfalen (zie rubriek 4.2 en 5.2)
- Patiënten met eindstadium nierfalen (zie rubriek 4.2 en 5.2)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

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

Suïcide en suïcidaal gedrag

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

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

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

Toevallen

Bupropion is geassocieerd met een dosisgerelateerd risico van toevallen, waarbij bupropion sustained release (SR) 300 mg een geschatte insultincidentie heeft van 0,1%. Plasmaconcentraties van bupropion en metabolieten van bupropion na toediening van een enkelvoudige dosis van 180 mg bupropion in de vorm van naltrexon/bupropiontabletten zijn vergelijkbaar met concentraties die werden waargenomen na toediening van een enkelvoudige dosis van bupropion SR 150 mg; er is echter geen enkele studie verricht waarin de concentraties bupropion en metabolieten van bupropion werden bepaald na herhaalde dosering van naltrexon/bupropiontabletten in vergelijking met bupropion SR-tabletten. Omdat onbekend is of het risico op een toeval met bupropion verband houdt met bupropion of een

metaboliet van bupropion, en omdat er geen data zijn die vergelijkbaarheid aantonen met plasmaconcentraties bij herhaalde dosering, bestaat er onzekerheid of herhaalde dosistoediening van naltrexon/bupropion geassocieerd kan zijn met een soortgelijke frequentie van gevallen als bupropion SR 300 mg. De incidentie van gevallen bij patiënten die naltrexon/bupropion ontvingen in klinische trials was ongeveer 0,06% (2/3.239 patiënten) vs. 0,0% (0/1.515 patiënten) bij placebo. Deze incidentie van gevallen, samen met de incidentie van gevallen bij personen die naltrexon/bupropion hebben gekregen in een grote cardiovasculaire outcomestrial (CVOT), was niet hoger dan de frequentie van gevallen met bupropion als enkel middel in toegelaten doses.

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

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

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

Patiënten die opioïden gebruiken

Patiënten moeten worden gewaarschuwd tegen gelijktijdig gebruik van opioïden tijdens de behandeling met naltrexon/bupropion (zie rubriek 4.3 en 4.5).

Naltrexon/bupropion dient niet te worden toegediend aan patiënten die momenteel afhankelijk zijn van opioïden, inclusief opioïdebevattende geneesmiddelen of patiënten die worden behandeld met opioïde agonisten die worden gebruikt bij opioïde afhankelijkheid (bijv. methadon, buprenorfine) of patiënten die een acute onttrekkingsfase van opioïden doormaken (zie rubriek 4.3 en 4.5).

Naltrexon/bupropion kan met voorzichtigheid worden gebruikt nadat het gebruik van opioïden ten minste 7 tot 10 dagen is gestopt om het optreden van onttrekkingsverschijnselen te voorkomen.

Wanneer het gebruik van opioïden wordt vermoed, kan een test worden uitgevoerd om er zeker van te zijn dat de opioïden zijn verdwenen voordat de behandeling met naltrexon/bupropion wordt gestart. Indien behandeling met opioïden noodzakelijk is, na aanvang van de behandeling, dient de behandeling met naltrexon/bupropion te worden gestaakt. Ernstige levensbedreigende reacties, zoals epileptische aanvallen en serotoninesyndroom, zijn waargenomen na gelijktijdige toediening van naltrexon/bupropion en opioïden. Er is melding gemaakt van onvoldoende intra-/postoperatieve analgesie met opioïden tijdens de behandeling met naltrexon/bupropion.

Bij patiënten die met onderbrekingen moeten worden behandeld met opioïden (bijv. vanwege een chirurgische ingreep), dient de therapie met naltrexon/bupropion minimaal 3 dagen van tevoren te worden gestaakt en dient de opioïdendosis de standaarddosis niet te overschrijden. Gedurende klinische studies met naltrexon/bupropion werd het gelijktijdige gebruik van opiaten of opiaat-achtige geneesmiddelen, waaronder analgetica of antitussiva uitgesloten. Ongeveer 12% van de patiënten gebruikte echter gelijktijdig een opiaat of opiaatachtig geneesmiddel tijdens deelname aan de klinische studies met naltrexon/bupropion, van wie de meerderheid de studiebehandeling voortzette zonder onderbreking van de naltrexon/bupropiondosis, zonder nadelige gevolgen.

Poging om blokkade te passeren

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

Allergische reacties

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

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

Ernstige cutane bijwerkingen (SCAR's)

Er zijn ernstige cutane bijwerkingen (*severe cutaneous adverse reactions*, SCAR's) gemeld in verband met de behandeling met naltrexon/bupropion, zoals het syndroom van Stevens-Johnson (SJS) en acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), die fataal kunnen zijn.

Patiënten dienen op de hoogte te worden gebracht van de tekenen en symptomen en nauwgezet te worden gevolgd voor huidreacties. Als er tekenen en symptomen optreden die wijzen op deze reacties, moet naltrexon/bupropion onmiddellijk worden stopgezet en dient een alternatieve behandeling te worden overwogen (indien nodig). Als de patiënt bij het gebruik van naltrexon/bupropion een ernstige reactie ontwikkelt, zoals SJS of AGEP, mag de behandeling bij deze patiënt op geen enkel moment meer worden hervat.

Stijging van bloeddruk

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

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

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

Cardiovasculaire aandoeningen

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

Brugada-syndroom

Bupropion kan het Brugada-syndroom aan het licht brengen, een zeldzame erfelijke ziekte van het cardiale natriumkanal met karakteristieke ECG-veranderingen (rechterbundeltakblok en ST-segmentstijging in de rechter precordiale afleidingen), die kan leiden tot hartstilstand of plotselinge dood. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met het Brugada-syndroom of een hartstilstand of plotselinge dood in de familieanamnese.

Hepatotoxiciteit

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

Oudere patiënten

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

Nierfunctiestoornissen

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

Leverfunctiestoornis

Naltrexon/bupropion is niet uitgebreid geëvalueerd bij patiënten met leverfunctiestoornis. Naltrexon/bupropion is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen, en wordt niet aanbevolen bij patiënten met matige leverfunctiestoornissen (zie rubriek 4.2, 4.3 en 5.2). Voor patiënten met lichte leverfunctiestoornis moet de maximale aanbevolen dagelijkse dosis voor naltrexon/bupropion worden verlaagd omdat deze patiënten hogere geneesmiddelconcentraties kunnen hebben, wat kan leiden tot ongewenste bijwerkingen (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Serotoninesyndroom

In de postmarketingsetting zijn er meldingen geweest van serotoninesyndroom, een mogelijk levensbedreigende aandoening, bij gelijktijdige toediening van naltrexon/bupropion met een serotonerg middel, zoals een selectieve serotonineheropnameremmer (SSRI), een serotonine-norepinefrineheropnameremmer (SNRI) en opioïden (bijv. tramadol, methadon) (zie rubriek 4.5 en 4.8). Als gelijktijdige behandeling met andere serotonerge middelen klinisch gerechtvaardigd is, is nauwkeurige observatie van de patiënt aanbevolen, in het bijzonder aan het begin van de behandeling en bij een dosisverhoging.

Serotoninesyndroom kan tot uiting komen in veranderingen in de geestestoestand (bv. opwindend, hallucinaties, coma), autonome instabiliteit (bv. tachycardie, labiele bloeddruk, hyperthermie), neuromusculaire afwijkingen (bv. hyperreflexie, gebrek aan coördinatie, stijfheid) en/of maag-darmsymptomen (bv. misselijkheid, braken, diarree). Indien men serotoninesyndroom vermoedt, moet stopzetting van de therapie worden overwogen.

