

Mysimba (Naltrexon SR/Bupropion SR) vid behandling av fetma

En preliminär bedömning

Datum för färdigställande av rapport: 2014-11-28

Datum för leverans: 2015-01-07

Detta dokument är utformat för att ge en bild av ett kommande läkemedels eller ny indikations potentiella värde och dess sannolika konsekvens för sjukvården. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen mycket knapphändig innan det godkännts och slutsatserna som dras i detta dokument måste därför behandlas med försiktighet.

Den tidiga bedömningsrapporten tas fram av 4-länsgruppen (VGR, SLL, RÖ och RS) på uppdrag av SKL.

Dokumentet är främst ämnat för läkemedelsstrategiskt arbete i Sveriges regioner och landsting. Om annan organisation önskar tillgång till materialet ska denna kontakta koordinator (Anna Bergkvist Christensen) i Region Skåne.

Rapport

Allmänt om substanserna

Mysimba är en oral slow release-beredning av två substanser; bupropion 90 mg samt naltrexon 8 mg, utvecklat av läkemedelsföretaget Orexigen.

Naltrexon är en opioidreceptorantagonist som verkar centralt i hjärnan i nucleus arcuatus och där interfererar i hjärnans belöningscentrum. Via olika mellansubstanser stimuleras frisättningen av pro-opiomelanocortin (POMC) som har nedsättande effekt på aptiten. Naltrexon hämmar opioideffekten men har trots detta inte rönt någon framgång i behandlingen av opiodmissbruk. Effekten vid alkoholberoende är desto bättre och preparatet är godkänt i Europa för behandling av alkoholberoende under namnet Naltrexon Vitaflo och Naltrexone POA Pharma. Naltrexon Vitaflo tillverkas av Haupt Pharma, Wolfratshausen, Tyskland och Laboratoires BTT, Erstein, Frankrike. Naltrexone POA Pharma tillverkas av Accord Healthcare Limited, UK. Vid behandling av alkoholberoende är den dagliga dosen 50 mg. Substansen har också använts vid behandling av autoimmuna sjukdomar som MS och fibromyalgi eftersom den också verkar blockera TLR-4 receptorn som är viktig för immunsvaret.

Bupropion har också en stimulerande effekt på POMC-frisättningen genom att hindra återupptaget av dopamin och noradrenalin vilket ytterligare bidrar till anorexi och nedsatt aptit. Möjligen har bupropion även en blockerande effekt på en acetylkolinreceptor som är av betydelse vid nikotinanvändning. Även bupropion är redan registrerat och godkänt på behandlingsindikationen depression under namnet Voxra och senare också som rökavvänjningsmedel under namnet Zyban. Både Voxra och Zyban tillverkas av läkemedelsbolaget GlaxoSmithKline. Vid dessa indikationer varierar den dagliga dosen mellan 150-300 mg dagligen.

Förväntat godkännande

Ansökan om markandsföringsgodkännande skickades in till EMA i oktober 2013 och godkännande i EU beräknas därför till sen höst 2014.

Kliniskt behov och patientpopulation

Indikationen för detta nya läkemedel är fetma. Fetma definieras utifrån body mass index (BMI=vikt i kg/längd i m²) där BMI ≥ 30 räknas som fetma (Tabell 1). Detta innebär att 800 000 - 900 000 individer 20 år eller äldre skulle kunna komma i fråga för behandling av fetma.

Tabell 1. Fördelning av Sveriges vuxna befolkning i BMI klasser enligt Statistiska Centralbyrån [1]

Klassificering	BMI gränser	Andel i befolkningen ≥ 16 år
Underviktig	<18,5	2,2 %
Normalviktig	18.5 - 24,9	51,5 %
Överviktig	25 - 29,9	35,2 %
Fetma (grad I)	30 - 34,9	8,8 %
Svår fetma (grad II)	35 - 39,9	2,4 % (avser grad II-III)
Extrem fetma (grad III)	≥ 40	

