

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Mysimba 8 mg/90 mg Retardtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 8 mg Naltrexonhydrochlorid, entsprechend 7,2 mg Naltrexon und 90 mg Bupropionhydrochlorid, entsprechend 78 mg Bupropion.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Retardtablette enthält 73,2 mg Lactose (siehe Abschnitt 4.4). Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette.

Blaue, bikonvexe, runde Tablette mit einem Durchmesser von 12-12,2 mm, mit der Prägung „NB- 890“ auf einer Seite.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Mysimba ist - als Ergänzung zu einer kalorienreduzierten Diät und verstärkter körperlicher Bewegung - angezeigt zum Gewichtsmanagement bei erwachsenen Patienten ( $\geq 18$  Jahre) mit einem anfänglichen Body Mass Index (BMI) von

- $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> (adipös), oder
- $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> bis  $< 30$  kg/m<sup>2</sup> (übergewichtig) bei mindestens einer gewichtsbezogenen Begleiterkrankung (z. B. Typ-2-Diabetes, Dyslipidämie oder kontrollierte Hypertonie)

Die Behandlung mit Mysimba sollte nach 16 Wochen abgesetzt werden, wenn Patienten zu diesem Zeitpunkt ihr Ausgangsgewicht nicht um mindestens 5 % reduzieren konnten (siehe Abschnitt 5.1).

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

Nach Beginn der Behandlung sollte die Dosis wie folgt über einen Zeitraum von 4 Wochen gesteigert werden:

- Woche 1: Eine Tablette morgens
- Woche 2: Eine Tablette morgens und eine Tablette abends
- Woche 3: Zwei Tabletten morgens und eine Tablette abends
- Woche 4 und folgende: Zwei Tabletten morgens und zwei Tabletten abends

Die empfohlene Tageshöchstdosis von Mysimba beträgt zwei Tabletten zweimal täglich für eine Gesamtdosis von 32 mg Naltrexonhydrochlorid und 360 mg Bupropionhydrochlorid. Die Notwendigkeit einer Fortsetzung der Behandlung sollte nach 16 Wochen (siehe Abschnitt 4.1) und danach jährlich neu beurteilt werden. Die kardiovaskulären Risiken von Mysimba bei einer Einnahmedauer von mehr als einem Jahr sind noch nicht vollständig geklärt. Die Behandlung mit Mysimba sollte nach einem Jahr abgebrochen werden, wenn die Patienten nicht mindestens 5 % ihres ursprünglichen Körpergewichts verloren haben (siehe Abschnitt 4.1). Eine jährliche Beurteilung sollte von einem Arzt in Absprache mit dem Patienten durchgeführt werden, wenn eine Fortsetzung der Behandlung in Betracht gezogen wird, um sicherzustellen, dass sich das kardiovaskuläre Risiko nicht nachteilig verändert (siehe Abschnitt 4.4) und der Gewichtsverlust gemäß der Definition in diesem Abschnitt beibehalten wird.

#### *Vergessene Dosis*

Wenn eine Dosis vergessen wurde, sollten Patienten keine zusätzliche Dosis einnehmen, sondern die verordnete nächste Dosis zur gewohnten Zeit einnehmen.

#### *Besondere Patientengruppen*

##### *Ältere Patienten (über 65 Jahre)*

Naltrexon/Bupropion sollte bei Patienten über 65 Jahren nur mit Vorsicht angewendet werden und wird für Patienten über 75 Jahren nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.2).

##### *Patienten mit Nierenfunktionsstörung*

Naltrexon/Bupropion ist kontraindiziert bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (siehe Abschnitt 4.3). Bei Patienten mit einer mittelschweren oder schweren Nierenfunktionsstörung beträgt die empfohlene maximale Tagesdosis für Naltrexon/Bupropion zwei Tabletten (eine Tablette am Morgen und eine Tablette am Abend) (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.2). Es wird empfohlen, dass Patienten mit mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung in der ersten Behandlungswoche die Behandlung mit einer Ta-

lette am Morgen beginnen und ab Woche 2 zu einer Tablette am Morgen und einer Tablette am Abend eskalieren. Bei Patienten mit einer leichten Nierenfunktionsstörung ist keine Reduzierung der Dosis erforderlich. Bei Personen mit einem erhöhten Risiko für Nierenfunktionsstörungen und besonders bei Patienten mit Diabetes oder bei älteren Menschen sollte vor Beginn der Therapie mit Naltrexon/Bupropion die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) bestimmt werden.

#### *Patienten mit Leberfunktionsstörung*

Die Anwendung von Naltrexon/Bupropion ist kontraindiziert bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion (siehe Abschnitt 4.3). Naltrexon/Bupropion wird nicht empfohlen bei Patienten mit mäßiger Einschränkung der Leberfunktion (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Bei Patienten mit leichter Einschränkung der Leberfunktion ist die maximal empfohlene Tagesdosis für Naltrexon / Bupropion zwei Tabletten (eine Tablette am Morgen und eine Tablette am Abend) (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Es wird empfohlen, dass Patienten mit leichter Einschränkung der Leberfunktion in der ersten Behandlungswoche die Behandlung mit einer Tablette am Morgen beginnen und ab Woche 2 zu einer Tablette am Morgen und einer Tablette am Abend eskalieren. Der Grad der Einschränkung der Leberfunktion sollte mit dem Child-Pugh-Score bewertet werden.

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Naltrexon/Bupropion bei Kindern und Jugendlichen im Alter unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Daher soll Naltrexon/Bupropion bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden.

#### Art der Anwendung

Zum Einnehmen. Die Tabletten sollten als Ganzes mit Flüssigkeit geschluckt werden. Die Tabletten sollten bevorzugt mit Nahrung eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2). Die Tabletten dürfen nicht geteilt, gekaut oder zerstoßen werden.

### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Patienten mit unkontrollierter Hypertonie (siehe Abschnitt 4.4)
- Patienten, die derzeit an Krampfanfällen leiden oder jemals in der Vergangenheit an Krampfanfällen gelitten haben (siehe Abschnitt 4.4)
- Patienten mit einem bekannten Tumor des zentralen Nervensystems
- Patienten im akuten Alkohol- oder Benzodiazepinentzug
- Patienten mit bipolarer Störung in der Vorgeschichte
- Patienten, die gleichzeitig mit einem anderen Bupropion- oder Naltrexon-haltigen Arzneimittel behandelt werden
- Patienten mit einer aktuellen oder früheren Diagnose einer Bulimie oder Anorexie
- Patienten mit derzeitiger Abhängigkeit von Opioiden, einschließlich opioidhaltiger Arzneimittel, Patienten, deren Opioidabhängigkeit mit Opioidagonisten behandelt wird (z. B. Methadon, Buprenorphin) oder Patienten im akuten Opioidentzug (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)
- Patienten, die gleichzeitig Monoaminoxidase-Hemmer (MAO-Hemmer) erhalten. Zwischen dem Ende einer Behandlung mit MAO-Hemmern und dem Beginn der Behandlung mit Naltrexon/Bupropion müssen mindestens 14 Tage liegen (siehe Abschnitt 4.5).
- Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen (siehe Abschnitt 4.2 und 5.2)
- Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (siehe Abschnitt 4.2 und 5.2)

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Sicherheit und Verträglichkeit von Naltrexon/Bupropion sollte regelmäßig beurteilt werden.

Die Behandlung sollte abgebrochen werden, wenn es Bedenken zur Sicherheit oder Verträglichkeit der laufenden Behandlung, einschließlich Bedenken bezüglich erhöhten Blutdrucks gibt (siehe Abschnitt 4.8).

#### Suizid und suizidales Verhalten

Naltrexon/Bupropion enthält Bupropion. Bupropion ist in einigen Ländern für die Behandlung von Depressionen indiziert. Eine Meta-Analyse von Placebo-kontrollierten klinischen Studien zur Anwendung von Antidepressiva bei Erwachsenen mit psychiatrischen Störungen zeigte für Patienten unter 25 Jahren, die Antidepressiva einnahmen, ein erhöhtes Risiko für suizidales Verhalten im Vergleich zu Placebo.

Obwohl in Placebo-kontrollierten klinischen Studien mit Naltrexon/Bupropion zur Behandlung von Adipositas bei erwachsenen Probanden in Studien mit bis zu 56 Wochen Dauer unter Naltrexon/Bupropion keine Suizide oder Suizidversuche berichtet wurden, wurden suizidale Ereignisse (einschließlich suizidaler Gedanken) bei Patienten jeden Alters berichtet, die nach der Markteinführung mit Naltrexon/Bupropion behandelt wurden.

Die Arzneimitteltherapie sollte mit einer engmaschigen Überwachung der Patienten, vor allem von solchen mit hohem Suizidrisiko, insbesondere zu Beginn der Behandlung und nach Dosisanpassungen einhergehen. Patienten (und deren Betreuer) sind auf die Notwendigkeit einer Überwachung hinsichtlich jeder klinischen Verschlechterung, des Auftretens von suizidalem Verhalten oder Suizidgedanken und ungewöhnlicher Verhaltensänderungen hinzuweisen. Sie sollten unverzüglich medizinischen Rat einholen, wenn derartige Symptome auftreten.

### Krampfanfälle

Bupropion ist mit einem dosisabhängigen Risiko von Krampfanfällen verbunden. Die Häufigkeit des Auftretens von Krampfanfällen bei Bupropion Retardtabletten liegt bei Dosierungen bis zu 300 mg/Tag bei ca. 0,1 %. Plasmaspiegel von Bupropion und seinen Metaboliten nach Einnahme einer Einzeldosis von 180 mg Bupropion als Naltrexon/Bupropion-Tabletten sind vergleichbar mit Konzentrationen, die nach Einnahme einer Einzeldosis von 150 mg Bupropion Retardtabletten beobachtet wurden; es wurden jedoch keine Studien durchgeführt, in der die Konzentrationen von Bupropion und seinen Metaboliten nach wiederholter Einnahme von Naltrexon/Bupropion-Tabletten im Vergleich zu Bupropion Retardtabletten ermittelt wurden. Es ist nicht bekannt, ob das Risiko für Krampfanfälle unter Bupropion auf Bupropion oder einen seiner Metaboliten zurückzuführen ist; es liegen auch keine Daten vor zur Vergleichbarkeit von Plasmakonzentrationen nach wiederholter Gabe. Es besteht Unklarheit darüber, ob die wiederholte Gabe von Naltrexon/Bupropion mit einer ähnlichen Rate von Krampfanfällen einhergeht wie bei 300 mg Bupropion Retardtabletten. Die Inzidenz von Krampfanfällen bei Probanden, die in klinischen Studien Naltrexon/Bupropion erhielten, lag bei rund 0,06 % (2/3.239 Probanden) gegenüber 0,0 % (0/1.515 Probanden) unter Placebo. Die Inzidenz von Krampfanfällen, zusammen mit der Inzidenz von Krampfanfällen bei Probanden, die Naltrexon/Bupropion in einer großen kardiovaskulären Studie (*cardiovascular outcomes trial*, CVOT) erhielten, war nicht höher als die Anfallshäufigkeit unter Bupropion als Monotherapie in zugelassenen Dosierungen.

Das Risiko von Krampfanfällen ist auch abhängig von Patientenfaktoren, klinischen Situationen und gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln, die bei der Auswahl der mit Naltrexon/Bupropion behandelten Patienten berücksichtigt werden müssen. Die Behandlung mit Naltrexon/Bupropion von Patienten, die während der Behandlung einen Krampfanfall hatten, sollte beendet und nicht von neuem begonnen werden. Vorsicht ist geboten bei der Verordnung von Naltrexon/Bupropion an Patienten mit prädisponierenden Faktoren, die möglicherweise das Risiko von Krampfanfällen erhöhen können, z. B.

- Schädeltrauma in der Vorgeschichte,
- übermäßige Anwendung von Alkohol oder Abhängigkeit von Kokain oder Stimulanzien,
- bei Patienten mit Diabetes, wo eine Behandlung mit Naltrexon/Bupropion zu niedrigen Blutzuckerwerten führen kann, sollte die Dosis von Insulin und/oder oralen Antidiabetika überprüft werden, um das Risiko einer Hypoglykämie zu minimieren, die Patienten zu Krampfanfällen prädisponieren können,
- bei gleichzeitiger Einnahme mit anderen Arzneimitteln, die die Schwelle für Krampfanfälle herabsetzen können, einschließlich Antipsychotika, Antidepressiva, Malariamittel, Tramadol, Theophyllin, systemischen Steroiden, Chinolone und sedierenden Antihistaminika.