Neuropsychiatrische symptomen en activering van manie

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

Er is melding gemaakt van paniekaanvallen bij naltrexon/bupropion, in het bijzonder bij patiënten met een voorgeschiedenis van psychische stoornissen. De gevallen traden met name op tijdens de eerste titratiefase en na dosiswijzigingen. Naltrexon/bupropion dient voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van psychische stoornissen.

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

Invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Het gebruik van naltrexon/bupropion is in verband gebracht met slaperigheid en episoden van bewustzijnsverlies, soms veroorzaakt door een toeval. Patiënten moeten worden geadviseerd om voorzichtig te zijn als zij autorijden of machines bedienen tijdens de behandeling met naltrexon/bupropion, in het bijzonder aan het begin van de behandeling of tijdens de titratiefase. Patiënten die duizelig worden, slaperig worden, het bewustzijn verliezen of een toeval krijgen, moeten worden geadviseerd om niet te rijden en geen machines te bedienen, totdat deze bijwerkingen verdwenen zijn. Het stopzetten van de behandeling kan ook worden overwogen (zie rubriek 4.7 en 4.8).

Lactose

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

Voorlichtingsmateriaal

Alle artsen die van plan zijn Mysimba voor te schrijven, moeten ervoor zorgen dat zij het voorlichtingsmateriaal voor artsen hebben ontvangen en hiermee vertrouwd zijn. Artsen moeten de voordelen en risico's van een behandeling met Mysimba uitleggen en bespreken met de patiënt, zoals beschreven in de SmPC en de voorschriftgids (Checklist voor Voorschrijvende Artsen).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Monoamineoxidaseremmers (MAOI):

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

Opioïden

Naltrexon/bupropion is gecontra-indiceerd bij patiënten die momenteel afhankelijk zijn van opioïden, waaronder opioïdebevattende medicatie, patiënten die behandeld worden met opioïdagonisten die gebruikt worden bij opioïdeafhankelijkheid (bijv. methadon, buprenorfine), of patiënten die een acute onttrekkingfase van opioïden doormaken (zie rubriek 4.3 en 4.4). Vanwege het antagonistische effect van naltrexon op de opiaatreceptor, kunnen patiënten die naltrexon/bupropion gebruiken mogelijk niet volledig profiteren van behandeling met opiaatbevattende geneesmiddelen, zoals hoest- en verkoudheidsmiddelen, anti diarreemiddelen en opioïde analgetica.

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

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

CYP2D6-substraten

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

Gelijktijdige toediening van bupropion met geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door het CYP2D6-isozym, waaronder bepaalde antidepressiva (SSRI's en veel tricyclische antidepressiva, zoals desipramine, imipramine, paroxetine), antipsychotica (bijv. haloperidol, risperidon en thioridazine), bètablokkers (bijv. metoprolol) en Type 1C-antiarritmica (bijv. propafenon en flecaïne), dient voorzichtig te worden aangepakt en gestart te worden in het onderste dosisbereik van het gelijktijdige geneesmiddel. Hoewel citalopram niet primair wordt gemetaboliseerd door CYP2D6, verhoogde bupropion in één studie de C_{max} en AUC van citalopram met respectievelijk 30% en 40%.

In de postmarketingsetting zijn er meldingen geweest van serotoninesyndroom, een mogelijk levensbedreigende aandoening, bij gelijktijdige toediening van naltrexon/bupropion met een serotonerg middel, zoals selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's), serotonine-norepinefrineheropnameremmers (SNRI's) en opioïden (bijv. tramadol, methadon) (zie rubriek 4.4 en 4.8).

Geneesmiddelen die metabole activering van CYP2D6 nodig hebben om effectief te zijn (bijv. tamoxifen) kunnen verminderd effectief zijn wanneer zij gelijktijdig met remmers van CYP2D6, zoals bupropion worden toegediend. Indien naltrexon/bupropion toegevoegd wordt aan de behandeling van een patiënt die reeds een geneesmiddel krijgt dat gemetaboliseerd wordt door CYP2D6, dient bepaald te worden of het noodzakelijk is de dosis van het oorspronkelijke geneesmiddel te verlagen, met name voor die gelijktijdige geneesmiddelen met een smalle therapeutische index. Indien mogelijk dient de

optie van therapeutische geneesmiddelmonitoring te worden overwogen voor geneesmiddelen met een smalle therapeutische index, zoals tricyclische antidepressiva.

CYP2B6-induceerders,-remmers en -substraten

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

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

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

OCT2-substraten

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

Andere interacties

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

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

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

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

alcohol, opioïde- of benzodiazepineonttrekkingsfase doormaken, patiënten die momenteel afhankelijk zijn van opioïden (zie rubriek 4.3).

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

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

Gelijktijdige toediening van naltrexon/bupropion en digoxine kan de digoxinespiegels in het plasma verlagen. Volg de digoxinespiegels in het plasma bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met naltrexon/bupropion en digoxine. Artsen moeten zich ervan bewust zijn dat digoxinespiegels kunnen stijgen bij stopzetting van naltrexon/bupropion en de patiënt moet worden gecontroleerd op mogelijke digoxinetoxiciteit.

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

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

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

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

Borstvoeding

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

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

Vruchtbaarheid

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

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

Naltrexon/bupropion heeft invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bij het besturen van voertuigen en het bedienen van machines moet men er rekening mee houden dat duizeligheid, slaperigheid, bewustzijnsverlies en toevallen kunnen optreden tijdens de behandeling.

Patiënten moeten worden gewaarschuwd voor het gevaar van autorijden en het bedienen van gevaarlijke machines, aangezien naltrexon/bupropion van invloed kan zijn op hun rijvaardigheid of hun vermogen om machines te bedienen (zie rubriek 4.4 en 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

Tabel van bijwerkingen

Het veiligheidsprofiel van naltrexon/bupropion (NB) dat in Tabel 1 hieronder wordt samengevat, is gebaseerd op klinische studies die verricht zijn met de vaste dosiscombinatie (bijwerkingen met een incidentie van ten minste 0,1% en tweemaal die van placebo), en/of gegevensbronnen uit de postmarketingsetting. Het overzicht van termen in Tabel 2 biedt eveneens informatie over de bijwerkingen van de individuele componenten naltrexon (N) en bupropion (B) zoals geïdentificeerd in hun respectievelijke Samenvattingen van de Productkenmerken voor verschillende indicaties.

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

Tabel 1. Bijwerkingen gemeld bij patiënten die naltrexon/bupropion als vaste dosiscombinatie ontvingen

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zelden	Verlaagd hematocriet Lymfocytentelling verlaagd
	Niet bekend	Lymfadenopathie
Immuunsysteemaandoeningen	Soms	Overgevoeligheid Urticaria
	Zelden	Angio-oedeem
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zelden	Uitdroging
Psychische stoornissen	Vaak	Angst Slapeloosheid
	Soms	Abnormale dromen Agitatie Stemmingswisselingen Nervositeit Spanning Dissociatie (zich licht in het hoofd voelen)
	Zelden	Hallucinatie
	Niet bekend	Paniek aanval
	Niet bekend	Affectieve stoornis Agressie Verwardheid Wanen Depressie Desoriëntatie Aandachtstoornis Vijandigheid Verlies van libido Nachtmerries Paranoïa Psychotische stoornis Suïcidale ideatie* Poging tot suïcide Suïcidaal gedrag
	Niet bekend	
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Hoofdpijn
	Vaak	Duizeligheid Tremor Dysgeusie Lethargie Slaperigheid
	Soms	Intentietremor Evenwichtsstoornis Amnesie
	Zelden	Bewustzijnsverlies Paresthesie Presyncope Toeval** Syncope