Vid BMI på 30 och därutöver ökar de fetmarelaterade sjukdomarna som till exempel hypertoni, typ 2 diabetes mellitus, hyperkolesterolemi och hjärt- kärlsjukdomar. Den medicinska nyttan med att åstadkomma viktninskning i denna stora grupp av befolkningen är därför stor. Risken för sjuklighet i metabola sjukdomar ökar exponentiellt med BMI. Nyttarisk förhållandet i behandlingen med Mysimba kompliceras därför av att gruppen med högst BMI och i högst behov av viktninskning också har mest kardiovaskulära sjukdomar. Preparatets biverkningar i form av hypertoni och hjärtklappning är därför särskilt olämpliga i denna grupp. För närvarande finns endast lipashämmaren orlistat registrerat på indikationen viktninskning och misslyckas denna behandling så återstår endast kirurgisk intervention. Operation med gastric by pass kan dock endast förbehållas en liten del av alla de individer som lider av fetma. Det är därför angeläget med ökade möjligheter till farmakologisk behandling. I gruppen ”överviktiga” är risken för andra sjukdomar inte så stor så att dessa individer skulle vara aktuella för behandling.

Förskrivarkategori

Fetma är ett folkhälsoproblem som i nuläget huvudsakligen omhändertas i primärvården. Enstaka patienter behandlas på sjukhus men då oftast beroende på behandling av någon komplikation till fetman. Skulle en förskrivning av detta medel vara aktuellt så vore det önskvärt att förskrivningen huvudsakligen sker på särskilda mottagningar på sjukhus eller i primärvården, där intresse och kunskap om fetmabehandling finns. Det är vid introduktion av nya preparat viktigt att ha ett visst antal patienter som behandlas med samma läkemedel för att få erfarenhet hos förskrivarna men också viktigt att göra strukturerade uppföljningar av dessa patienter. Centrering av patienterna till särskilda mottagningar underlättar detta.

Rekommenderad behandling idag

Den behandling vi idag kan erbjuda patienter med fetma är livsstilsrekommendationer i form av kost- och motionsråd. Den farmakologiska behandlingen inskränker sig till en substans, orlistat (Xenical med flera), som är en lipasinhämmare som hindrar den enterala absorptionen av lipider. Livsstilsmodifiering i kombination med Xenical kan bidra med en viktnedgång på 7-10 kg med stora individuella variationer. Vid en vikt på 100-150 kg är denna viktnedgång relativt blygsam. Nästa steg i behandlingen är operation med gastric by pass som nu görs i betydligt högre grad än tidigare. Ingreppet medför en viktreduktion på 30-40 kg. Nackdelen med denna behandling är postoperativa gastrointestinala besvär av olika grad samt risk för malabsorption. En effektiv farmakologisk behandling är därför önskvärd ur alla synpunkter.

Kostnad

Kostnaderna för detta nya läkemedel är i nuläget inte möjligt att uttala sig om. Som jämförelse kan sägas att en månads behandling med orlistat kostar 250 - 585 kr och ingår i läkemedelsförmånen med vissa begränsningar. Orlistat säljes även receptfritt.

Klinisk effekt

Kombinationen av naltrexon och bupropion i adekvata doser har visat en signifikant effekt på viktminskning. Kombinationen av båda preparaten med prolongerad effekt har visat sig vara mer effektiv än när preparaten ges var för sig. Tre stora fas III- studier, Mysimba Obesity Research (COR), har gjorts i USA. COR-studierna som var randomiserade, dubbelblinda och placebokontrollerade inkluderade tillsammans ca 3000 deltagare med fetma enbart eller övervikt i kombination med kardiometabola riskfaktorer [2][3][4]. Ytterligare en fas III studie har gjorts, COR-DIABETES inkluderande 505 patienter med övervikt/fetma och typ 2 diabetes. Viktminskningen varierade mellan 8 – 12 procent av ursprungsvikten och var i alla studier klart bättre än i placebogruppen. Den huvudsakliga viktminskningen skedde inom det första halvåret. Viktminskningen bestod också i reduktion av fettmassan och inte muskelmassa vilket är en fördel ur kardiometabol synvinkel [5]. Biverkningarna var beskedliga och bestod framför allt av illamående. Inga allvarliga biverkningar noterades.