Der Konsum von Alkohol während der Behandlung mit Naltrexon/Bupropion sollte reduziert oder vermieden werden.

### Patienten, die Opioide erhalten

Patienten müssen vor der gleichzeitigen Anwendung von Opioden während der Behandlung mit Naltrexon/Bupropion gewarnt werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Naltrexon/Bupropion darf nicht bei Patienten mit derzeitiger Abhängigkeit von Opioden, einschließlich opioidhaltiger Arzneimittel, Patienten, deren Opioidabhängigkeit mit Opioidagonisten behandelt wird (z. B. Methadon, Buprenorphin) oder Patienten im akuten Opioidentzug angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Naltrexon/Bupropion muss mit Vorsicht angewendet werden, nachdem der Opioidgebrauch für mindestens 7 bis 10 Tage beendet wurde, um Entzugssymptome zu verhindern. Bei Verdacht auf Opioidgebrauch kann ein Test durchgeführt werden, um die Clearance der Opioidmedikation sicherzustellen, bevor die Behandlung mit Naltrexon/Bupropion begonnen wird. Wenn nach Beginn der Behandlung eine Opioidtherapie erforderlich ist, muss die Behandlung mit Naltrexon/Bupropion abgebrochen werden. Nach gleichzeitiger Anwendung von Naltrexon/Bupropion mit Opioden wurden schwerwiegende lebensbedrohliche Reaktionen wie Krampfanfälle und Serotoninsyndrom beobachtet. Es wurde über unzureichende intra-/postoperative Opioidanalgesie unter der Behandlung mit Naltrexon/Bupropion berichtet.

Bei Patienten, bei denen zeitweilig eine Behandlung mit Opioden erforderlich ist (z. B. aufgrund eines chirurgischen Eingriffs), sollte die Behandlung mit Naltrexon/Bupropion mindestens 3 Tage vorher abgesetzt werden und die Opioiddosis sollte die übliche Dosis nicht überschreiten. Während klinischer Studien mit Naltrexon/Bupropion war die gleichzeitige Anwendung von Opioden oder Opioidderivaten (einschließlich Analgetika oder Antitussiva) ausgeschlossen. Von den an den Naltrexon/Bupropion-Studien teilnehmenden Probanden nahmen allerdings etwa 12 % gleichzeitig Opioide oder Opioidderivate, von denen die Mehrheit die Studienbehandlung mit der Naltrexon/Bupropion-Dosis ohne unerwünschte Wirkungen fortsetzen konnte.

Die durch Naltrexon/Bupropion bewirkte Blockade der Opioidrezeptoren sollte nicht durch die Anwendung großer Dosen exogener Opioide kompensiert werden, da dies zu einer tödlichen Überdosierung oder lebensgefährlichen Opioidvergiftung (z. B. Atemstillstand, Kreislaufkollaps) führen kann.

Nach der Behandlung mit Naltrexon/Bupropion sprechen Patienten aufgrund der verminderten Toleranz möglicherweise empfindlicher auf Opioide an, so dass geringere Dosen erforderlich sein können.

### Allergische Reaktionen

Anaphylaktoide/anaphylaktische Reaktionen, charakterisiert durch Symptome wie Juckreiz, Urtikaria, Angioödem und Dyspnoe, die eine ärztliche Behandlung erforderlich machten, wurden in klinischen Studien mit Bupropion berichtet. Darüber hinaus gab es in Verbindung mit Bupropion nach der Markteinführung seltene spontane Berichte über Erythema multiforme und anaphy-

laktischen Schock. Patienten sollten die Einnahme von Naltrexon/Bupropion sofort abbrechen und einen Arzt aufsuchen, wenn während der Behandlung allergische oder anaphylaktoide/anaphylaktische Reaktionen (z. B. Hautausschlag, Juckreiz, Nesselsucht, Schmerzen in der Brust, Ödeme und Kurzatmigkeit) auftreten.

Arthralgie, Myalgie und Fieber mit Hautausschlag und weitere Symptome, die auf eine verzögerte Überempfindlichkeit hindeuten, wurden in Zusammenhang mit Bupropion berichtet. Diese Symptome können der Serumkrankheit ähneln. Patienten sollten darauf hingewiesen werden, bei Auftreten dieser Symptome ihren behandelnden Arzt zu informieren. Bei Verdacht auf Serumkrankheit ist die Behandlung mit Naltrexon/Bupropion zu beenden.

#### Schwerwiegende Hautreaktionen (Severe Cutaneous Adverse Reactions, SCARs)

Schwerwiegende Hautreaktionen (SCARs) wie das Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und die akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP), die lebensbedrohlich oder tödlich sein können, wurden im Zusammenhang mit der Behandlung mit Naltrexon/Bupropion berichtet.

Patienten sollten über die Anzeichen und Symptome aufgeklärt und engmaschig auf Hautreaktionen überwacht werden. Beim Auftreten von Anzeichen und Symptomen, die auf diese Reaktionen hindeuten, sollte Naltrexon/Bupropion sofort abgesetzt und eine alternative Behandlung in Erwägung gezogen werden (soweit zutreffend). Wenn der Patient unter der Anwendung von Naltrexon/Bupropion eine schwerwiegende Reaktion wie SJS oder AGEP entwickelt hat, darf die Behandlung bei diesem Patienten zu keinem Zeitpunkt wiederaufgenommen werden.

#### Blutdruckerhöhung

In klinischen Studien der Phase III mit Naltrexon/Bupropion wurde eine frühe, vorübergehende mittlere Erhöhung des systolischen und diastolischen Blutdrucks bis zu 1 mmHg im Vergleich zu Baseline beobachtet. In einer kardiovaskulären Studie (*cardiovascular outcomes trial*, CVOT) mit Patienten, für die ein erhöhtes Risiko für Herz-Kreislauf-Ereignisse bestand, wurde auch eine mittlere Erhöhung des systolischen und diastolischen Blutdrucks gegenüber Baseline von etwa 1 mmHg im Vergleich zu Placebo beobachtet. In der klinischen Praxis wurde mit anderen Bupropion-haltigen Arzneimitteln über Hypertonie berichtet, in einigen Fällen war diese schwer und erforderte eine akute Behandlung. Des Weiteren wurden nach der Markteinführung Fälle einer hypertensiven Krise während der anfänglichen Titrationsphase mit Naltrexon/Bupropion berichtet.

Vor Beginn der Therapie mit Naltrexon/Bupropion sollten Blutdruck und Puls gemessen und im weiteren Verlauf in regelmäßigen Abständen überprüft werden, in Einklang mit der üblichen klinischen Praxis. Wenn es bei Patienten als Folge der Therapie mit Naltrexon/Bupropion zu einem klinisch relevanten und anhaltenden Anstieg des Blutdrucks oder der Pulsfrequenz kommt, sollte die Behandlung beendet werden.

Naltrexon/Bupropion sollte bei Patienten mit kontrollierter Hypertonie mit Vorsicht angewendet werden und darf bei Patienten mit unkontrolliertem Bluthochdruck nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

#### Kardiovaskuläre Erkrankung

Es gibt keine klinischen Erfahrungen zur Sicherheit von Naltrexon/Bupropion bei Patienten mit kürzlich erlittenem Myokardinfarkt in der Anamnese, instabiler Herzerkrankung oder einer Herzinsuffizienz NYHA-Klasse III oder IV. Naltrexon/Bupropion sollte bei Patienten mit aktiver koronarer Herzkrankheit (z. B. derzeitige Angina pectoris oder mit kürzlich erlittenem Myokardinfarkt in der Anamnese) oder zerebrovaskulärer Erkrankung nur mit Vorsicht angewendet werden.

#### Brugada-Syndrom

Bupropion kann das Brugada-Syndrom, eine seltene Erbkrankheit des kardialen Natriumkanals mit charakteristischen EKG-Änderungen (Rechtsschenkelblock und ST-Streckenhebung in der rechten Brustwandableitung), demaskieren, welches zum Herzstillstand und plötzlichen Tod führen kann. Bei Patienten mit dem Brugada-Syndrom oder einer familiären Vorgeschichte mit Herzstillstand oder plötzlichem Tod ist Vorsicht geboten.

#### Hepatotoxizität

In abgeschlossenen klinischen Studien zu Naltrexon/Bupropion, bei denen die Tagesdosen von Naltrexonhydrochlorid zwischen 16 mg bis 48 mg lagen, wurde von Medikamenten-induzierter Leberschädigung (drug-induced liver injury, DILI) berichtet. Außerdem gab es Fälle von Leberenzym erhöhungen in Berichten nach der Markteinführung. Patienten mit einer vermuteten DILI sollten die Einnahme von Naltrexon/Bupropion beenden.

#### Ältere Patienten

Da klinische Studien zu Naltrexon/Bupropion keine ausreichende Anzahl von Probanden im Alter ab 65 Jahren einschlossen, konnte nicht bestimmt werden, ob sie anders ansprechen als jüngere Probanden. Ältere Patienten reagieren möglicherweise empfindlicher auf die ZNS-Nebenwirkungen

von Naltrexon/Bupropion. Naltrexon und Bupropion werden bekanntermaßen hauptsächlich durch die Niere ausgeschieden; das Nebenwirkungsrisiko von Naltrexon/Bupropion kann bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion daher erhöht sein. Eine eingeschränkte Nierenfunktion findet man bei älteren Personen häufiger; daher sollte Naltrexon/Bupropion bei Patienten über 65 Jahren nur mit Vorsicht angewendet werden und wird für Patienten über 75 Jahren nicht empfohlen.

#### Eingeschränkte Nierenfunktion

Naltrexon/Bupropion wurde bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht umfassend untersucht. Naltrexon/Bupropion ist bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz kontraindiziert. Bei Patienten mit einer mittelschweren oder schweren Ein-

schränkung der Nierenfunktion sollte die empfohlene maximale Tagesdosis für Naltrexon/Bupropion verringert werden, da die Konzentration des Medikaments bei diesen Patienten höher sein kann, was vermehrt Nebenwirkungen verursachen kann (siehe Abschnitte 4.2, 4.8 und 5.2). Für Patienten mit erhöhtem Risiko für eingeschränkte Nierenfunktion, insbesondere solche mit Diabetes oder ältere Personen, sollte vor Beginn der Therapie mit Naltrexon/Bupropion die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) überprüft werden.

#### Eingeschränkte Leberfunktion

Naltrexon/Bupropion wurde bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nicht umfassend untersucht. Naltrexon/Bupropion ist kontraindiziert bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen und wird nicht empfohlen bei Patienten mit mäßiger Einschränkung der Leberfunktion (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 5.2).

Bei Patienten mit mäßiger Einschränkung der Leberfunktion sollte die maximal empfohlene Tagesdosis für Naltrexon / Bupropion reduziert werden, da diese Patienten möglicherweise höhere Medikamentenkonzentrationen aufweisen, was zu einer Zunahme der Nebenwirkungen führen kann. (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

#### Serotoninsyndrom

Nach der Markteinführung wurden Fälle von Serotoninsyndrom, einer potenziell lebensbedrohlichen Erkrankung, bei gleichzeitiger Einnahme von Naltrexon/Bupropion mit einem serotonergen Präparat, wie etwa selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRIs), Serotonin-Noradrenalin- Wiederaufnahmehemmern (SNRIs) und Opioiden (z. B. Tramadol, Methadon) berichtet (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8). Wenn eine gleichzeitige Behandlung mit anderen serotonergen Präparaten klinisch angezeigt ist, wird eine sorgfältige Beobachtung des Patienten, insbesondere bei Einleitung der Behandlung und Dosissteigerungen, angeraten.

Das Serotoninsyndrom geht unter anderem einher mit Veränderungen des mentalen Status (z. B. Agitation, Halluzinationen, Koma), autonomer Instabilität (z. B. Tachykardie, labiler Blutdruck, Hyperthermie), neuromuskulären Abnormitäten (z. B. Hyperreflexie, Unkoordiniertheit, Rigidität) und/oder gastrointestinalen Symptomen (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Durchfall). Bei Verdacht auf ein Serotoninsyndrom sollte ein Abbruch der Behandlung erwogen werden.