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
	Niet bekend	Dystonie Geheugenstoornis Parkinsonisme Rusteloosheid Serotoninesyndroom ****
Oogaandoeningen	Niet bekend	Oogirritatie Oogpijn of asthenopie Oogzwellings Verhoogde traanproductie Fotofobie Gezichtsvermogen wazig
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Vaak	Tinnitus Vertigo
	Soms	Reisziekte
	Niet bekend	Oorklachten Oorpijn
Hartaandoeningen	Vaak	Palpitaties Snellere hartslag
	Soms	Tachycardie
Bloedvataandoeningen	Vaak	Opvliegers Hypertensie***** Verhoogde bloeddruk
	Niet bekend	Bloeddrukschommelingen
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Niet bekend	Hoesten Dysfonie Dyspneu Verstopte neus Neusongemak Orofaryngeale pijn Rinorroe Sinusafwijking Niezen Geeuwen
Maagdarmsstelselaandoeningen	Zeer vaak	Nausea Obstipatie Braken
	Vaak	Droge mond Bovenbuikpijn Buikpijn
	Soms	Abdominaal ongemak Dyspepsie Oprispingen
	Zelden	Hematochezie Hernia Opgezwollen lippen Pijn in de onderbuik Dentale cariës *** Tandpijn***
	Niet bekend	Diarree Winderigheid Aambeien Zweren

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Lever- en galaandoeningen	Soms	Cholecystitis ALAT verhoogd ASAT verhoogd Leverenzymen verhoogd
	Zelden	Door geneesmiddel veroorzaakte leverschade
	Niet bekend	Hepatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Hyperhidrose Pruritus Alopecie Uitslag
	Niet bekend	Acne Erythema multiforme en syndroom van Stevens-Johnson Cutane lupus erythematosus Systemisch lupus erythematosus syndroom verergerd Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP)
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Zelden	Kaakpijn
	Niet bekend	Artralgie Pijn in de lies Myalgie Rabdomyolyse
Nier- en urinewegaandoeningen	Soms	Stijging van bloedcreatinine
	Zelden	Dringende urinelozing
	Niet bekend	Dysurie Pollakisurie Frequent urineren en/of urineretentie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Soms	Erectiestoornissen
	Zelden	Onregelmatige menstruatie Vaginale bloeding Vulvovaginale droogheid
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Vermoeidheid Zich zenuwachtig voelen Geïrriteerdheid
	Soms	Astenie Zich abnormaal voelen Het warm hebben Verhoogde eetlust Dorst
	Zelden	Pijn op de borst Perifere kou Pyrexie
	Niet bekend	Rillingen Energietoename

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
*	Tijdens NB-therapie zijn gevallen van suïcidale ideatie en suïcidaal gedrag waargenomen (zie rubriek 4.4).	
**	De incidentie van toevallen is ongeveer 0,1% (1/1.000). Het meest voorkomende type geval is gegeneraliseerde tonisch-klonische toevallen, een insulttype dat kan leiden tot post-ictale verwardheid of geheugenstoornis (zie rubriek 4.4).	
***	Kiespijn en cariës -hoewel niet voldoende aan de criteria voor opname in deze tabel- worden genoemd op basis van de subset patiënten met een droge mond, waarbij een hogere incidentie van kiespijn en cariës werd waargenomen bij patiënten die behandeld werden met NB versus placebo.	
****	Serotoninesyndroom is mogelijk als gevolg van de interactie tussen bupropion en een serotonerg geneesmiddel (bijv. een selectieve serotonineheropnameremmer (SSRI's) of een serotonine-norepinefrineheropnameremmer (SNRI's) en opioïden (zie rubriek 4.4 en 4.5)).	
*****	In de postmarketingsetting zijn er gevallen gemeld van hypertensiecrisis tijdens de eerste titratiefase.	

Omdat NB een vaste combinatie van twee werkzame ingrediënten is, kunnen naast de termen in Tabel 1 andere bijwerkingen worden waargenomen van een van de werkzame stoffen. In Tabel 2 worden de aanvullende bijwerkingen van beide afzonderlijke componenten (bupropion of naltrexon) samengevat die kunnen optreden wanneer ze voor niet-obesitasindicaties worden gebruikt.

Tabel 2. Bijwerkingen van de afzonderlijke componenten naltrexon en bupropion geïdentificeerd in de respectievelijke goedgekeurde samenvattingen van de productkenmerken.

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	Soms	Orale herpes (N) Tinea pedis (N)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Soms	Idiopathische trombocytopenische purpura (N)
Immuunsysteemaandoeningen	Zeer zeldzaam	Ernstigere overgevoelighedsreacties zijn onder meer angio-oedeem, dyspneu/ bronchospasme en anafylactische shock. Artralgie, myalgie en koorts zijn ook gemeld in verband met uitslag en andere symptomen die wijzen op een uitgestelde overgevoeligheid. Deze symptomen kunnen lijken op serumziekte. (B)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Verminderde eetlust (N)
	Soms	Anorexie (B) Bloedglucosestoornissen (B)
Psychische stoornissen	Vaak	Concentratiestoornis (B)
	Soms	Wanen (B) Depersonalisatie (B) Libidostoornis (N) Paranoïde ideatie (B)
Zenuwstelselaandoeningen	Soms	Ataxie (B) Gebrek aan coördinatie (B)
Oogaandoeningen	Soms	Aangetast gezichtsvermogen (B)
Hartaandoeningen	Vaak	Verandering in elektrocardiogram (N)
Bloedvataandoeningen	Soms	Orthostatische hypotensie (B) Vasodilatatie (B)
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Soms	Toename van sputum (N)
Maagdarmstelselaandoeningen	Vaak	Smaakstoornissen (B)
Lever- en galaandoeningen	Soms	Stijging van bloedbilirubine (N) Geelzucht (B)
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	Verergering van psoriasis (B) Seborroïsch eczeem (N)

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Soms	Zenuwtrekken (B)
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Vaak	Vertraagde ejaculatie (N)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Soms	Gewichtstoename (N)

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Toevallen

De incidentie van toevallen bij naltrexon/bupropion in de loop van het klinische programma was 0,06% (2/3.239 patiënten). Onder de groep van patiënten die behandeld werd met naltrexon/bupropion, werden beide gevallen van toevallen beschouwd als ernstig en leidden ze tot beëindiging van de behandeling (zie rubriek 4.4). Er waren geen gevallen van toevallen in de placebogroep.

Gastro-intestinale bijwerkingen

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

Andere frequente bijwerkingen

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

Oudere patiënten

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

Diabetes type 2

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

Nierfunctiestoornissen

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

Ervaring met overdosering bij de mens

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

Bupropion

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

Hoewel de meeste patiënten herstelden zonder blijvende gevolgen, zijn gevallen van overlijden gemeld door overdoses van alleen bupropion bij patiënten die grote hoeveelheden van het geneesmiddel hadden ingeslikt. Er zijn ook meldingen geweest van serotoninesyndroom.

Naltrexon

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

Behandeling van overdosering

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

symptomatische maatregelen worden eveneens aanbevolen. Opwekken van braken wordt niet aanbevolen.