Den viktreducerande effekten som observerades vid behandling med naltrexon och bupropion var för sig visar sig ha synergistisk effekt vid kombination. I en mindre studie hade inte preparaten var för sig bättre effekt på viktnedgång än placebo men kombinationen av de båda gav en viktnedgång på i medeltal 8,2 procent efter 24 veckor [5]. De doser som användes i viktreduceringsstudierna ligger för naltrexon på 16 mg och 32 mg och för bupropion på 360 mg dagligen. En mekanistisk studie har genomförts där 40 överviktiga kvinnor efter 14 timmars fasta först fick se en video med mat och sedan en med neutralt innehåll samtidigt som aktiviteten i hjärnan kartlades med funktionell magnetresonans. Man såg då att Mysimba minskade aktiviteten i hypotalamus i områden som stimulerar aptiten medan aktiviteten i centra som är involverade i inhibitorisk kontroll ökade [6].

I den första COR-BMOD studien randomiserades 793 individer i åldern 18-65 år med BMI 30-45 eller BMI 27-45 i kombination med hypertoni eller hyperlipidemi [2]. Man exkluderade individer med diabetes, hjärt- kärlsjukdom, njur- eller leversjukdom, psykiatrisk sjukdom, epilepsi, tidigare gastric by pass-opererade, rökare och individer med alkoholöverkonsumtion. Deltagarna randomiserades till antingen 32 mg naltrexon/360 mg bupropion eller placebo i 56 veckor. Den medikamentella behandlingen kombinerades med intensiv beteendemodifikation bestående av åtgärder för kalori restriktion och ökad fysisk aktivitet med sammanlagt 28 gruppträffar under behandlingstiden. Efter studiens slut utvärderade man viktförändring, kardiometabola markörer, psykosociala aspekter (viktrelaterad livskvalitet och aptitförändring) samt säkerhetsdata med biverkningsprofil. Efter 56 veckor hade 50,9 procent av deltagarna fullföljt hela studien. När det gäller avhopp kom 18,4 procent aldrig på uppföljningsbesök, 23,7 procent avslutade någon gång under studiens gång och ytterligare 6,9 procent följde inte protokollet till sista uppföljningsbesöket. Motsvarande siffror för placebogruppen var 52,5 procent som fullföljde, 4,5 procent som inte gjorde uppföljningsbesök, 37,1 procent som avslutade under studien och 5,9 procent som avvek före sista besöket. Utvärderingen gjordes därför för tre grupper, 1) de som fullföljde hela studien (106 med placebo och 301 med aktiv substans; n=407), 2) de som hade någon mätning efter baseline (193 med placebo och 482 med aktiv substans) och 3) alla som randomiserades till studien (modifierad-intention to treat = mITT) (202 med placebo och 591 med aktiv substans; n=793). För grupp 2 och 3 skilde sig inte resultaten åt och endast grupp 1 och 3 redovisades

därför här. Viktnedgången för de som fullföljde var 7,3 procent för placebogrupper och 11,5 procent för aktivt behandlade ($p < 0,001$). Motsvarande för mITT-gruppen var 5,1 procent respektive 9,3 procent för aktivt behandlade ($p < 0,001$). Bland de kardiometbola markörerna minskade midjemått, triglycerider, P-insulin och HOMA-IR signifikant och HDL ökade signifikant. Ingen förändring noterades för LDL, hs-CRP eller P-glukos. Summeringen av livskvalitetsenkäter visade signifikanta förbättringar. Biverkningar i form av illamående, huvudvärk, obstipation, yrsel och muntorrhet, tremor, buksmärter och öronsus rapporterades signifikant oftare i den aktivt behandlade gruppen än i placebogrupper. Ingen skillnad förelåg beträffande rapporterade psykiatriska symtom såsom oro, depression eller sömnstörning.