#### Neuropsychiatrische Symptome und Aktivierung einer Manie

Aktivierung einer Manie und Hypomanie wurde bei Patienten mit affektiven Störungen berichtet, die andere ähnliche Arzneimittel zur Behandlung einer Major Depression erhielten. In den klinischen Studien zur Bewertung von Naltrexon/Bupropion bei übergewichtigen Probanden (unter Ausschluss von Probanden, die Antidepressiva erhielten), wurde keine Aktivierung einer Manie oder Hypomanie berichtet. Naltrexon/Bupropion sollte bei Patienten mit einer Vorgeschichte von Manie/Hypomanie nur mit Vorsicht angewendet werden.

Panikattacken wurden, insbesondere bei Patienten mit psychiatrischen Störungen in der Vorgeschichte, unter Naltrexon/Bupropion berichtet. Die meisten Fälle traten während der anfänglichen Titrationsphase und nach Dosisanpassungen auf. Naltrexon/Bupropion sollte bei Patienten mit psychiatrischen Störungen in der Vorgeschichte mit Vorsicht angewendet werden.

Daten aus tierexperimentellen Studien deuten auf ein Missbrauchspotential von Bupropion hin. Studien zum Missbrauchspotenzial beim Menschen und umfangreiche klinische Erfahrung zeigen jedoch, dass Bupropion ein geringes Missbrauchspotenzial hat.

#### Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Die Anwendung von Naltrexon/Bupropion wurde mit Somnolenz und Episoden von Bewusstseinsverlust, in einigen Fällen verursacht durch Krampfanfälle, assoziiert. Während der Behandlung mit Naltrexon/Bupropion und insbesondere zu Beginn der Behandlung oder während der Titrationsphase ist den Patienten anzuraten, beim Führen von Fahrzeugen oder dem Bedienen von Maschinen Vorsicht walten zu lassen. Patienten, bei denen es zu Schwindel, Somnolenz, Bewusstseinsverlust oder Krampfanfällen kommt, ist anzuraten, das Führen von Fahrzeugen oder das Bedienen von Maschinen so lange zu vermeiden, bis diese unerwünschten Wirkungen abgeklungen sind. Alternativ könnte auch eine Beendigung der Behandlung in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitte 4.7 und 4.8).

#### Lactose

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, totalem Lactase-Mangel oder Glucose- Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

#### Schulungsmaterial

Alle Ärzte, die beabsichtigen, Mysimba zu verschreiben, müssen sicherstellen, dass sie das Schulungsmaterial für Ärzte erhalten haben und damit vertraut sind. Ärzte müssen den Nutzen und Risiken einer Behandlung mit Mysimba mit dem Patienten besprechen und erläutern, wie in der Fachinformation und der Checkliste zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken für Ärzte vorgesehen.

Patienten sollten darauf hingewiesen werden, die Patientenkarte, die jeder Packung von Mysimba beiliegt, immer bei sich zu tragen.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

#### Monoaminoxidase-Hemmer (MAO-Hemmer)

Da Monoaminoxidase A- und B-Hemmer auch die catecholaminergen Stoffwechselwege verstärken, jedoch über einen anderen Mechanismus als Bupropion, dürfen Naltrexon/Bupropion und MAO- Hemmer nicht gleichzeitig angewendet werden.

### Opioide

Naltrexon/Bupropion ist kontraindiziert bei Patienten mit derzeitiger Abhängigkeit von Opioiden, einschließlich opioidhaltiger Arzneimittel, Patienten, deren Opioidabhängigkeit mit Opioidagonisten behandelt wird, (z. B. Methadon, Buprenorphin) oder Patienten im akuten Opioidentzug (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Durch die antagonistische Wirkung von Naltrexon auf den Opioidrezeptor kann sich bei Patienten, die mit Naltrexon/Bupropion behandelt werden, die Wirkung von Opioid-haltigen Arzneimitteln wie Husten- und Erkältungsmitteln, Antidiarrhoika und Opioidanalgetika nicht voll entfalten.

### Arzneimittel, die durch Cytochrom P450 (CYP) Enzyme metabolisiert werden

Bupropion wird zu seinem aktiven Hauptmetaboliten Hydroxybupropion, vor allem über das Cytochrom-P450 2B6 (CYP 2B6), metabolisiert. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Arzneimitteln, die CYP2B6 induzieren oder hemmen, besteht daher ein Potenzial für Wechselwirkungen. Bupropion und sein Hauptmetabolit Hydroxybupropion werden zwar nicht von dem Isoenzym CYP2D6 metabolisiert, doch hemmen sie den durch CYP2D6 vermittelten Metabolismus und es besteht so das Potenzial einer Wirkung auf Arzneimittel, die durch CYP2D6 metabolisiert werden.

### CYP2D6-Substrate

In einer klinischen Studie wurde Naltrexon/Bupropion (32 mg Naltrexonhydrochlorid / 360 mg Bupropionhydrochlorid täglich) zusammen mit einer 50-mg-Dosis Metoprolol (ein CYP2D6- Substrat) angewendet. Naltrexon/Bupropion erhöht C<sub>max</sub> und AUC von Metoprolol um etwa das 4- Fache bzw. 2-Fache im Vergleich zu Metoprolol allein. Ähnliche klinische Arzneimittel- Wechselwirkungen, die zu einer Erhöhung der pharmakokinetischen Exposition des CYP2D6- Substrats führen, sind auch bei Bupropion als Monotherapie zusammen mit Desipramin und Venlafaxin beobachtet worden.

Die gleichzeitige Anwendung von Bupropion mit Arzneimitteln, die durch CYP2D6-Isoenzym metabolisiert werden, einschließlich bestimmter Antidepressiva (SSRI und eine Reihe trizyklischer Antidepressiva, z. B. Desipramin, Imipramin, Paroxetin), Antipsychotika (z. B. Haloperidol, Risperidon und Thioridazin), Beta-Blocker (z. B. Metoprolol) und Antiarrhythmika der Klasse Ic (z. B. Propafenon und Flecainid) sollte mit Vorsicht erfolgen und sollte am unteren Ende des Dosisbereichs des entsprechenden Arzneimittels eingeleitet werden. Citalopram wird zwar nicht primär von CYP2D6 metabolisiert, doch führte Bupropion in einer Studie zu einer Steigerung des C<sub>max</sub>-Wertes von Citalopram um 30 % und des AUC-Wertes um 40 %.

Nach der Markteinführung wurden Fälle von Serotoninsyndrom, einer potenziell lebensbedrohlichen Erkrankung, bei gleichzeitiger Einnahme von Naltrexon/Bupropion mit einem serotonergen Präparat, wie etwa selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRIs), Serotonin-Noradrenalin- Wiederaufnahmehemmern (SNRIs) und Opioiden (z. B. Tramadol, Methadon), berichtet (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Arzneimittel, die eine metabolische Aktivierung durch das CYP2D6 benötigen, um wirksam zu sein (z. B. Tamoxifen), können bei gleichzeitiger Anwendung von CYP2D6-Hemmern wie Bupropion eine reduzierte Wirksamkeit haben. Wenn Naltrexon/Bupropion dem Behandlungsschema eines Patienten hinzugefügt wird, der bereits ein Arzneimittel erhält, das durch CYP2D6 metabolisiert wird, sollte eine Dosisreduzierung des ursprünglichen Arzneimittels in Erwägung gezogen werden, insbesondere bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln mit geringer therapeutischer Breite. Wenn möglich, sollte für Arzneimittel mit geringer therapeutischer Breite, wie trizyklische Antidepressiva, die Anwendung des therapeutischen Drug-Monitorings in Erwägung gezogen werden.

### Induktoren, Inhibitoren und Substrate von CYP2B6

Bupropion wird zu seinem aktiven Hauptmetaboliten Hydroxybupropion, vor allem über das Isoenzym CYP2B6, metabolisiert. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Arzneimitteln, die das Isoenzym CYP2B6 induzieren oder die Substrate des Isoenzym CYP2B6 sind, besteht ein Potenzial für Arzneimittel-Wechselwirkungen.

Da Bupropion größtenteils metabolisiert wird, ist bei gleichzeitiger Anwendung von Naltrexon/Bupropion und Arzneimitteln, die bekanntermaßen CYP2B6 induzieren (z. B. Carbamazepin, Phenytoin, Ritonavir, Efavirenz), besondere Vorsicht angezeigt, da diese Arzneimittel die klinische Wirksamkeit von Naltrexon/Bupropion beeinflussen können. Im Rahmen einer Reihe von Studien mit gesunden Freiwilligen führten Ritonavir (100 mg zweimal täglich oder 600 mg zweimal täglich) oder Ritonavir 100 mg plus Lopinavir 400 mg zweimal täglich zu einer dosisabhängigen Verminderung der Exposition gegenüber Bupropion und dessen Hauptmetaboliten um 20 bis 80 %. Ebenso führte Efavirenz (600 mg einmal täglich über zwei Wochen) bei gesunden Freiwilligen zu einer Verminderung der Exposition gegenüber Bupropion um etwa 55 %.

Gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die den Metabolismus von Bupropion über das CYP2B6 Isoenzym hemmen können (z. B. CYP2B6 Substrate: Cyclophosphamid, Ifosfamid, und CYP2B6-Inhibitoren: Orphenadrin, Ticlopidin, Clopidogrel) können zu erhöhten Bupropionplasmaspiegeln und niedrigeren Spiegeln des aktiven Metaboliten Hydroxybupropion führen. Die klinischen Folgen der Hemmung des Bupropion-Metabolismus über das CYP2B6 Isoenzym und die daraus folgenden Änderungen im Verhältnis Bupropion zu Hydroxybupropion sind derzeit nicht bekannt, können aber potenziell zu einer reduzierten Wirksamkeit von Naltrexon/Bupropion führen.

### OCT2-Substrate

Bupropion und seine Metaboliten hemmen kompetitiv den OCT2 in der basolateralen Membran des Nierenröhrchens, das für die Kreatinin-Sekretion verantwortlich ist, ähnlich dem OCT2-Substrat Cimetidin. Geringe Kreatininerhöhungen, die nach Langzeitanwendung von Naltrexon/Bupropion beobachtet wurden, sind daher eher auf die Hemmung von OCT2 zurückzuführen und kein Hinweis auf eine Veränderung der Kreatinin-Clearance. Die Anwendung von Naltrexon/Bupropion mit anderen OCT2-Substraten (z. B. Metformin) in klinischen Studien zeigt keine Notwendigkeit für eine Dosisanpassung oder andere Vorsichtsmaßnahmen.

#### Andere Wechselwirkungen

Obwohl klinische Daten eine pharmakokinetische Wechselwirkung von Bupropion und Alkohol nicht erkennen lassen, gab es seltene Berichte über neuropsychiatrische Nebenwirkungen oder eine verminderte Alkoholtoleranz bei Patienten, die während der Behandlung mit Bupropion Alkohol zu sich nahmen. Wechselwirkungen zwischen Naltrexon und Alkohol sind nicht bekannt. Der Konsum von Alkohol sollte während der Behandlung mit Naltrexon/Bupropion reduziert oder vermieden werden.

Vorsicht ist geboten bei der Verordnung von Naltrexon/Bupropion an Patienten mit prädisponierenden Faktoren, die möglicherweise das Risiko von Krampfanfällen erhöhen können, z. B.:

- da bei Patienten mit Diabetes eine Behandlung mit Naltrexon/Bupropion zu niedrigen Blutzuckerwerten führen kann, sollte die Dosis von Insulin und/oder oralen Antidiabetika überprüft werden, um das Risiko einer Hypoglykämie zu minimieren, die Patienten zu Krampfanfällen prädisponieren könnte,
- bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen Arzneimitteln, die die Schwelle für Krampfanfälle herabsetzen können, einschließlich Antipsychotika, Antidepressiva, Malariamitteln, Tramadol, Theophyllin, systemischen Steroiden, Chinolonen und sedierenden Antihistaminika.