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

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antiobesitasbereidingen met uitzondering van dieetproducten, centraal werkende antiobesitasproducten, ATC-code: A08AA62

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

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

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De effecten van naltrexon/bupropion op gewichtsverlies, gewichtsbeheersing, tailleomvang, lichaamssamenstelling, obesitas-gerelateerde markers voor cardiovasculaire en metabole parameters en door de patiënt gerapporteerde beoordelingen werden onderzocht in dubbelblinde, placebogecontroleerde obesitas 2- en Fase 3-obesitasstudies (BMI-bereik van 27-45 kg/m²) met een studieduur van 16 tot 56 weken, gerandomiseerd naar naltrexonhydrochloride (16 tot 50 mg/dag) en/of bupropionhydrochloride (300 tot 400 mg/dag) of placebo.

Effecten op gewichtsverlies en gewichtsbeheersing

Vier multicenter, dubbelblinde, placebogecontroleerde Fase 3-obesitasstudies (NB-301, NB-302, NB-303 en NB-304) werden uitgevoerd ter evaluatie van het effect van naltrexon/bupropion in combinatie met leefstijlveranderingen onder 4536 patiënten die gerandomiseerd werden naar naltrexon/bupropion of placebo. De behandeling startte met een dosisescalatieperiode. Drie van deze studies (NB-301, NB-302 en NB-304) stelde het primaire eindpunt na 56 weken en 1 studie (NB-303) had het primaire eindpunt in week 28, maar werd tot 56 weken voortgezet. Studies NB-301, NB-303 en NB-304 omvatten periodieke instructies door de studiecentra over caloriebeperking en

meer lichaamsbeweging, terwijl NB-302 een intensief gedragsmodificerend programma kende bestaande uit 28 groepssessies gedurende 56 weken, alsmede een streng dieet en oefenprogramma. NB-304 evalueerde patiënten met diabetes type 2 die het glykemische doel van HbA1c <7% (53 mmol/mol) niet bereikten met orale anti-diabetica of met alleen een dieet en oefenprogramma. NB-303 omvatte een herrandomisatie op geblindeerde wijze en de toevoeging van een hogere dosis naltrexon (naltrexonhydrochloride 48 mg/bupropionhydrochloride 360 mg) in week 28 aan de helft van het cohort patiënten in de actieve behandelingsarm die niet adequaat op de behandeling reageerden, en als zodanig werd het primaire eindpunt waarbij gewichtsverandering met 32 mg naltrexonhydrochloride /360 mg bupropionhydrochloride vs. placebo geëvalueerd in week 28.

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

In de gecombineerde Fase 3-studies was de gemiddelde leeftijd 46 jaar, was 83% vrouw en 77% blank, 18% negroïde en 5% van een ander ras. Bij baseline was de gemiddelde BMI 36 kg/m² en de gemiddelde tailleomvang 110 cm. De twee coprimaire eindpunten waren het percentage verandering in lichaamsgewicht t.o.v. baseline en de proportie patiënten die $\geq 5\%$ totaal verlaagd lichaamsgewicht bereikten. Samengevatte data voor gemiddelde verandering in lichaamsgewicht weerspiegelen de Intent-to-Treat- (ITT-)populatie, gedefinieerd als gerandomiseerde patiënten met een baseline lichaamsgewichtsmeting en ten minste één post-baseline gewichtsmeting tijdens de gedefinieerde behandelingsfase, door middel van een last observation carried forward (LOCF)-analyse, alsmede een completers-analyse. Samenvattingen van de proportie patiënten die $\geq 5\%$ of $\geq 10\%$ daling van lichaamsgewicht bereikten, maken gebruik van een baseline observation carried forward (BOCF)-analyse van alle gerandomiseerde patiënten. Totale therapietrouw was gelijk tussen de trials en gelijk tussen de behandelgroepen. Behandelingstrouwpercentages voor de geïntegreerde Fase 3-studies waren: 67% NB vs. 74% placebo na 16 weken, 63% NB vs. 65% placebo na 26 weken, 55% NB vs. 55% placebo na 52 weken.

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

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

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

Tabel 3. Gemiddeld gewichtsverlies (% verandering) vanaf de baseline tot week 56 in de fase-3-onderzoeken met naltrexon/bupropion (NB) NB-301, NB-302 en NB-304, en vanaf de baseline tot week 28 in fase-3-onderzoek NB-303

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

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

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

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

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

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

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

De percentages patiënten met $\geq 5\%$ of $\geq 10\%$ verlies van lichaamsgewicht ten opzichte van baseline waren hoger met naltrexon/bupropion dan met placebo in alle vier Fase 3-obesitastrials (Tabel 4).

Tabel 4. Percentage (%) proefpersonen met $\geq 5\%$ en $\geq 10\%$ verlies van lichaamsgewicht vanaf de baseline tot week 56 in fase-3-onderzoeken NB-301, NB-302 en NB-304, en vanaf de baseline tot week 28 in fase-3-onderzoek NB 303

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

⁺ Met baseline observation carried forward (BOCF)

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

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

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

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

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

Effecten op cardiovasculaire en metabole parameters

Er werden verbeteringen gezien voor tailleomvang (inclusief patiënten met diabetes type 2), triglyceriden, HDLC en de LDL-C/HDL-C-ratio voor patiënten die behandeld werden met naltrexon/bupropion vs. placebo in alle Fase 3-studies (Tabel 4). Verbeteringen in triglyceriden, HDL-C en LDL-C/HDL-C-ratio werden gezien bij met naltrexon/bupropion behandelde patiënten met de diagnose dislipidemie op baseline, ongeacht dislipidemiebehandeling. Veranderingen in gemiddelde bloeddruk worden in rubriek 4.4 beschreven. Daarnaast waren er bij patiënten die geen diabetes type 2 hadden dalingen van nuchtere insuline en HOMA-IR, een maat voor insulineresistentie, bij met naltrexon/bupropion behandelde patiënten.

Effecten op glykemische regulatie in obese patiënten met diabetes type 2

Na 56 weken behandeling van patiënten met diabetes type 2 (NB-304), vertoonde naltrexon/bupropion betere glykemische controleparameters dan placebo (Tabel 4). Er werd een grotere HbA1C-verbetering gezien dan bij placebo bij de eerste postbaselinemeting (week 16, $p < 0,001$). De gemiddelde HbA1c-wijziging ten opzichte van baseline in week 56 was -0,63% voor patiënten die behandeld werden met naltrexon/bupropion vergeleken met -0,14% ($p < 0,001$) bij patiënten met placebo. Bij patiënten met baseline HbA1c > 8% (64 mmol/mol), waren de HbA1c-veranderingen op het eindpunt respectievelijk -1,1% en -0,5% voor naltrexon/bupropion en placebo. Verbeteringen werden gezien voor nuchtere glucose, nuchtere insuline, HOMA-IR en percentage patiënten die nooddiabetesmedicatie nodig hadden voor patiënten die behandeld werden met naltrexon/bupropion versus placebo.

Tabel 5. Verandering in cardiovasculaire en metabole parameters vanaf de baseline tot week 56 in fase-3-onderzoeken NB-301, NB-302 en NB-304, en vanaf de baseline tot week 28 in fase-3-onderzoek NB 303

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

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

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

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

Effect op lichaamssamenstelling

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

Pediatrische patiënten

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

Absorptie

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

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

Effect van voedsel

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

Distributie

Het gemiddelde volume van distributie bij steady state van oraal naltrexon en bupropion toegediend als naltrexon/bupropion, V_{ss}/F, was respectievelijk 5697 en 880 liter.

Plasma-eiwitbinding is niet uitgebreid voor naltrexon (21%) of bupropion (84%), wat wijst op een lage potentie voor geneesmiddeleninteracties door verplaatsing.