I den andra studien (COR-I), som är den största, randomiserades 1742 individer med samma kriterier som i den första studien, undantaget att rökare fick delta [3]. Totalt screenades 2930 individer och av dessa inkluderades 1742 (59,5 procent). Deltagarna randomiserades i tre grupper till antingen placebo, 16 mg (N16) eller 32 mg (N32) naltrexon i kombination med 360 mg bupropion i 56 veckor. Alla deltagare erhöll råd för kalori restriktion på 500 kcal/dag i relation till estimerat behov och ökad fysisk aktivitet. Efter studiens slut utvärderades viktförändring, kardiometabola markörer, psykosociala aspekter (viktrelaterad livskvalitet och aptitförändring) samt säkerhetsdata med biverkningsprofil. Efter 56 veckor hade 290/581 (50 procent) i placebogrupper, 284/578 (49 procent) i N16 gruppen och 296/583 (51 procent) i N32 gruppen fullföljt studien. Viktnedgången för de som fullföljde var 1,9 kg (1,8 procent) i placebogrupper, 6,5 kg (6,7 procent) i N16 gruppen och 8,0 kg (8,1 procent) i N32 gruppen. Motsvarande för alla randomiserade som hade något mätvärde senare och där detta sista värde användes som slutvärde (last observation carried forward) var 0,9 kg (0,9 procent), 3,2 kg (3,3 procent) respektive 3,9 kg (4,0 procent). Utvärderingen av kardiovaskulära markörer och livskvalitetsmätningar visade jämförbara resultat med förra studien. Signifikant fler i de aktivt behandlade grupperna avslutade studien i förtid pga biverkningar (9,8 procent i placebogrupper, 21,4 procent i 16N- och 19,5 procent i 32N-grupper). Biverkningsmönstret var likartat jämfört med tidigare studie.

I COR-II studien ingick 1496 obesa patienter med samma inklusionskriterier som tidigare och 1001 randomiserades till behandling med naltrexon 32 mg/bupropion 360 mg och 495 till placebo under 56 veckor [4]. Av dessa fullföljde 538 (53,7 procent) respektive 267 (53,9 procent) studien. Modifierad intention to treat (mITT) bestod av de som hade påbörjat studien och kommit på något av uppföljningsbesöken, vilket var 825 (82,4 procent) deltagare med aktiv behandling och 456 (92 procent) av de med placebo. Redan vid 28 veckor hade genomsnittsvikten sjunkit med 6,5 procent i N32 m-ITT gruppen och minskningen under den resterande tiden till 56 veckor var mera blygsam och stannade på totalt 6,4 procent. Motsvarande siffror för placebogrupper var 1,9 procent och därefter skedde en viktökning under senare halvåret och stannade på totalt 1,2 procent minskning. För de som fullföljde var viktnedgången högre, 8,2 procent för N32-grupper och 1,4 procent för placebo.

En studie av 505 patienter med fetma (medelvärde 106 kg; BMI 37) och icke insulinbehandlad Typ 2 diabetes har redovisats som abstrakt vid American Diabetes Associations möte 2010 [7]. Två tredjedelar av deltagarna erhöll 32 mg naloxone/360 mg bupropion och en tredjedel erhöll placebo. Efter 56 veckor hade 52 procent av gruppen med aktiv substans fullföljt studien och gått ner 5,0% i vikt medan placebogrupper hade fullföljt till 59 procent med en viktnedgång på endast 1,8 procent ($p < 0,001$). Patienterna som fått aktiv behandling hade signifikant förbättrat HbA1c, midjemått, triglycerider och HDL. För LDL, f-P-glukos, S-insulin och HOMA-IR fanns positiva trender som dock inte var signifikanta.

Kliniska observanda

Det har på marknaden funnits flera andra centralt verkande preparat med indikationen viktminskning. Samtliga dessa har efter en tids användning blivit indragna på grund av farliga eller oacceptabla biverkningar. Problemet med dessa droger är att de förutom den anorektiska effekten även har effekter på blodtryck och stämningsläge. Det har gett upphov till ökade allvarliga kardiovaskulära händelser och depressiva tendenser med suicidrisk. Substanserna är inte är tillräckligt specifikt verkande på endast aptiten utan ger upphov till andra ogynnsamma effekter.