Naltrexon/Bupropion ist bei Patienten, die gleichzeitig mit MAO-Hemmern, Bupropion oder Naltrexon behandelt werden, Patienten, die einen akuten Alkohol-, Opioid- oder Benzodiazepin-Entzug durchmachen bzw. bei Patienten, die derzeit von Opioiden abhängig sind, kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Die Anwendung von Naltrexon/Bupropion bei Patienten, die gleichzeitig Levodopa oder Amantadin erhalten, muss mit Vorsicht erfolgen. Begrenzte klinische Daten lassen auf eine höhere Inzidenz von unerwünschten Wirkungen schließen (z. B. Übelkeit, Erbrechen und neuropsychiatrische Nebenwirkungen – siehe Abschnitt 4.8) bei Patienten, die Bupropion gleichzeitig mit Levodopa oder Amantadin erhalten.

Die Anwendung von Naltrexon/Bupropion mit Inhibitoren oder Induktoren von UGT (1A2 und 2B7) sollte mit Vorsicht erfolgen, da diese die Exposition von Naltrexon verändern können.

Die gleichzeitige Gabe von Naltrexon/Bupropion und Digoxin kann den Digoxinplasmaspiegel verringern. Bei Patienten, die gleichzeitig mit Naltrexon/Bupropion und Digoxin behandelt werden, ist der Digoxinplasmaspiegel zu überwachen. Kliniker werden darauf hingewiesen, dass sich der Digoxinspiegel beim Absetzen von Naltrexon/Bupropion erhöhen kann und die Patienten auf eine mögliche Digoxintoxizität überwacht werden sollten.

Die gleichzeitige Anwendung von Naltrexon/Bupropion zusammen mit Alphablockern oder Clonidin wurde nicht untersucht.

Da Bupropion größtenteils metabolisiert wird, ist bei gleichzeitiger Anwendung von Naltrexon/Bupropion und Arzneimitteln, die bekanntermaßen die Metabolisierung hemmen (z. B. Valproat), besondere Vorsicht angezeigt, da diese Arzneimittel die klinische Wirksamkeit von Naltrexon/Bupropion beeinflussen können.

Naltrexon/Bupropion sollte bevorzugt mit Nahrung eingenommen werden, da bekannt ist, dass die Plasmakonzentrationen von Naltrexon und Bupropion sich bei gleichzeitiger Einnahme mit Nahrung erhöhen. Die Daten aus klinischen Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit basieren auf der Einnahme zusammen mit Nahrung.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Schwangerschaft

Es liegen keine oder nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Naltrexon/Bupropion bei Schwangeren vor. Die Kombination wurde nicht in Studien zur Reproduktionstoxizität geprüft.

Studien mit Naltrexon an Ratten haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Tierexperimentelle Studien mit Bupropion ergaben keine eindeutigen Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Reproduktion. Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Naltrexon/Bupropion sollte während der Schwangerschaft oder von Frauen, die aktuell versuchen schwanger zu werden, nicht angewendet werden.

##### Stillzeit

Naltrexon und Bupropion und deren Metaboliten werden in die Muttermilch ausgeschieden.

Da nur begrenzte Informationen über die systemische Exposition von gestillten Neugeborenen/Säuglingen gegenüber Naltrexon und Bupropion vorliegen, kann ein Risiko für Neugeborene/Säuglinge nicht ausgeschlossen werden. Naltrexon/Bupropion sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden.

##### Fertilität

Zu den Auswirkungen der kombinierten Anwendung von Naltrexon und Bupropion auf die Fertilität beim Menschen liegen keine Daten vor. Studien zur Reproduktionstoxizität mit Bupropion ergaben keine Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Fertilität. Naltrexon oral verabreicht an Ratten erzeugte bei weiblichen Ratten eine signifikante Zunahme von Pseudoschwangerschaften und eine Abnahme der Trächtigkeitsrate, bei Naltrexon-Dosen, die etwa 30-mal höher waren als die Naltrexon/Bupropion-Dosis. Die Relevanz dieser Beobachtungen für die menschliche Fertilität ist nicht bekannt.

#### 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Naltrexon/Bupropion hat einen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Beim Führen von Fahrzeugen und Bedienen von Maschinen sollte beachtet werden, dass während der Behandlung Schwindel, Somnolenz, Bewusstseinsverlust und Krampfanfälle auftreten können.

Patienten sollten im Hinblick auf das Führen von Fahrzeugen oder das Bedienen von gefährlichen Maschinen für den Fall, dass Naltrexon/Bupropion einen Einfluss auf die Fähigkeit für das Betreiben solcher Aktivitäten haben kann, zur Vorsicht geraten werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

#### 4.8 Nebenwirkungen

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In klinischen Studien beendeten 23,8 % der mit Naltrexon/Bupropion behandelten Probanden und 11,9 % der Probanden, die Placebo erhielten, die Behandlung aufgrund einer Nebenwirkung. Die häufigsten Nebenwirkungen von Naltrexon/Bupropion sind Übelkeit (sehr häufig), Verstopfung (sehr häufig), Erbrechen (sehr häufig), Schwindel (häufig) und Mundtrockenheit (häufig). Die häufigsten Nebenwirkungen, die zu einem Abbruch mit Naltrexon/Bupropion führten, waren Übelkeit (sehr häufig), Kopfschmerzen (sehr häufig), Schwindel (häufig) und Erbrechen (sehr häufig).

##### Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Das nachstehend in Tabelle 1 zusammengefasste Sicherheitsprofil von Naltrexon/Bupropion (NB) basiert auf klinischen Studien mit einer Fixdosiskombination (Nebenwirkungen mit einer Inzidenz von mindestens 0,1 %, und doppelt so hoch wie Placebo) und/oder auf Daten aus der Überwachung nach der Markteinführung. Die Liste der Begriffe in Tabelle 2 bietet auch Informationen über die Nebenwirkungen der Einzelkomponenten Naltrexon (N) und Bupropion (B) aus ihren jeweiligen genehmigten Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels für verschiedene Indikationen.

Die Häufigkeit der nachfolgend aufgeführten Nebenwirkungen wird unter Zugrundelegung folgender Kriterien definiert: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

**Tabelle 1. Nebenwirkungen bei Probanden, die Naltrexon/Bupropion als Festsdosis-Kombination erhalten haben**

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Selten	Verminderter Hämatokritwert niedrige Lymphozytenwerte
	Nicht bekannt	Lymphadenopathie
Erkrankungen des Immunsystems**	Gelegentlich	Überempfindlichkeit Nesselsucht
	Selten	Angioödem
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Selten	Dehydratation
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Angst Schlaflosigkeit
	Gelegentlich	Ungewöhnliche Träume Agitiertheit Stimmungsschwankungen Nervosität Anspannung Dissoziation (sich „weggetreten“ fühlen)
	Selten	Halluzinationen
	Nicht bekannt	Panikattacken
	Nicht bekannt	Affektive Störungen Aggression Verwirrheitszustände Wahnvorstellungen Depression Desorientierung Aufmerksamkeitsstörungen Feindseligkeit Libidoverlust Alpträume Paranoia Psychose suizidale Gedanken* Suizidversuch suizidales Verhalten
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen
	Häufig	Schwindel Tremor Dysgeusie Lethargie Somnolenz
	Gelegentlich	Intentionstremor Gleichgewichtsstörungen Amnesie
	Selten	Bewusstseinsverlust Parästhesie Präsynkope Krampfanfälle** Synkope
	Nicht bekannt	Dystonie Gedächtnisstörung Parkinsonismus Unruhe Serotoninsyndrom****
Augenerkrankungen	Nicht bekannt	Reizung der Augen Augenschmerzen oder Asthenopie Schwellung der Augen verstärkte Tränensekretion Photophobie verschwommenes Sehen

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Häufig	Tinnitus Vertigo
	Gelegentlich	Reisekrankheit
	Nicht bekannt	Ohrenbeschwerden Ohrenschmerzen
Herzerkrankungen	Häufig	Palpitationen beschleunigter Herzschlag
	Gelegentlich	Tachykardie
Gefäßerkrankungen	Häufig	Hitzewallungen Hypertonie***** erhöhter Blutdruck
	Nicht bekannt	Blutdruckschwankungen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Nicht bekannt	Husten Dysphonie Dyspnoe verstopfte Nase nasale Beschwerden oropharyngeale Schmerzen Rinorrhoe Sinusstörungen Niesen Gähnen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Übelkeit Obstipation Erbrechen
	Häufig	Mundtrockenheit Oberbauchschmerzen Bauchschmerzen
	Gelegentlich	Bauchbeschwerden Dyspepsie Eruktion
	Selten	Hämatochezie Hernie Schwellung der Lippen Unterbauchschmerzen Zahnkaries Zahnschmerzen
	Nicht bekannt	Diarrhoe Blähungen Hämorrhoiden Ulkus
Leber- und Gallenerkrankungen	Gelegentlich	Cholezystitis erhöhte ALT erhöhte AST erhöhte Leberenzyme
	Selten	Medikamenten-induzierte Leberschädigung
	Nicht bekannt	Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Hyperhidrose Pruritus Alopezie Hautausschlag
	Nicht bekannt	Akne Erythema multiforme und Stevens- Johnson-Syndrom Kutaner Lupus erythematodes Verschlimmerung des systemischen Lupus erythematodes Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Selten	Kieferschmerzen
	Nicht bekannt	Arthralgie Leistenschmerzen Myalgie Rhabdomyolyse
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Gelegentlich	Erhöhte Kreatininwerte im Blut
	Selten	Harndrang
	Nicht bekannt	Dysurie Pollakisurie Änderungen in der Miktionsfrequenz und/oder Harnretention
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Gelegentlich	Erektile Dysfunktion
	Selten	Unregelmäßige Menstruation vaginale Blutungen vulvovaginale Trockenheit
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Ermüdung Gefühl der Zerrahrenheit Reizbarkeit
	Gelegentlich	Asthenie Krankheitsgefühl Hitzegefühl Appetitzunahme Durst
	Selten	Brustschmerzen Periphere Kälte Pyrexie
	Nicht bekannt	Schüttelfrost vermehrte Energie

\* Während der NB-Therapie wurden Fälle von suizidalen Gedanken und suizidalem Verhalten berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

\*\* Die Häufigkeit von Krampfanfällen liegt bei ca. 0,1 % (1/1.000). Der häufigste Krampfanfallstyp ist der generalisierte tonisch-klonische Krampfanfall, ein Krampfanfallstyp, der in einigen Fällen zu postiktaler Verwirrtheit oder Gedächtnisstörungen führen kann (siehe Abschnitt 4.4).

\*\*\* Zahnschmerzen und Zahnkaries erfüllen zwar nicht die Kriterien für die Aufnahme in diese Tabelle, wurden aber trotzdem in die Liste aufgenommen, da in der Untergruppe von Patienten mit Mundtrockenheit in der bei mit NB behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo eine höhere Inzidenz von Zahnschmerzen und Karies beobachtet wurde.

\*\*\*\* Das Serotoninsyndrom kann infolge einer Wechselwirkung zwischen Bupropion und einem serotonergen Arzneimittel (z. B. selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRIs) oder Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRIs) und Opioiden auftreten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)).

\*\*\*\*\* Fälle einer hypertensiven Krise wurden nach der Markteinführung in der anfänglichen Titrationsphase berichtet.