Biotransformatie en eliminatie

Na enkelvoudige orale toediening van naltrexon/bupropiontabletten aan gezonde proefpersonen, was de gemiddelde T_{1/2}-eliminatiehalfwaardetijd ongeveer 5 uur voor naltrexon en 21 uur voor bupropion.

Naltrexon

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

Naltrexon en zijn metabolieten worden primair uitgescheiden door de nieren (37 tot 60% van de dosis). De afgeleide waarde voor renale excretie van naltrexon na orale toediening, gecorrigeerd voor plasma-eiwitbinding, is 89 ml/min. Het verantwoordelijke enzym voor de belangrijkste eliminatiepathway is onbekend. Fecale excretie is een kleinere eliminatiepathway.

Bupropion

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

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

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

Accumulatie

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

Bijzondere populaties

Geslacht en ras

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

Ouderen

De farmacokinetiek van naltrexon/bupropion is niet geëvalueerd bij ouderen. Omdat de metabole producten van naltrexon en bupropion uitgescheiden worden in de urine en oudere patiënten een grotere kans hebben op verminderde nierfunctie, dient de dosis zorgvuldig te worden geselecteerd, en

kan het zinnig zijn de nierfunctie te controleren. Naltrexon/bupropion wordt niet aanbevolen bij patiënten ouder dan 75 jaar.

Rokers

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

Leverfunctiestoornis

Er is een farmacokinetisch onderzoek uitgevoerd naar enkelvoudige doses met naltrexon/bupropion voor patiënten met leverfunctiestoornis. Uit de bevindingen van dit onderzoek is gebleken dat bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis (Child-Pugh-scores van 5-6 [klasse A]) er een matige toename van concentraties naltrexon was, maar de concentraties bupropion en de meeste andere metabolieten waren grotendeels vergelijkbaar en niet meer dan twee keer zo hoog als bij patiënten met een normale leverfunctie. Bij patiënten met een matige (Child-Pugh-scores van 7-9 [klasse B]) en ernstige (Child-Pugh-scores van 10 of meer [klasse C]) leverfunctiestoornis werden ~6- en ~30-voudige stijgingen van de maximale concentratie waargenomen bij patiënten met respectievelijk matige en ernstige ziekte, terwijl de toename van bupropion ~2-voudig was in beide groepen. ~2- en ~4-voudige toenames voor het gebied onder de curve voor bupropion zijn waargenomen bij patiënten met respectievelijk een matige en ernstige stoornis. Er waren geen consistente veranderingen in metabolieten van naltrexon of bupropion gerelateerd aan een uiteenlopende ernst van leverfunctiestoornissen.

Naltrexon/bupropion is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.3) en wordt niet aanbevolen bij patiënten met matige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.4). Bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis moet de aanbevolen maximale dagelijkse dosis naltrexon/bupropion worden verlaagd (zie rubriek 4.2).

Nierfunctiestoornissen

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

Naltrexon/bupropion is gecontra-indiceerd voor patiënten met eindstadium nierfalen (zie rubriek 4.3).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

relevantie hebben voor de evaluatie en risicobepaling van bupropion.

Reproductietoxiciteit

Naltrexon (100 mg/kg/dag, ongeveer 30 maal de dosis van naltrexon in naltrexon/bupropion op basis van mg/m²) veroorzaakte een significante stijging van pseudozwangerschappen bij de rat. Er trad tevens een daling van de zwangerschapsfrequentie bij gedekte vrouwtjesratten op. Er was geen effect op de mannelijke vruchtbaarheid op dit dosisniveau. De relevantie van deze observaties voor de vruchtbaarheid van de mens is niet bekend.

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

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

Genotoxiciteit

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

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

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

Filmomhulling:

Polyvinylalcohol
Titaniumdioxide (E171)
Macrogol (3350)
Talk

Indigokarmijn-aluminiumlak (E132)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

30 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PCTFE/PVC-aluminium blisterverpakkingen.

Verpakkingsgrootte: 28, 112 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

Orexigen Therapeutics Ireland, Limited.

9-10 Fenian Street,

Dublin 2,

D02 RX24

Ierland

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

EU/1/14/988/001-002

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING//VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26 maart 2015

Datum van laatste verlenging: 16 januari 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

BIJLAGE II

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

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

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

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

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

- **Risk Management Plan (RMP)**

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

Een RMP-update wordt ingediend:

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

De vergunninghouder dient ervoor te zorgen ervoor dat in elke lidstaat waar Mysimba in de handel wordt gebracht, alle zorgprofessionals van wie verwacht wordt dat zij Mysimba gaan voorschrijven een voorschrijfgids krijgen en alle patiënten die met Mysimba worden behandeld een patiëntenkaart krijgen. Voorafgaand aan de lancering van Mysimba in elke lidstaat dient de houder van de vergunning voor het in de handel brengen overeenstemming hebben bereikt met de nationale competente autoriteit over de inhoud en het format van de voorschrijfgids.

De voorschrijfgids dient de volgende belangrijkste elementen te bevatten:

- een herinnering van de indicatie en de noodzaak de behandeling te staken indien er zorgen bestaan over de veiligheid en tolerantie van voortgezette behandeling, of indien de patiënt

na 16 weken minder dan 5% van hun aanvangsgewicht hebben verloren of tijdens de jaarlijkse evaluatie indien patiënten het gewichtsverlies van ten minste 5% van hun oorspronkelijke lichaamsgewicht niet hebben behouden;

- een herinnering van de contra-indicaties, waarschuwingen en voorzorgen alsmede de patiëntkenmerken die de patiënt een hoger risico geven op bijwerkingen van Mysimba, om te helpen bij de juiste selectie van de patiënten.

De patiëntenkaart moet de volgende belangrijke elementen bevatten:

- Informeer zorgverleners dat u Mysimba gebruikt als u geopereerd moet worden. Mysimba kan het effect van opioïden blokkeren, die tijdens en na de operatie kunnen worden gebruikt als onderdeel van anesthesie en pijnbehandeling.
- Uw arts kan u adviseren om minimaal 3 dagen vóór de operatie te stoppen met het innemen van Mysimba.
- Draag de patiëntenkaart altijd bij u.
- Lees altijd zorgvuldig de bijsluiter.

Verplichting tot het nemen van maatregelen na toekenning van de handelsvergunning

De vergunninghouder neemt onderstaande maatregelen, binnen het gestelde tijdschema:

Beschrijving	Uiterste datum
<i>Interventionele veiligheidsonderzoek na vergunningverlening (PASS):</i> Om de cardiovasculaire veiligheid op lange termijn verder in kaart te brengen, inclusief het optreden van ernstige cardiovasculaire bijwerkingen (MACE, <i>major adverse cardiovascular events</i>) in verband met de combinatie van naltrexonhydrochloride met verlengde afgifte (ER) en bupropionhydrochloride ER bij de behandeling van patiënten met obesitas of overgewicht, moet de vergunninghouder (MAH) de resultaten indienen van de prospectieve, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie CVOT-3 – INFORMUS.	Indienen van definitief studierapport 31 december 2028

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

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

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

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

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Zie bijsluiter voor nadere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

28 tabletten met verlengde afgifte
112 tabletten met verlengde afgifte

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

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

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.

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

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

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

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

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

mysimba
8 mg/90 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

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

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

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

Orexigen

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. OVERIGE

PATIËNTENKAART

PATIËNTENKAART**Mysimba®**

tabletten met verlengde afgifte

naltrexonhydrochloride/bupropionhydrochloride

- Informeer zorgverleners dat u Mysimba gebruikt als u geopereerd moet worden. Mysimba kan het effect van opioïden blokkeren, die tijdens en na een operatie kunnen worden gebruikt als onderdeel van anesthesie en pijnbehandeling.
- Uw arts kan u adviseren om minimaal 3 dagen vóór de operatie te stoppen met het innemen van Mysimba.
- Draag de patiëntenkaart altijd bij u.
- Lees altijd zorgvuldig de bijsluiter.