Da es sich bei NB um eine feste Kombination aus zwei Wirkstoffen handelt, können neben den in Tabelle 1 aufgeführten Begriffen potenziell zusätzliche Nebenwirkungen auftreten, die mit einem der Wirkstoffe beobachtet werden. Die zusätzlichen unerwünschten Wirkungen, die bei der Verwendung bei Nicht-Adipositas-Indikationen mit einer der beiden Einzelkomponenten (Bupropion oder Naltrexon) auftreten, sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

**Tabelle 2. Nebenwirkungen der Einzelkomponenten Naltrexon und Bupropion, die in den jeweiligen genehmigten Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels identifiziert wurden.**

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Gelegentlich	Oraler Herpes (N), Tinea Pedis (N)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Gelegentlich	Idiopathische thrombozytopenische Purpura (N)
Erkrankungen des Immunsystems	Sehr selten	Schwerwiegendere Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Angioödem, Dyspnoe/Bronchospasmen und anaphylaktischer Schock. Es wurde über Arthralgie, Myalgie und Fieber in Verbindung mit Hautausschlag und anderen Symptomen berichtet. Dies deutet auf eine verzögerte Hypersensitivität hin. Diese Symptome können der Serumkrankheit ähneln. (B)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	verminderter Appetit (N)
	Gelegentlich	Anorexie (B) Schwankungen des Blutzuckerwertes (B)
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Konzentrationsstörungen (B)
	Gelegentlich	Wahnvorstellungen (B) Depersonalisation (B) Libidostörung (N) paranoide Gedanken (B)
Erkrankungen des Nervensystems	Gelegentlich	Ataxie (B) mangelnde Koordination (B)
Augenerkrankungen	Gelegentlich	Verschwommenes Sehen (B)
Herzkrankungen	Häufig	Veränderungen im Elektrokardiogramm (N)
Gefäßkrankungen	Gelegentlich	Orthostatische Hypotonie (B) Vasodilatation (B)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gelegentlich	Vermehrtes Sputum (N)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Geschmackstörungen (B)
Leber- und Gallenerkrankungen	Gelegentlich	Erhöhtes Bilirubin im Blut (N) Ikterus (B)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich	Verschlimmerung der Psoriasis (B) Seborrhö (N)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Gelegentlich	Muskelzucken (B)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Häufig	Verzögerte Ejakulation (N)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Gelegentlich	Gewichtszunahme (N)

*Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen*

*Krampfanfälle*

Die Häufigkeit von Krampfanfällen bei Naltrexon/Bupropion im Laufe des klinischen Programms lag bei 0,06 % (2/3.239 Probanden). In der Gruppe von Probanden, die mit Naltrexon/Bupropion behandelt wurden, traten zwei Fälle von Krampfanfällen auf, die beide als schwerwiegend eingestuft wurden und zur Beendigung der Behandlung führten (siehe Abschnitt 4.4). In der Placebo-Gruppe kam es zu keinen Krampfanfällen.

#### *Gastrointestinale Nebenwirkungen*

Die überwiegende Mehrheit der Probanden, die mit Naltrexon/Bupropion behandelt wurden und unter Übelkeit litten, berichtete über diese Nebenwirkung innerhalb von 4 Wochen nach Beginn der Behandlung. Die Nebenwirkungen waren in der Regel selbstlimitierend; die meisten Nebenwirkungen klangen innerhalb von 4 Wochen ab und fast alle waren in Woche 24 verschwunden. Die meisten Fälle von Obstipation bei Probanden, die mit Naltrexon/Bupropion behandelt wurden, traten ebenfalls während der Eskalationsphase auf. Die Zeit bis zum Abklingen der Obstipation war ähnlich zwischen mit Naltrexon/Bupropion behandelten Probanden und denjenigen, die mit Placebo behandelt wurden. Etwa die Hälfte der Probanden, die mit Naltrexon/Bupropion behandelt wurden und unter Erbrechen litten, berichtete während der Dosis-Eskalationsphase über diese Nebenwirkung. Das Erbrechen klang in der Regel rasch ab (innerhalb einer Woche) und fast alle Ereignisse waren innerhalb von 4 Wochen abgeklungen. Die Inzidenz dieser häufigen gastrointestinalen Nebenwirkungen unter Naltrexon/Bupropion im Vergleich zu Placebo betrug: Übelkeit (31,8 % vs. 6,7 %), Obstipation (18,1 % vs. 7,2 %) und Erbrechen (9,9 % vs. 2,9 %). Die Häufigkeit von schwerer Übelkeit, schwerer Obstipation und schwerem Erbrechen war gering, aber sie war bei Probanden, die mit Naltrexon/Bupropion behandelt wurden, höher im Vergleich zu denjenigen, die mit Placebo behandelt wurden (schwere Übelkeit: Naltrexon/Bupropion (1,9 %), Placebo (<0,1 %); schwere Obstipation: Naltrexon/Bupropion (0,6 %), Placebo (0,1 %); schweres Erbrechen: Naltrexon/Bupropion (0,7 %), Placebo (0,3 %)). Keiner der Fälle von Übelkeit, Obstipation oder Erbrechen wurde als schwerwiegend eingestuft.

#### *Andere häufigen Nebenwirkungen*

Die Mehrheit der Probanden, die mit Naltrexon/Bupropion behandelt wurden, berichtete Schwindel, Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit oder Mundtrockenheit, und zwar erstmals während der Dosis-Eskalationsphase. Mundtrockenheit steht möglicherweise in Zusammenhang mit Zahnschmerzen und Karies; in der Untergruppe von Patienten mit Mundtrockenheit wurde eine höhere Inzidenz von Zahnschmerzen und Karies bei Probanden, die mit Naltrexon/Bupropion behandelt wurden, beobachtet als bei Probanden, die mit Placebo behandelt wurden. Die Häufigkeit von starken Kopfschmerzen, starkem Schwindel und starker Schlaflosigkeit war gering, aber sie war höher bei Probanden, die mit Naltrexon/Bupropion behandelt wurden, als bei Probanden, die mit Placebo behandelt wurden: (starke Kopfschmerzen: Naltrexon/Bupropion (1,1 %), Placebo (0,3 %); starker Schwindel: Naltrexon/Bupropion (0,6 %), Placebo (0,2 %); starke Schlaflosigkeit: Naltrexon/Bupropion (0,4 %), Placebo (<0,1 %)). Keiner der Fälle von Schwindel, Mundtrockenheit, Kopfschmerzen oder Schlaflosigkeit der mit Naltrexon/Bupropion behandelten Probanden wurde als schwerwiegend eingestuft.

#### *Ältere Patienten*

Ältere Patienten reagieren möglicherweise empfindlicher auf Nebenwirkungen von Naltrexon/Bupropion im Zusammenhang mit dem zentralen Nervensystem (primär Schwindel und Tremor). Es gibt eine erhöhte Inzidenz von Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts in den höheren Altersgruppen. Häufige Ereignisse, die bei älteren Patienten zu einem Studienabbruch führten, waren Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, Obstipation.

#### *Diabetes mellitus Typ 2*

Patienten mit Typ-2-Diabetes, die mit Naltrexon/Bupropion behandelt wurden, zeigten eine höhere Inzidenz von gastrointestinalen Nebenwirkungen, vor allem Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö, als Personen ohne Diabetes. Patienten mit Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts sind möglicherweise anfälliger für diese Ereignisse aufgrund ihrer Begleitmedikation (z. B. Metformin) oder haben möglicherweise häufiger gastrointestinale Grunderkrankungen (z. B. Gastroparese), die das Auftreten von gastrointestinalen Symptomen begünstigen.

#### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung hatten eine höhere Inzidenz an gastrointestinalen Nebenwirkungen und solchen, die in Zusammenhang mit dem zentralen Nervensystem stehen. Diese Patienten hatten in der Regel bei einer Tagesgesamtdosis von 32 mg Naltrexonhydrochlorid/360 mg Bupropionhydrochlorid eine geringere Verträglichkeit von Naltrexon/Bupropion, was vermutlich auf die höheren Plasmakonzentrationen der aktiven Metaboliten zurückzuführen ist. Die Ereignistypen im Zusammenhang mit Verträglichkeit waren ähnlich den Ereignissen, die bei Patienten mit normaler Nierenfunktion beobachtet wurden (siehe Abschnitte 4.2, 4.4, und 5.2).

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de>, anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

#### Erfahrung zur Überdosierung beim Menschen

Es gibt keine klinischen Erfahrungen mit einer Überdosis bei der kombinierten Anwendung von Bupropion und Naltrexon. Die maximale Tagesdosis bei der kombinierten Anwendung von Bupropion und Naltrexon in klinischen Studien bestand aus 50 mg Naltrexonhydrochlorid und 400 mg Bupropionhydrochlorid. Die schwerwiegendsten klinischen Auswirkungen einer Überdosierung als Folge einer kombinierten Anwendung von Bupropion und Naltrexon stehen wahrscheinlich in Zusammenhang mit Bupropion.

### *Bupropion*

Es wurde über akute Überdosierungen, die die therapeutische Höchstdosis von Bupropion um das 10-Fache (entspricht etwa mehr als dem 8-Fachen der empfohlenen Tagesdosis von Naltrexon/Bupropion) überschritten, berichtet. Krampfanfälle wurden in etwa einem Drittel dieser Fälle von Überdosierung berichtet. Andere berichtete, schwerwiegende Reaktionen bei Überdosierungen von Bupropion als Monotherapie umfassten Halluzinationen, Bewusstseinsverlust, Sinus-Tachykardie und EKG-Veränderungen wie Überleitungsstörungen (einschließlich QRS-Verlängerung) oder Arrhythmien.

Fieber, Muskelrigidität, Rhabdomyolyse, Hypotonie, Stupor, Koma und Atemstillstand wurden berichtet, vor allem, wenn Bupropion Teil einer Überdosierung mit mehreren Arzneimitteln war.

Obwohl die meisten Probanden sich ohne Folgeerscheinungen erholten, wurden Todesfälle in Verbindung mit der Einnahme von Bupropion alleine in hoher Überdosierung berichtet bei Probanden, die hohe Dosen des Arzneimittels eingenommen hatten. Es wurde auch über das Auftreten eines Serotoninsyndroms berichtet.

### *Naltrexon*

Es gibt nur begrenzte Erfahrungen bei Menschen mit einer Überdosierung von Naltrexon als Monotherapie. In einer Studie erhielten Probanden täglich 800 mg Naltrexonhydrochlorid (entspricht dem 25-Fachen der empfohlenen Tagesdosis von Naltrexon/Bupropion) bis zu einer Woche und zeigten keine Anzeichen von Toxizität.

### Behandlung bei Überdosierung

Freie Atemwege, eine ausreichende Oxygenierung und eine adäquate Ventilation sind zu gewährleisten. Herzrhythmus und Vitalparameter sollten überwacht werden. In den ersten 48 Stunden nach Einnahme wird die Überwachung per EEG empfohlen. Allgemeine unterstützende und symptomatische Maßnahmen werden ebenfalls empfohlen. Das Auslösen einer Emesis wird nicht empfohlen.

Aktivkohle sollte verabreicht werden. Es gibt keine Erfahrung mit der Anwendung von forcierter Diurese, Dialyse, Hämo-perfusion oder Blutaustauschtransfusion bei der Behandlung einer Überdosierung von kombiniertem Bupropion und Naltrexon. Für die kombinierte Anwendung von Bupropion und Naltrexon ist kein spezifisches Antidot bekannt.

Aufgrund des dosisabhängigen Risikos von Krampfanfällen mit Bupropion sollte bei Verdacht einer Überdosierung eine Krankenhauseinweisung in Betracht gezogen werden. Basierend auf tierexperimentellen Studien wird empfohlen, Krampfanfälle mit intravenösem Benzodiazepin und gegebenenfalls anderen unterstützenden Maßnahmen zu behandeln.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiadiposita, exkl. Diätetika, Zentral wirkende Antiadiposita, ATC-Code: A08AA62.

### Wirkmechanismus und Pharmakodynamische Wirkungen

Die genauen neurochemischen appetitunterdrückenden Effekte von Naltrexon/Bupropion sind nicht vollständig geklärt. Das Arzneimittel besteht aus zwei Komponenten: Naltrexon, ein  $\mu$ -Opioidrezeptor-Antagonist, und Bupropion, ein schwacher Inhibitor der neuronalen Dopamin- und Noradrenalin-Wiederaufnahme. Diese Komponenten wirken auf zwei Hauptbereiche des Gehirns, speziell des Nucleus arcuatus des Hypothalamus und des mesolimbischen dopaminergen Belohnungssystems.

Im Nucleus arcuatus des Hypothalamus stimuliert Bupropion Proopiomelanocortin (POMC)-Neuronen, die alpha-Melanozyten-stimulierendes Hormon ( $\alpha$ -MSH) freisetzen, dies wiederum bindet an und stimuliert den Melanocortin-4-Rezeptor (MC4R). Wenn  $\alpha$ -MSH freigesetzt wird, setzen die POMC-Neuronen gleichzeitig  $\beta$ -Endorphin frei, ein endogener Agonist des  $\mu$ -Opioidrezeptors. Bindung des  $\beta$ -Endorphins an den  $\mu$ -Opioid-Rezeptoren in POMC-Neuronen führt zu einer negativen Rückkopplung auf POMC-Neuronen und zu einem Rückgang der Freisetzung von  $\alpha$ -MSH. Es wird angenommen, dass die Blockierung dieser hemmenden Rückkopplung mit Naltrexon zu einer stärkeren und länger anhaltenden Aktivierung von POMC-Neuronen führt und so die Effekte von Bupropion auf die Energiebilanz verstärkt. Präklinische Daten legen nahe, dass Naltrexon und Bupropion in diesem Bereich zur Verringerung der Nahrungsaufnahme einen mehr als additiven Effekt haben, wenn sie zusammen verabreicht werden.

### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirkungen von Naltrexon/Bupropion auf Gewichtsabnahme, Beibehaltung des Gewichts, Taillenumfang, Körperzusammensetzung, Adipositas-bedingte Marker für kardiovaskuläre und metabolische Parameter und von Patienten berichteten Beurteilungen wurden untersucht in doppelblinden, Placebo-kontrollierten Adipositas-Studien der Phase II und III (BMI Bereich 27- 45 kg/m<sup>2</sup>) mit einer Studiendauer von 16 bis 56 Wochen, bei der Probanden auf Naltrexonhydrochlorid (16 bis 50 mg/Tag) und/oder Bupropionhydrochlorid (300 bis 400 mg/Tag) oder Placebo randomisiert wurden.

### *Auswirkungen auf Gewichtsabnahme und Beibehaltung des Gewichts*

Es wurden vier multizentrische, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Adipositas-Studien der Phase III (NB-301, NB 302, 303 NB und NB-304) durchgeführt, um die Wirkung von Naltrexon/Bupropion in Verbindung mit Änderung der Lebensgewohnheiten bei 4.536 Probanden, die entweder auf Naltrexon/Bupropion oder Placebo randomisiert waren, zu untersuchen. Die Behandlung wurde mit einer Dosisescalation eingeleitet. Drei dieser Studien (NB-301, 302 NB und NB-304) setzten den primären Endpunkt bei 56 Wochen fest und 1 Studie (NB 303) setzte den primären Endpunkt bei Woche 28 fest, führte die Studie aber bis Woche 56 fort. Die Studien NB-301, NB-303 und NB-304 schlossen regelmäßige Schulungen zur Kalorienzufuhr und zur Steigerung der körperlichen Aktivität mit ein, während

NB-302 ein intensives Programm zur Verhaltensänderung miteinschloss, bestehend aus 28 Beratungssitzungen in der Gruppe über 56 Wochen sowie einer vorgeschriebenen, strengen Diät und einem körperlichen Trainingsprogramm. NB 304 untersuchte Probanden mit Typ-2- Diabetes, die das glykämische Ziel HbA1c < 7 % (53 mmol/mol) mit oralen Antidiabetika oder mit Ernährung und Sport allein nicht erreichten. NB-303 umfasste eine erneute, verblindete Randomisierung und eine zusätzliche höhere Dosis von Naltrexon (Naltrexonhydrochlorid 48 mg/Bupropionhydrochlorid 360 mg) in Woche 28 auf die Hälfte der Kohorte von Probanden im aktiven Bewegungsarm, die nicht ausreichend auf die Behandlung ansprachen, daher wurde der primäre Endpunkt, Vergleich der Gewichtsveränderung mit 32 mg Naltrexonhydrochlorid/360 mg Bupropionhydrochlorid im Vergleich zu Placebo, in Woche 28 ausgewertet.

Von der Gesamtpopulation von 4.536 Probanden in den Naltrexon/Bupropion-Phase-III-Studien, hatten 25 % Bluthochdruck, 33 % hatten Nüchternblutglukosewerte  $\geq 100$  mg/dl (5,6 mmol/l) bei Studienbeginn, 54 % hatten Dyslipidämie bei Studienbeginn und 11 % hatten Typ-2-Diabetes.

In den kombinierten Phase-III-Studien betrug das Durchschnittsalter 46 Jahre, 83 % waren weiblich, und 77 % Kaukasier, 18 % Schwarze und 5 % andere Ethnien. Der mittlere BMI zu Studienbeginn betrug 36 kg/m<sup>2</sup> und der mittlere Bauchumfang 110 cm. Die beiden co-primären Endpunkte waren Veränderung des Körpergewichts ab Baseline in Prozent und der Anteil der Probanden, die eine Reduzierung des Körpergewichts  $\geq 5$  % erreichten. Die Datenzusammenfassungen für die mittlere Veränderung des Körpergewichts spiegeln die Intent to Treat-(ITT)Population wider, unter Anwendung der LOCF-Analyse sowie einer Analyse der Probanden, die die Studie abgeschlossen haben. Die ITT-Population wurde definiert als Patienten, die randomisiert wurden, bei denen das Ausgangskörpergewicht gemessen wurde und bei denen das Körpergewicht nach Beginn der Studie mindestens einmal während der definierten Behandlungsphase, gemessen wurde. Zur Zusammenfassung des Anteils der Probanden, die eine Reduzierung des Körpergewichts um  $\geq 5$  % oder  $\geq 10$  % erzielten, wird die BOCF-Analyse aller randomisierten Probanden angewandt. Insgesamt war die Adhärenz sowohl zwischen den Studien als auch zwischen den Behandlungsgruppen ähnlich. Die Raten für die Behandlungsadhärenz der integrierten Phase-III-Studien waren: 67 % NB vs. 74 % Placebo in Woche 16, 63 % NB vs. 65 % Placebo in Woche 26, 55 % NB vs. 55 % Placebo in Woche 52.

Wie in Tabelle 2 dargestellt, erzielten die Probanden in der NB-301-Studie eine durchschnittliche prozentuale Gewichtsabnahme von 5,4 % unter Naltrexon/Bupropion im Vergleich zu 1,3 % der mit Placebo behandelten Probanden. Eine Gewichtsabnahme von mindestens 5 % vom Ausgangskörpergewicht wurde vermehrt bei mit Naltrexon/Bupropion behandelten Probanden beobachtet (31 %) als unter Placebo (12 %) (Tabelle 3). Eine stärkere Gewichtsabnahme wurde in der Kohorte beobachtet, bei der die Probanden die über 56 Wochen dauernde Behandlung mit Naltrexon/Bupropion abgeschlossen hatten (8,1 %) im Vergleich zu Placebo (1,8 %). Vergleichbare Ergebnisse wurden in der NB-303-Studie beobachtet, die ein ähnliches Design hatte, mit einer erheblichen Gewichtsabnahme bei mit Naltrexon/Bupropion behandelten Probanden im Vergleich zu Placebo am primären Endpunkt Woche 28, über 56 Wochen anhaltend ab Baseline (Tabelle 3).

Naltrexon/Bupropion wurde in der NB-302-Studie auch in Kombination mit intensiver Verhaltensmodifikation untersucht. Entsprechend gab es eine größere durchschnittliche Gewichtsabnahme ab Baseline unter Naltrexon/Bupropion-Behandlung (8,1 %) im Vergleich zu Studie NB-301 (5,4 %) in Woche 56 und für Placebo (4,9 %) im Vergleich zu Studie NB-301 (1,3 %).

Die Behandlungseffekte, die bei adipösen und übergewichtigen Patienten mit Typ-2-Diabetes (Studie NB-304) beobachtet wurden, waren etwas weniger ausgeprägt als jene in den anderen Phase-III- Studien. Naltrexon/Bupropion (-3,7 %) war in dieser Population signifikant ( $p < 0,001$ ) wirksamer als die Behandlung mit Placebo (1,7 %).

**Tabelle 3. Mittlere Gewichtsabnahme (Veränderung in %) ab Baseline bis Woche 56 unter Naltrexon/Bupropion (NB) in den Phase-III-Studien NB301, NB-302, und NB-304 und ab Baseline bis Woche 28 in der Phase-III-Studie NB-303**

	56-Wochen-Daten						28-Wochen-Daten	
	NB-301		NB-302		NB-304		NB-303	
	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO
<b>Intent-to-Treat-Analyse+</b>								
N	538	536	565	196	321	166	943	474
Baseline (kg)	99,8	99,5	100,3	101,8	104,2	105,3	100,4	99,4
LS mittlere (95 % CI)	-5,4* (-6,0 -	1,3 (-1,9 -	-8,1* (-8,8 -	-4,9 (-6,1 -	-3,7* (-4,3 -	-1,7 (-4,3 -	-5,7* (-6,1 -	1,9 (-2,4 -
Veränderung ab Baseline	4,8)	0,7)	7,4)	3,7)	3,1)	3,1)	5,3)	1,4)
<b>Analyse der Probanden, die die Studie abschlossen++</b>								
N	296	290	301	106	175	100	619	319
Baseline (kg)	99,8	99,2	101,2	100,4	107,0	105,1	101,2	99,0
LS mittlere (95 % CI)	-8,1 (-9,0 -	1,8 (-2,7 -	11,5 (-12,6 -	7,3 (-9,0 -	5,9 (-6,8 -	-2,2 (-3,4 -	-7,8 (-8,3 -	2,4 (-3,0 -
Veränderung ab Baseline	7,2)	0,9)	10,4)	5,6)	5,0)	1,0)	7,3)	1,8)

CI, Konfidenzintervall; LS, Least Squares. 95 % Konfidenzintervalle berechnet als LS-Mittelwert  $\pm 1,96 \times$  Standardfehler.

+ Patienten, die randomisiert wurden, bei denen das Ausgangskörpergewicht gemessen wurde und bei denen das Körpergewicht

nach Beginn der Studie mindestens einmal während der definierten Behandlungsphase gemessen wurde.

++ Probanden mit Messung des Baseline- und Post-Baseline Körpergewichts und abgeschlossener Behandlung nach 56 Wochen (Studien NB-301, NB-302 und NB-304) bzw. nach 28 Wochen (NB-303).

\* Unterschied gegenüber Placebo,  $p < 0,001$ .

Studien NB-301, NB-302, und NB-303 wurden mit Probanden durchgeführt, die adipös oder übergewichtig waren, oder adipös mit Begleiterkrankungen. Studie NB-302 umfasste auch ein intensives Programm zur Verhaltensmodifikation, während der primäre Endpunkt der Studie NB-303 in Woche 28 war, um die Randomisierung auf verschiedene Dosierungen im letzten Teil der Studie zu ermöglichen. Studie NB-304 wurde mit Probanden durchgeführt, die übergewichtig oder adipös waren und Typ-2-Diabetes Mellitus hatten.

Der Prozentsatz der Probanden mit einer Gewichtsabnahme von  $\geq 5\%$  oder  $\geq 10\%$  ab Baseline war in allen vier Adipositas-Studien der Phase III unter Naltrexon/Bupropion größer als unter Placebo (Tabelle 4).

**Tabelle 4. Prozentsatz (%) der Probanden mit einer Gewichtsabnahme von  $\geq 5\%$  oder  $\geq 10\%$  ab Baseline bis Woche 56 in den Phase-III-3-Studien NB-301, NB-302, und NB-304 ab Baseline bis Woche 28 in der Phase-III-Studie NB 303**

	56-Wochen-Daten						28-Wochen- Daten	
	NB-301		NB-302		NB-304		NB-303	
	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO
<b>Randomisierte Population+</b>								
N	583	581	591	202	335	170	1001	495
$\geq 5\%$ Gewichtsabnahme	31*	12	46**	34	28*	14	42*	14
$\geq 10\%$ Gewichtsabnahme	17*	5	30*	17	13**	5	22*	6
<b>Studie beendende Probanden++</b>								
N	296	290	301	106	175	100	619	319
$\geq 5\%$ Gewichtsabnahme	62	23	80	60	53	24	69	22
$\geq 10\%$ Gewichtsabnahme	34	11	55	30	26	8	36	9

+ Basierend auf BOCF (Baseline Observation Carried Forward)

++ Probanden mit Messung des Baseline- und Post-Baseline Körpergewichts und abgeschlossener Behandlung nach 56 Wochen (Studien NB-301, NB-302 und NB-304) bzw. nach 28 Wochen (NB-303).

\* Unterschied gegenüber Placebo,  $p < 0,001$

\*\* Unterschied gegenüber Placebo,  $p < 0,01$

Studien NB-301, NB-302, und NB-303 wurden mit Probanden durchgeführt, die adipös oder übergewichtig waren, oder adipös mit Begleiterkrankungen. Studie NB-302 umfasste auch ein intensives Programm zur Verhaltensmodifikation, während der primäre Endpunkt der Studie NB-303 in Woche 28 war, um die Randomisierung auf verschiedene Dosierungen im letzten Teil der Studie zu ermöglichen. Studie NB-304 wurde mit Probanden durchgeführt, die übergewichtig oder adipös waren und Typ-2-Diabetes Mellitus hatten.