Gelieve deze rubriek in te vullen of vraag uw arts dit te doen

Naam:

Naam van de arts:

Telefoon van de arts:

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

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

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

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

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

Inhoud van deze bijsluiter

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

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

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

Obesitas bij volwassenen ouder dan 18 jaar wordt gedefinieerd als een body mass index van 30 of hoger en overgewicht bij volwassenen ouder dan 18 jaar wordt gedefinieerd als een body mass index van 27 of hoger en minder dan 30. De body mass index wordt berekend als het gewogen lichaamsgewicht (kg) gedeeld door de gemeten lengte in het kwadraat (m²).

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

Mysimba kan door uw arts na 16 weken worden stopgezet als u niet minstens 5 procent van uw aanvankelijke lichaamsgewicht bent afgevallen. Uw arts kan u ook aanraden te stoppen met de behandeling als u na 1 jaar behandeling het gewichtsverlies van ten minste 5 procent van uw oorspronkelijke lichaamsgewicht niet heeft behouden, of als er bezorgdheid is over verhoogde bloeddruk, of als er zorgen bestaan wat betreft de veiligheid of verdraagbaarheid van dit geneesmiddel.

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

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6
- U heeft een abnormaal hoge bloeddruk (hypertensie), die niet door een geneesmiddel wordt gereguleerd.
- U heeft een aandoening die toevallen veroorzaakt, of u heeft een voorgeschiedenis van toevallen.
- U heeft een hersentumor.
- U bent gewoonlijk een zware drinker en u bent net gestopt met het drinken van alcohol, of u gaat stoppen terwijl u Mysimba gebruikt.
- U bent onlangs gestopt met het gebruik van kalmeringsmiddelen of geneesmiddelen ter behandeling van angst (met name benzodiazepines) of u gaat hiermee stoppen terwijl u Mysimba gebruikt;
- U hebt of had een bipolaire stoornis (extreme stemmingswisselingen);
- U gebruikt andere geneesmiddelen die bupropion of naltrexon bevatten;
- U heeft een eetstoornis of heeft er een in het verleden gehad (bijv. bulimia, anorexia nervosa);
- U bent op dit moment afhankelijk van opioïden, of u gebruikt opioïden voor de behandeling van afhankelijkheid (bijv. methadon of buprenorfine) of u maakt een acute onttrekkingfase door (cold turkey);
- U gebruikt medicijnen voor depressie of de ziekte van Parkinson die monoamineoxidaseremmers (MAOI's) heten, of u heeft deze in de afgelopen 14 dagen ingenomen.
- U heeft een ernstige leveraandoening.
- U heeft een eindstadium nierziekte.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

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

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

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

Toevallen/stuipen

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

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

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

Overgevoelighedsreacties

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

Er zijn ernstige huidreacties gemeld in verband met de behandeling met Mysimba, waaronder het syndroom van Stevens-Johnson en acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP). Stop met het gebruik van Mysimba en zoek onmiddellijk medische hulp als u last krijgt van een of meer van de symptomen die verband houden met deze ernstige huidreacties. Een omschrijving daarvan vindt u in rubriek 4.

U moet met uw arts praten, vooral als:

- u **hoge bloeddruk heeft** voordat u Mysimba inneemt, omdat dit erger kan worden. Uw bloeddruk en hartslag worden gemeten voordat u begint met het innemen van Mysimba en terwijl u het krijgt. Als uw bloeddruk of hartslag aanzienlijk stijgt, moet u wellicht stoppen met het gebruik van Mysimba.
- als u een niet onder controle zijnde **kransslagaderandoening** heeft (een hartaandoening door slechte bloedtoevoer in de bloedvaten van het hart) met symptomen als angina (pijn op de borst) of een recente hartaanval.
- u reeds een aandoening heeft (gehad) van de bloedsomloop van de hersenen (**cerebrovasculaire aandoening**).
- als u **leverproblemen** heeft voordat u met Mysimba begint.
- als u **nierproblemen** heeft voordat u met Mysimba begint.
- als u een voorgeschiedenis heeft van **manie** (zich zeer uitgelaten en overmatig opgewonden voelen met ongewoon gedrag).
- Als u geneesmiddelen gebruikt voor **depressie**, kan het gelijktijdig gebruik van deze geneesmiddelen met Mysimba leiden tot serotoninesyndroom. Deze aandoening kan levensbedreigend zijn (zie ‘Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?’ in deze rubriek en rubriek 4.)

Brugada-syndroom

- als u een ziekte heeft die Brugada-syndroom heet (een zeldzaam erfelijk syndroom dat het hartritme beïnvloedt) of als hartstilstand of plotselinge dood is voorgekomen in uw familie.

Ouderen

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

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

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

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

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

Neem Mysimba niet in met:

- **Monoamineoxidaseremmers** (medicijnen voor de behandeling van depressie of de ziekte van Parkinson) zoals fenelzine, selegiline of rasagiline. U dient minstens 14 dagen voor de start met Mysimba met deze medicijnen te stoppen (zie “Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?”)
- **Opioïdebevattende medicijnen** zoals hoest- en verkoudheidsmiddelen (zoals mengsels met dextromethorfan of codeïne), opioïde verslaving (zoals methadon of buprenorfine), pijn (bijv. tramadol, morfine of codeïne), diarree (bijv. pijnstillend). U moet ten minste 7 tot 10 dagen voorafgaand aan de start met Mysimba zijn gestopt met opioïde-achtige medicijnen. Uw arts kan een onderzoek doen om er zeker van te zijn dat uw lichaam schoon is van deze middelen voordat u aan uw behandeling begint.
Als u een behandeling met opioïden nodig heeft (bijvoorbeeld tijdens een operatie) terwijl u Mysimba gebruikt, moet u ten minste 3 dagen voor het begin van de behandeling met opioïden of een chirurgische ingreep stoppen met het innemen van Mysimba. Naltrexon opgenomen in Mysimba blokkeert de effecten van opioïden gedurende enkele dagen nadat u stopt met het

innemen van Mysimba.

Het innemen van Mysimba samen met geneesmiddelen voor de behandeling van depressie en opioïden kan ernstige levensbedreigende reacties veroorzaken, zoals het serotoninesyndroom en epileptische aanvallen (zie rubriek 2. Vertel het uw arts als...), (zie “Mogelijke bijwerkingen”). Als u hogere doses opioïden neemt om dit effect van naltrexon te overwinnen, kunt u een acute opioïdevergiftiging oplopen die levensgevaarlijk kan zijn. Nadat u met Mysimba bent gestopt kunt u gevoeliger zijn voor lage doses opioïden (zie “Wanneer mag u dit middel niet gebruiken”).