Von den auf Naltrexon/Bupropion randomisierten Probanden, die in Woche 16 der vier klinischen Studien der Phase III beobachtet wurden, erzielten 50,8 % eine Abnahme ihres Ausgangskörpergewichts um  $\geq 5\%$ , im Vergleich zu 19,3 % der mit Placebo behandelten Probanden (Woche-16-Responder). Die durchschnittliche Gewichtsabnahme nach einem Jahr (LOCF-Methodik), einschließlich der Woche-16-Responder, die Naltrexon/Bupropion erhielten, betrug 11,3 %, wobei 55 % eine Gewichtsabnahme um  $\geq 10\%$  verzeichneten. Darüber hinaus verzeichneten Woche-16-Responder, die Naltrexon/Bupropion erhielten, einen hohen Verbleib in der Studie; 87 % schlossen 1 Jahr Behandlung ab. Die Mindestgewichtsabnahme von  $\geq 5\%$  in Woche 16 hatte einen positiven Vorhersagewert von 86,4 % und einen negativen Vorhersagewert von 84,8 % dafür, ob ein mit Naltrexon/Bupropion behandelter Proband bis Woche 56 eine Gewichtsabnahme von mindestens 5 % erzielen kann. Bei Patienten, die das Kriterium frühzeitiges Ansprechen nicht erfüllt haben, wurden im Vergleich zu Patienten mit einem günstigen frühen Ansprechen, keine Probleme hinsichtlich Verträglichkeit oder Sicherheit festgestellt.

*Auswirkungen auf die kardiovaskulären und metabolischen Parameter*

Verbesserungen wurden beobachtet für Taillenumfang (einschließlich Patienten mit Typ-2-Diabetes), Triglyceride, HDL-C und LDL-C/HDL-C-Verhältnis bei mit Naltrexon/Bupropion behandelten Probanden im Vergleich zu Placebo in allen Phase-III-Studien (Tabelle 4). Eine Verbesserung der Triglycerid-Werte sowie HDL-C und LDL-C/HDL-C-Verhältnis wurden bei mit Naltrexon/Bupropion behandelten Probanden beobachtet, die zu Studienbeginn mit Dyslipidämie diagnostiziert wurden, unabhängig von der Behandlung der Dyslipidämie. Veränderungen des mittleren Blutdrucks sind in Abschnitt 4.4 beschrieben. Außerdem kam es bei Probanden ohne Typ-2-Diabetes zur Reduzierung beim Nüchtern glukosewert und HOMA-IR, ein Maßstab für die Insulinresistenz bei mit Naltrexon/Bupropion behandelten Probanden.

*Auswirkungen auf die glykämische Kontrolle bei übergewichtigen Patienten mit Typ-2-Diabetes* Nach 56 Wochen der Behandlung von Probanden mit Typ-2-Diabetes (NB-304) wies Naltrexon/Bupropion eine Verbesserung der glykämische Kontrollparameter auf im Vergleich zu

Placebo (Tabelle 5). Höhere HbA1c-Verbesserung im Vergleich zu Placebo wurden in der ersten Post- Baseline-Messung beobachtet (Woche 16,  $p < 0,001$ ). Die Veränderung beim mittleren HbA1c-Wert in Woche 56 im Vergleich zu Baseline betrug 0,63 % für mit Naltrexon/Bupropion behandelte Probanden im Vergleich zu 0,14 % unter Placebo ( $p < 0,001$ ). Bei Probanden mit einem Baseline HbA1c-Wert von  $> 8 \%$  (64 mmol/mol), wies HbA1c am Endpunkt Veränderungen auf: -1,1 % bzw. - 0,5 % für Naltrexon/Bupropion im Vergleich zu Placebo. Verbesserungen im Vergleich zu Placebo wurden beobachtet bei den Werten für Nüchtern-glukose, Insulin, HOMA-IR und Prozent (%) bei mit Naltrexon/Bupropion behandelten Probanden, bei denen Notfallarzneimittel für Diabetes erforderlich wurden.

**Tabelle 5. Veränderung der kardiovaskulären und metabolischen Parameter ab Baseline bis Woche 56 in den Phase-III-Studien NB-301, NB-302 und NB-304, sowie ab Baseline bis Woche 28 in der Phase-III-Studie NB 303.**

	56-Wochen-Daten						28-Wochen- Daten	
	NB-301		NB-302		NB-304		NB-303	
	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO	NB	PBO
<b>Komplette Analyse+</b>								
N	471	511	482	193	265	159	825	456
Taillenumfang, cm	-6,2*	-2,5	-10,0*	-6,8	-5,0*	-2,9	-6,2*	-2,7
Triglyceride, Veränderung in %	-12,7*	-3,1	-16,6*	-8,5	-11,2*	-0,8	-7,3*	-1,4
HDL-C, mg/dl	3,4*	-0,1	4,1*	0,9	3,0*	-0,3	1,2*	-1,4
LDL-C/HDL-C-Verhältnis	-0,21*	-0,05	-0,05*	0,12	-0,15*	0,04	-0,15*	0,07
HbA1c in %	Nicht zutreffend				-0,6*	-0,1	Nicht zutreffend	
Nüchtern-glukose, mg/dl	-3,2*	-1,3	-2,4	-1,1	-11,9	-4,0	-2,1	-1,7
Nüchtern-insulin, Veränderung in %	-17,1*	-4,6	-28,0*	-15,5	-13,5	-10,4	-14,1*	-0,5
HOMA-IR, Veränderung in %	-20,2*	5,9	-29,9*	-16,6	-20,6	-14,7	-16,4*	-4,2

+ Basierend auf LOCF-Analyse (Last Observation Carried Forward)

\* P-Wert  $< 0,05$  (Nominalwerte) im Vergleich zu Placebo-Gruppe.

Studien NB-301, NB-302, und NB-303 wurden mit Probanden durchgeführt, die adipös oder übergewichtig waren, oder adipös mit Begleiterkrankungen. Studie NB-302 umfasste auch ein intensives Programm zur Verhaltensmodifikation, während der primäre Endpunkt der Studie NB- 303 in Woche 28 war, um die Randomisierung auf verschiedene Dosierungen im letzten Teil der Studie zu ermöglichen. Studie NB-304 wurde mit Probanden durchgeführt, die übergewichtig oder adipös waren und Typ-2-Diabetes Mellitus hatten.

#### Auswirkungen auf den Körper

In einer Untergruppe von Probanden wurde der Körperbau gemessen, und zwar mit Hilfe der Dual- Röntgen-Absorptiometrie (Naltrexon/Bupropion = 79 Probanden und Placebo = 45 Probanden) und mit Multislice-CT Scan (Naltrexon/Bupropion = 34 Probanden und Placebo = 24 Probanden). Die DEXA-Untersuchung ergab, dass es durch die Behandlung mit Naltrexon/Bupropion zu größerer Reduktion von Körperfett und viszeralen Fettgewebe gekommen war als unter Placebo. Wie erwartet, zeigte sich bei mit Naltrexon/Bupropion behandelten Probanden ein größerer Anstieg der Lean Body Mass (Magermasse des Körpers) ab Baseline verglichen mit Placebo. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass der größte Anteil der Gewichtsabnahme der Reduzierung des Fettgewebes, einschließlich des viszeralen Fettgewebes zuzurechnen war.

#### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Mysimba eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei der Behandlung der Fettleibigkeit gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen). Naltrexon/Bupropion soll bei Kindern und Jugendlichen nicht angewendet werden.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Ergebnisse einer Einzeldosisstudie zur relativen Bioverfügbarkeit an gesunden Probanden zeigten, dass Naltrexon/Bupropion, wenn Dosis-angepasst, basierend auf der mittleren AUC<sub>0-∞</sub> und einem 90 %-Konfidenzintervall, bioäquivalent sind zu Naltrexon-Tabletten mit sofortiger Wirkstofffreigabe oder Bupropion-Retardtabletten als Monotherapie.

### Resorption

Nach Anwendung einer oralen Einzeldosis von Naltrexon/Bupropion-Tabletten bei gesunden Probanden kam es nach etwa 2 bzw. 3 Stunden zu Peak-Konzentrationen von Naltrexon bzw. Bupropion. Es gab keine Unterschiede in der Bioverfügbarkeit, wie gemessen anhand der AUC, von Naltrexon oder Bupropion, wenn diese in Kombination angewendet wurden, im Vergleich zur Anwendung als Monotherapie. Angesichts der längeren Zeit bis zur Wirkstofffreisetzung von Naltrexon/Bupropion, war C<sub>max</sub> für Naltrexon deutlich reduziert im Vergleich zur Gabe von 50 mg Naltrexonhydrochlorid mit sofortiger Wirkstofffreigabe als Monotherapie (etwa 2-fache Differenz nach Dosisanpassung). Die Bupropion C<sub>max</sub> von Naltrexon/Bupropion (180 mg Bupropionhydrochlorid) entsprach der C<sub>max</sub> von Bupropion Retardtabletten (150 mg Bupropionhydrochlorid), was darauf hindeutet, dass die mit Naltrexon/Bupropion (360 mg Bupropionhydrochlorid/Tag) erzielte Bupropion C<sub>max</sub> vergleichbar ist mit der von handelsüblichen Bupropion Retardtabletten (300 mg Bupropionhydrochlorid/Tag ist), die als Monotherapie angewendet wurden.

Naltrexon und Bupropion werden gut aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert (> 90 % resorbiert), Naltrexon hat jedoch einen signifikanten „First-pass“-Mechanismus, wodurch die systemische Bioverfügbarkeit limitiert wird und nur 5-6 % den systemischen Kreislauf intakt erreichen.

### Einfluss von Nahrung

Wenn Naltrexon/Bupropion zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit eingenommen wurde, stiegen AUC und C<sub>max</sub> für Naltrexon um das 2,1-Fache bzw. 3,7-Fache an und AUC und C<sub>max</sub> für Bupropion erhöhten sich um das 1,4-Fache bzw. 1,8-Fache. Im Steady-State führte der Nahrungsmittel-Effekt zu einer Erhöhung von AUC und C<sub>max</sub> um das 1,7-Fache bzw. 1,9-Fache für Naltrexon, sowie um das 1,1-Fache bzw. 1,3-Fache für Bupropion. Die klinische Erfahrung umfasst verschiedene prandiale Bedingungen und unterstützt die Anwendung von Naltrexon/Bupropion-Tabletten mit Nahrung.

### Verteilung

Das mittlere Verteilungsvolumen von oralem Naltrexon und Bupropion im Steady-State nach der oralen Gabe als Naltrexon/Bupropion, V<sub>ss</sub>/F, betrug 5697 Liter bzw. 880 Liter.

Plasmaproteinbindung für Naltrexon (21 %) oder Bupropion (84 %) ist nicht extensiv und lässt auf ein geringes Potenzial für Wechselwirkungen durch Verdrängung schließen.

### Biotransformation und Elimination

Nach einmaliger oraler Gabe von Naltrexon/Bupropion-Tabletten an gesunde Freiwillige betrug die mittlere T<sub>1/2</sub>-Eliminationshalbwertszeit für Naltrexon etwa 5 Stunden bzw. 21 Stunden für Bupropion.

### Naltrexon

Das wichtigste Stoffwechselprodukt von Naltrexon ist 6-beta-Naltrexol. Obwohl weniger wirksam als Naltrexon, wird 6-beta-Naltrexol langsamer eliminiert und zirkuliert somit mit sehr viel höheren Konzentrationen als Naltrexon. Naltrexon und 6-beta-Naltrexol werden nicht durch Cytochrom P450-Enzyme metabolisiert und In-vitro-Studien deuten darauf hin, dass es kein Potenzial für Hemmung oder Induktion von wichtigen Isoenzymen gibt. Naltrexon wird durch Dihydrodioldehydrogenasen (DD1, DD2 und DD4) hauptsächlich zu 6-beta-Naltrexol metabolisiert. Andere wichtige Stoffwechselwege sind die Bildung der Metaboliten 2-Hydroxy-3-O-Methyl-Naltrexon und 2-Hydroxy-3-Methoxy-6-beta-Naltrexol; wahrscheinlich durch Catechol-O-Methyltransferasen (COMT) und Glucuronidierung durch UGT1A1 und UGT2B7.