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

- Medicijnen die alleen of in combinatie met naltrexon/bupropion, het risico **op toevallen** verhogen, zoals:
 - medicijnen tegen depressie en andere psychische problemen;
 - steroïden (behalve druppels, crèmes, lotions voor oog- en huidaandoeningen of inhalators voor ademhalingsstoornissen, zoals astma);
 - medicijnen ter preventie van malaria;
 - quinolonen (antibiotica zoals ciprofloxacine ter behandeling van infecties);
 - theofylline (gebruikt bij de behandeling van astma);
 - antihistaminica (medicijnen tegen hooikoorts, jeuk en andere allergische reacties) die slaperigheid veroorzaken (zoals chloorfenamine);
 - geneesmiddelen die de suikerspiegels in uw bloed verlagen (zoals insuline, sulfonyleurea zoals glyburide of glibenclamide en meglitinides zoals nateglinide of repaglinide);
 - geneesmiddelen die u helpen te slapen (kalmerende middelen zoals diazepam).
- Medicijnen voor de behandeling van **depressie** (zoals amitriptyline, desipramine, imipramine, venlafaxine, paroxetine, fluoxetine, citalopram, escitalopram) of andere psychische problemen (zoals risperidon, haloperidol, thioridazine). Mysimba en sommige geneesmiddelen die worden gebruikt om depressie te behandelen kunnen invloed hebben op elkaar. U kunt een zogenoemd serotoninesyndroom krijgen. Klachten zijn veranderingen in de geestestoestand (bv. opgewondenheid, dingen zien, horen of voelen die er niet zijn [hallucinaties], coma) en andere effecten, zoals lichaamstemperatuur boven 38 °C, versnelde hartslag, onstabiele bloeddruk en verhoogde reflexen, spierstijfheid, gebrek aan coördinatie en/of maag-darmklachten (bv. misselijkheid, overgeven, diarree) (zie rubriek 4).
- Sommige medicijnen voor de behandeling van **hoge bloeddruk** (bètablokkers zoals metoprolol en clonidine, een centraal werkend antihypertensivum);
- Sommige medicijnen voor de behandeling van **onregelmatig hartritme** (zoals propafenon, flecaïnide);
- Sommige medicijnen voor de behandeling van **kanker** (zoals cyclofosfamide, ifosfamide, tamoxifen);
- Sommige medicijnen voor de behandeling van de ziekte van **Parkinson** (zoals levodopa, amantadine of orfenadrine);
- Ticlopidine of clopidogrel, voornamelijk gebruikt voor de behandeling van een **hartaandoening of beroerte**;
- Medicijnen gebruikt voor de behandeling van **HIV-infectie en AIDS**, zoals efavirenz en ritonavir;
- Medicijnen die gebruikt worden voor de behandeling van **epilepsie** zoals valproaat, carbamazepine, fenytoïne of fenobarbital.

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

Mysimba kan andere geneesmiddelen minder effectief maken wanneer het tegelijkertijd wordt ingenomen:

- **als u digoxine gebruikt voor uw hart**

Als dit op u van toepassing is, vertel het uw arts. Uw arts kan overwegen de dosis digoxine aan te passen.

Waarop moet u letten met alcohol?

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

Zwangerschap en borstvoeding

Mysimba dient niet gebruikt te worden tijdens zwangerschap of borstvoeding of door vrouwen die op dat moment van plan zijn om zwanger te worden.

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

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Raadpleeg uw arts voordat u gaat autorijden of machines gaat bedienen, omdat Mysimba u duizelig of slaperig kan maken, waardoor u zich mogelijk minder goed kunt concentreren en reageren.

Ga niet rijden, gebruik geen gereedschap, bedien geen machines en voer geen gevaarlijke activiteiten uit totdat u weet welke invloed dit geneesmiddel op u heeft.

Als u flauwvalt, spierzwakte ervaart of een toeval krijgt tijdens de behandeling, ga dan niet autorijden en bedien geen machines.

Raadpleeg uw arts in geval van twijfel. Uw arts kan dan overwegen om, afhankelijk van uw situatie, de behandeling te onderbreken.

Mysimba bevat lactose (een soort suiker)

Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt.

3. Hoe neemt u dit middel in?

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

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

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

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

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

Als u problemen heeft met uw **lever** of **nieren**, of als u **ouder dan 65** bent, en afhankelijk van de ernst van uw problemen, zal uw arts zorgvuldig overwegen of dit geneesmiddel geschikt is voor u of adviseren dat u een andere dosis neemt en u nauwlettend controleren voor mogelijke bijwerkingen.

Als u een hoge bloedsuiker heeft (diabetes) of als u ouder dan 65 bent dan kan uw arts bloedonderzoek doen om te beslissen of u dit geneesmiddel moet gebruiken of dat u een andere dosis moet nemen.

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

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

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

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

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

Als u stopt met het innemen van dit middel

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

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

4. Mogelijke bijwerkingen

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

Ernstige bijwerkingen

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

- **Suïcidale gedachten en depressie**
Frequentie van de bijwerkingen poging tot suïcide, suïcidaal gedrag, suïcidale gedachten en depressie is niet bekend en kan niet worden bepaald met de beschikbare gegevens over mensen die Mysimba gebruiken.
Er zijn meldingen geweest van depressie, gedachten aan en pogingen tot zelfdoding tijdens behandeling met Mysimba. Als u erover denkt om uzelf iets aan te doen of als u andere verontrustende gedachten heeft, of als u depressief bent en merkt dat u zich slechter voelt of nieuwe symptomen krijgt, **neem dan contact op met uw arts of ga meteen naar een ziekenhuis.**
- **Toevallen (epileptische aanvallen):**
Zelden - kan voorkomen bij maximaal 1 op de 1000 mensen die Mysimba gebruiken met een risico van toevallen.
Symptomen van een toeval zijn convulsies en meestal bewustzijnsverlies. Iemand die een toeval heeft gehad kan naderhand verward zijn en zich mogelijk niet herinneren wat er gebeurd is. Er is een grotere kans op een toeval als u te veel inneemt, als u het middel met bepaalde andere medicijnen inneemt of als u een hoger risico heeft op het krijgen van toevallen (zie rubriek 2).
- **Erythema multiforme en syndroom van Stevens-Johnson**
Niet bekend – frequentie kan niet worden bepaald met de beschikbare gegevens over mensen die Mysimba gebruiken.
Erythema multiforme is een ernstige aandoening van de huid die de mond en andere delen van het lichaam kan treffen, met rode, vaak jeukende plekken beginnend op armen en benen. Het syndroom van Stevens-Johnson is een zeldzame huidaandoening met ernstige blaren en bloedingen van de lippen, ogen, mond, neus en geslachtsorganen.
- **Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose**
Niet bekend – frequentie kan niet worden bepaald met de beschikbare gegevens over mensen die Mysimba gebruiken. Een rode, schilferige, verspreide huiduitslag met bultjes onder de huid en blaren, gepaard gaand met koorts. De symptomen treden meestal op bij de start van de behandeling.
- **Rabdomyolyse**
Niet bekend - frequentie kan niet worden bepaald met de beschikbare gegevens over mensen die Mysimba gebruiken.
Rabdomyolyse is het abnormaal afbreken van spierweefsel wat kan leiden tot nierproblemen. Symptomen zijn onder andere ernstige spierkrampen, spierpijn of spierzwakte.

- **Lupus huiduitslag of verergering van klachten die te maken hebben met lupus**
Niet bekend - frequentie kan niet worden bepaald met de beschikbare gegevens over mensen die Mysimba gebruiken.
Lupus is een aandoening van het immuunsysteem die van invloed is op de huid en andere organen. Ervaart u opflakkingen van lupus, uitslag of huidlaesies (met name op plekken die zijn blootgesteld aan zonlicht) terwijl u Mysimba gebruikt, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts; mogelijk moet de behandeling worden gestopt.
- **Serotoninesyndroom** dat zich kan uiten als een verandering in de geestestoestand (bv. opgewondenheid, dingen zien, horen of voelen die er niet zijn [hallucinaties], coma) en andere klachten, zoals lichaamstemperatuur boven 38 °C, versnelde hartslag, onstabiele bloeddruk en verhoogde reflexen, spierstijfheid, gebrek aan coördinatie en/of maag-darmklachten (bv. misselijkheid, overgeven, diarree) wanneer Mysimba tegelijkertijd wordt ingenomen met geneesmiddelen voor de behandeling van depressie (zoals paroxetine, citalopram, escitalopram, fluoxetine en venlafaxine en opioïden (zie rubriek 2).
Niet bekend – frequentie kan niet worden bepaald met de beschikbare gegevens over mensen die Mysimba gebruiken)

Andere bijwerkingen zijn:

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

- Misselijkheid of braken (overgeven)
- Verstopping
- Hoofdpijn

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

- Angst
- Duizeligheid, gevoel van duizeligheid of ‘draaierigheid’ (vertigo)
- Zich trillerig voelen (tremor)
- Slaapproblemen (neem Mysimba niet in vlak voordat u naar bed gaat)
- Veranderingen in de smaak van voedsel (dysgeusie), droge mond
- Moeite met concentreren
- Vermoeidheid en slaperigheid, sufheid of gebrek aan energie (lethargie)
- Oorsuizen (tinnitus)
- Snelle of onregelmatige hartslag
- Opvliegers
- Hoge bloeddruk (soms ernstig)
- Pijn in de bovenbuik
- Buikpijn
- Overmatige transpiratie (hyperhidrose)
- Uitslag, jeuk (pruritus)
- Haaruitval (alopecia)
- Prikkelbaarheid
- Zenuwachtigheid

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

- Netelroos (urticaria)
- Overgevoeligheid
- Abnormale dromen
- Nervositeit, licht in het hoofd, spanning, agitatie, stemmingswisselingen
- Onvrijwillig beven van het hoofd of een ledemaat wat verergert bij het proberen een bepaalde functie te verrichten (intentietremor)
- Evenwichtsstoornis
- Geheugenverlies (amnesie)
- Tintelend gevoel of gevoelloosheid in handen of voeten
- Reiziekte
- Boeren
- Buikklachten

- Verstoorde spijsvertering (indigestie)
- Ontsteking van de galblaas (cholecystitis)
- Verhoogde creatininespiegels in het bloed (wat wijst op een verlies van de nierfunctie)
- Verhoogde leverenzymen en bilirubinewaarden, leverstoornissen
- Moeite met het krijgen of behouden van een erectie
- Abnormaal gevoel, zwakte (asthenie)
- Dorst, het warm hebben
- Pijn op de borst
- Meer eetlust, gewichtstoename

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

- Laag aantal van een bepaald soort witte bloedcellen (verminderd aantal lymfocyten)
- Verlaagd hematocriet (wijst op een afname van het aantal rode bloedcellen)
- Opgezwollen oogleden, gezicht, lippen, tong of keel, wat tot grote ademhalingsproblemen kan leiden (angio-oedeem)
- Overmatig verlies van lichaamsvocht (dehydratie)
- Hallucinaties
- Flauwvallen, bewustzijnsverlies, bijna flauwvallen (presyncope)
- Toevallen
- Verlies van vers bloed via de anus meestal in of met ontlasting (hematochezie)
- Uitsteken van een orgaan of orgaanweefsel door een gat in de buikwand die het normaal gesproken binnenhoudt (hernia)
- Tandpijn
- Tandcariës, gaatjes
- Pijn in de onderbuik
- Leverschade door giftigheid van geneesmiddelen
- Kaakpijn
- Een stoornis gekenmerkt door een plotselinge dringende aandrang om te plassen (mictiedrang)
- Onregelmatige menstruatiecyclus, vaginale bloedingen, droogte van de vulva en vagina
- Koude handen en voeten

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

- Opgezwollen klieren in de hals, oksel of lies (lymfadenopathie)
- Stemmingsstoornis
- Irrationele gedachten (wanen)
- Psychose
- Plotseling gevoel van intense angst (paniekaanval)
- Verlies van seksueel verlangen
- Vijandigheid
- Ernstige achterdocht (paranoia)
- Agressie
- Aandachtsstoornis
- Nachtmerries
- Verwarring, desoriëntatie
- Geheugenstoornis
- Rusteloosheid
- Stijve spieren, ongecontroleerde bewegingen, problemen met lopen of coördinatie
- Wazig zien, oogpijn, oogirritatie, oogzwellen, tranende ogen, grotere gevoeligheid voor licht (fotofobie)
- Oorpijn, oorongemak
- Ademhalingsproblemen
- Neusongemak, verstopte neus, loopneus, niezen, stoornis van de bijholten
- Keelpijn, stemstoornis, hoesten, gapen
- Aambeien, zweren
- Diarree
- Winderigheid (flatulentie)
- Leverontsteking (hepatitis)

- (Jeugd)puistjes (acne)
- Pijn in de lies
- Spierpijn
- Gewrichtspijn
- Abnormaal vaak plassen, pijn bij het plassen
- Rillingen
- Energietoename

Het melden van bijwerkingen

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

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

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

Bewaren beneden 30°C.

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

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

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

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

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

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

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

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

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

Belgique/België/Belgien

GOODLIFE Pharma SA/NV
Tel. +3280079510

България

PharmaSwiss EOOD
Тел.: 08002100278

Česká republika

PharmaSwiss Česká republika s.r.o.
Tel: +42800202135

Danmark

Navamedic AB
Tel. +4580253432

Deutschland

Orexigen Therapeutics Ireland Limited
Tel. +44 1223771222

Eesti

B-LINK PHARMA UAB
Tel: 8000112023

Ελλάδα

Win Medica Pharmaceutical S.A.
Τηλ: +30 8003252735

España

Orexigen Therapeutics Ireland Limited
Tel. +34 900 808 093

France

Orexigen Therapeutics Ireland Limited
Tel. +33 805543871

Hrvatska

Orexigen Therapeutics Ireland Limited
Tel. 0800200448

Ireland

Consilient Health Limited
Tel. +3531800849099

Ísland

Navamedic AB
Tel. 8004383

Italia

Bruno Farmaceutici S.p.A.
Tel. +39800187271

Κύπρος

C.G.Papaloisou Ltd
Tel: +35780091128

Latvija

B-LINK PHARMA UAB
Tel: 80005400

Liechtenstein

Orexigen Therapeutics Ireland Limited
Tel. +49 89121409178

Lietuva

B-LINK PHARMA UAB
Tel: 0880033407

Luxembourg/Luxemburg

GOODLIFE Pharma SA/NV
Tel. +352 800 23603

Magyarország

Bausch Health Magyarország Kft.
Tel: +36 680014337

Malta

Vivian Corporation Limited
Tel. +356 80062176

Nederland

Goodlife Pharma B.V.
Tel. 8000200800

Norge

Navamedic AB
Tel. 800 315 11

Österreich

Kwizda Pharma GmbH
Tel. +43800232905

Polska

Bausch Health Poland sp. z o.o.
Tel.: +48 800999969

Portugal

Laboratório Medinfar - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel. +351800509600

România

Orexigen Therapeutics Ireland Limited
Tel. 0040800896562

Slovenija

Orexigen Therapeutics Ireland Limited
Tel. +38680083132

Slovenská republika

Bausch Health Slovakia s.r.o.
Tel: +42800601203

Suomi/Finland

Navamedic AB
Puh. 0800416203

Sverige

Navamedic AB
Tel. +46200336733

United Kingdom (Northern Ireland)

Orexigen Therapeutics Ireland Limited
Tel. +44 20 3966 0116

Deze bijsluiter is het voor het laatst goedgekeurd in .

Andere informatiebronnen

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