Naltrexon und seine Metaboliten werden hauptsächlich über die Nieren (37 bis 60 % der Dosis) ausgeschieden. Der abgeleitete Wert für die renale Ausscheidung von Naltrexon nach oraler Anwendung, nach Anpassung für Plasmaproteinbindung, ist 89 ml. Das für die wichtigsten Eliminationswege verantwortliche Enzym ist nicht bekannt. Die Ausscheidung über die Faeces ist kein bedeutender Eliminationsweg.

### Bupropion

Bupropion wird umfassend zu drei aktiven Metaboliten (Hydroxybupropion, Erythrohydroxybupropion, Threohydroxybupropion) metabolisiert. Die Metaboliten haben eine längere Eliminationshalbwertszeit als Bupropion und reichern sich stärker an. In-vitro-Ergebnisse belegen, dass Bupropion zu seinem wichtigsten aktiven Metaboliten Hydroxybupropion hauptsächlich durch das Isoenzym CYP2B6 metabolisiert wird, wohingegen CYP1A2, 2A6, 2C9, 3A4 und 2E1 nur in geringerem Ausmaß beteiligt sind. Dagegen wurde in der Literatur berichtet, dass die Bildung von Threohydroxybupropion durch 11-Beta-Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ 1 vermittelt wird. Der für die Bildung von Erythrohydroxybupropion verantwortliche Metabolisierungsweg ist nicht bekannt.

Bupropion und seine Metaboliten sind Inhibitoren von CYP2D6. Das Ausmaß der Plasmaproteinbindung von Hydroxybupropion ist ähnlich dem von Bupropion (84 %), während die Plasmaproteinbindung der anderen zwei Metaboliten ungefähr die Hälfte des Werts für Bupropion beträgt.

Nach oraler Anwendung von 200 mg <sup>14</sup>C-markiertem Bupropionhydrochlorid fanden sich beim Menschen 87 % der eingenommenen Dosis im Harn und 10 % im Stuhl. Lediglich 0,5 % der Dosis wurden in unveränderter Form ausgeschieden, was dem ausgeprägten Metabolismus von Bupropion entspricht.

### Akkumulation

Nach zweimal täglicher Gabe von Naltrexon/Bupropion kam es zu keiner Akkumulation von Naltrexon, während 6-beta-Naltrexol mit der Zeit akkumuliert. Aufgrund seiner Halbwertszeit wird erwartet, dass 6-beta-Naltrexol nach ca. 3 Tagen Steady State-Konzentrationen erreicht. Metabolite von Bupropion (und in geringerem Ausmaß von nichtmetabolisiertem Bupropion) akkumulieren,

und erreichen innerhalb einer Woche Steady-State-Konzentrationen. Es wurde keine Studie durchgeführt zum Vergleich der AUC oder C<sub>max</sub> von Naltrexon/Bupropion-Retardtabletten mit Bupropion-Retardtabletten oder Naltrexon-Tabletten mit sofortiger Wirkstofffreigabe als Monotherapie bei Mehrfachgabe (d. h. unter Steady-State-Bedingungen).

#### Besondere Patientengruppen

##### *Geschlecht und ethnische Zugehörigkeit*

Die Ergebnisse einer gepoolten Analyse von Naltrexon/Bupropion ergaben keine signifikanten Unterschiede der Plasmaspiegel von Bupropion oder Naltrexon hinsichtlich Geschlecht oder ethnischer Zugehörigkeit. Allerdings wurden hauptsächlich kaukasische und schwarze Probanden ausführlich untersucht. Es ist keine Dosisanpassung aufgrund von Geschlecht oder Ethnie erforderlich.

##### *Ältere Patienten*

Die Pharmakokinetik von Naltrexon/Bupropion bei älteren Menschen wurde nicht untersucht. Da die Stoffwechselprodukte von Naltrexon und Bupropion im Urin ausgeschieden werden, und bei älteren Menschen eine eingeschränkte Nierenfunktion wahrscheinlicher ist, sollte die Dosis mit Vorsicht bestimmt werden; es kann auch sinnvoll sein, die Nierenfunktion zu überwachen. Eine eingeschränkte Nierenfunktion ist bei älteren Patienten wahrscheinlicher, daher wird Naltrexon/Bupropion bei Patienten über 75 Jahren nicht empfohlen.

##### *Raucher*

Die Ergebnisse einer gepoolten Analyse von Naltrexon/Bupropion ergaben keine signifikanten Unterschiede der Plasmaspiegel von Bupropion oder Naltrexon bei Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern. Die Wirkung des Zigarettenrauchens auf die Pharmakokinetik von Bupropion wurde bei 34 gesunden männlichen und weiblichen Freiwilligen untersucht; 17 waren chronische Zigarettenraucher und 17 waren Nichtraucher. Nach oraler Gabe einer einzelnen 150-mg-Dosis Bupropionhydrochlorid gab es zwischen Rauchern und Nichtrauchern keinen statistisch signifikanten Unterschied in C<sub>max</sub>, Halbwertszeit, T<sub>max</sub>, AUC oder der Clearance von Bupropion bzw. seiner aktiven Metaboliten.

##### *Leberfunktionsstörungen*

Eine pharmakokinetische Einzeldosis-Studie wurde mit Naltrexon / Bupropion bei Patienten mit Leberfunktionsstörung durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Studie zeigten, dass bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Scores von 5-6 [Klasse A]) ein moderater Anstieg der Naltrexonkonzentrationen zu verzeichnen war, aber die Konzentrationen von Bupropion und den meisten anderen Metaboliten waren weitgehend vergleichbar und nicht mehr als doppelt so hoch gegenüber denen von Patienten mit normaler Leberfunktion. Bei Patienten mit mäßiger (Child-Pugh-Scores von 7-9 [Klasse B]) und schwerer (Child-Pugh-Scores von 10 oder höher [Klasse C]) Leberfunktionsstörung wurden Erhöhungen der maximalen Naltrexonkonzentration auf das ca. 6- und ca. 30-fache für die Patienten mit mäßiger bzw. schwerer Leberfunktionsstörung beobachtet, während die Bupropionkonzentrationen für beide Gruppen auf das ca. 2-fache erhöht waren. Erhöhungen auf das ~2- und ~4-fache für den Bereich unter der Kurve (AUC) für Bupropion wurden bei Patienten mit mäßiger bzw. schwerer Beeinträchtigung beobachtet. Es gab keine konsistenten Veränderungen der Naltrexon- oder Bupropion-Metaboliten im Zusammenhang mit einer unterschiedlich starken Leberfunktionsstörung. Naltrexon/Bupropion ist kontraindiziert bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen (siehe Abschnitt 4.3) und wird nicht empfohlen bei Patienten mit mäßiger Einschränkung der Leberfunktion (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung sollte die maximal empfohlene Tagesdosis für Naltrexon / Bupropion reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2).

##### *Nierenfunktionsstörungen*

Es wurde eine pharmakokinetische Einzeldosis-Studie für Naltrexon/Bupropion bei Patienten mit einer leichten, mittelschweren oder schweren Nierenfunktionsstörung im Vergleich zu Patienten mit einer normalen Nierenfunktion durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Studie zeigten, dass die Fläche unter der Kurve (AUC) für Naltrexon und seine Metaboliten im Plasma sowie für Bupropion und seine Metaboliten im Plasma bei Patienten mit einer mittelschweren oder schweren Nierenfunktionsstörung um weniger als das Zweifache erhöht war, wobei bei Patienten mit einer leichten Nierenfunktionsstörung kleinere Anstiege beobachtet wurden. Basierend auf diesen Ergebnissen ist für Patienten mit einer leichten Nierenfunktionsstörung keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit einer mittelschweren oder schweren Nierenfunktionsstörung sollte die empfohlene maximale Tagesdosis für Naltrexon/Bupropion verringert werden (siehe Abschnitt 4.2). Bei einer terminalen Niereninsuffizienz ist Naltrexon/Bupropion kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Die Wirkung der Kombination von Bupropion und Naltrexon wurde nicht in tierexperimentellen Studien untersucht.

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten der Einzelkomponenten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Jegliche Effekte in präklinischen Studien wurden nur bei Expositionen beobachtet, die ausreichend über die maximale menschliche Exposition hinausgingen und geringe Relevanz für den klinischen Gebrauch haben. Es gibt jedoch einige Hinweise auf Hepatotoxizität mit steigender Dosis, da reversible Erhöhungen der Leberenzyme bei Menschen mit therapeutischen und höheren Dosen gefunden wurden (siehe Abschnitt 4.4 und 4.8). Veränderungen der Leber wurden in tierexperimentellen Studien mit Bupropion gesehen, aber diese spiegeln die Wirkung der hepatischen Enzyminduktion wider. Beim Menschen induziert Bupropion in den empfohlenen Dosen nicht seinen eigenen Metabolismus. Dies weist darauf hin, dass die Leberbefunde bei den Labortieren nur eine begrenzte Bedeutung bei der Beurteilung und der Risikobewertung von Bupropion haben.

### Reproduktionstoxizität

Naltrexon (100 mg/kg/Tag, etwa 30-fache Dosis von Naltrexon in Naltrexon/Bupropion auf Basis des mg/m<sup>2</sup>) erzeugt in der Ratte eine signifikante Zunahme von Pseudoschwangerschaften. Außerdem kam es zu einer Abnahme der Trächtigkeitsrate bei gedeckten weiblichen Ratten. Es gab keine Auswirkungen auf die männliche Fertilität bei dieser Dosis. Die Relevanz dieser Beobachtungen für die menschliche Fertilität ist nicht bekannt.

Naltrexon in einer Dosierung von 100 mg/kg/Tag (30-fache Naltrexon/Bupropion-Dosis) hat nachweislich einen embryotoxischen Effekt bei Ratten vor und während der Schwangerschaft und bei Kaninchen, die während der Organogenese mit Naltrexon 60 mg/kg/Tag (36-fache Naltrexon/Bupropion-Dosis) behandelt wurden.

Eine tierexperimentelle Studie mit Bupropion zur Fertilität bei Ratten in Dosierungen bis zu 300 mg/kg/Tag oder einer Bupropion-Dosis, die etwa 8-mal höher waren als die in Naltrexon/Bupropion, ergab keine Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Fertilität.

### Genotoxizität

Naltrexon testete negativ in folgenden *In-vitro*-Studien zur Genotoxizität: bakterieller Rückmutationstest (Ames-Test), Assay zur vererbaren Translokation, Schwester-Chromatid- Austausch (CHO-Zellen), Genmutationstest an Mauszellen (Maus-Lymphom-Test). Naltrexon testete negativ in *In-vivo*-Mikrokerntest an der Maus. Dagegen testet Naltrexon positiv in folgenden Tests: Rezesiv-Letal-Test an Drosophila, unspezifische DNA-Schäden in DNA-Reparatur-Tests mit E. Coli und WI38-Zellen, und Urinanalyse für methylierte Histidin-Rückstände. Die klinische Relevanz dieser mehrdeutigen Befunde ist nicht bekannt.

Daten zur Genotoxizität zeigen, dass Bupropion bei Bakterien schwach mutagen wirkt, aber nicht bei Säugetieren. Daher wird es nicht als genotoxisch für den Menschen angesehen. Studien an Mäusen und Ratten bestätigen, dass Bupropion in diesen Spezies nicht karzinogen wirkt.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### Tablettenkern:

Cysteinhydrochlorid Mikrokristalline Cellulose Hyprolöse Magnesiumstearat (Ph.Eur.) Lactose  
Lactose-Monohydrat Crospovidon Typ A  
Indigocarmin-Aluminiumsalz (E132) Hypromellose  
Natriumedetat (Ph.Eur.) Hochdisperses Siliciumdioxid

#### Filmüberzug:

Poly(vinyl)alkohol Titandioxid (E171) Macrogol (3350) Talkum  
Indigocarmin-Aluminiumsalz (E132)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PCTFE/PVC/Aluminium-Blisterpackungen Packungsgröße: 28, 112 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

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

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/14/988/001-002

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 26 März 2015

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 16 Januar 2020

## 10. STAND DER INFORMATION

November 2025

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.