Sammanfattningsvis när det gäller Mysimba kan sägas att deltagarna i samtliga studier är selekterade så att endast hälften uppfyller inklusionskriterierna och bland dessa så hoppar ca 50 procent av under studiens gång. Den huvudsakliga viktneidgången uppnås under det första halvåret och sedan går vikten ner långsammare eller stannar av. Biverkningarna har framför allt varit av gastrointestinal natur, mest illamående följt av obstipation, magknip och diarré. Man har inte kunna påvisa några psykiatriska biverkningar som varit begränsande för tidigare centralt verkande preparat. Dock har individer med tidigare psykiatriska sjukdomar inte fått vara med i studierna. De biverkningar som har förekommit har varit beskedliga och få av allvarlig art. Man har dock noterat en transient blodtrycksökning mest av det diastoliska trycket samt hjärtklappning, vilket har gjort att FDA begärt kompletterande studier för att undersöka om patienter som behandlas med Mysimba har mer kardiovaskulära händelser än viktmatchade kontroller. Interimsanalysen av denna studie (Light studien) visar att det inte föreligger någon överrisk och FDA har därför i september 2014 godkänt preparatet. Företaget är dock ålagt att fullfölja Light studien och fortsätta monitorera kardiovaskulära händelser.

Bupropion per se har kända biverkningar i form av sömnsvårigheter, minskad aptit, muntorrhet, gastrointestinala besvär, huvudvärk och yrsel. Bupropion sänker också kramptröskeln och kan ge kramper vid höga doser eller vid samtidig behandling med andra läkemedel. Substansen hämmar enzymet CYP2D6 i levern vilket har betydelse vid samtidig annan medicinering som metaboliseras av samma enzymssystem, t ex kodein, tramadol, tamoxifen, metoprolol, SSRI och risperidon. Intag av grapefruktjuice kan också påverka enzymssystemet.

Naltrexon kan ge biverkningar i form av illamående och magsmärtor, muskel- och ledvärk, trötthet, huvudvärk och yrsel och sömnsvårigheter. Man kan också drabbas av svettningar, hudutslag och nedsatt potens. Aptitlöshet är en annan biverkan som man för det aktuella läkemedlet Mysimba utnyttjar som en verkan. I sällsynta fall kan naltrexon ge upphov till måttlig till svår depression, leverpåverkan och blödningsrubbing pga trombocytopeni.

Kostnadmässiga och andra konsekvenser för vården

Fetma har medicinska konsekvenser i form av metabola sjukdomar som ger kardiovaskulära effekter med hjärtinfarkt och stroke samt diabetes mellitus och dess följsjukdomar. Behandling finns för många andra metabola riskfaktorer som hypertoni, lipidrubbingar och diabetes. För fetma har vi dock mycket lite att erbjuda. Kirurgiska ingrepp i form av gastric by-pass operationer är inte riskfria, är kostnadskrävande och ger senkomplikationer av gastrointestinal art. En effektiv behandling av fetma skulle därför vara kostnadsbesparande men förutsätter då att preparatet har ett överkomligt pris och att det kan ges till stora patientpopulationer utan att förorsaka allvarliga biverkningar. Någon hälsoekonomisk analys av Mysimba finns inte i nuläget.

Andra avslutade och pågående studier

Mysimba utvecklas i dagsläget endast för indikationen fetma.

Andra substanser i pipeline för samma indikation

Flera andra substanser undersöks för att kunna användas i kampen mot fetman. Kombinationen phentermine/topiramate är godkänt av FDA vid fetma men anses ha fler biverkningar än den aktuella kombinationen naltrexon/bupropion [8] [9]. Preparatet phentermine/topiramate har fått negativ respons från EMA, men en kompletterad ansökan har skickats in.

Novo Nordisk har skickat in registreringsansökan för liraglutid till EMA och ett godkännande beräknas till slutet av 2014/början av 2015.

Uppföljningsmöjligheter

Om man godkänner preparatet med indikationen fetma så måste denna behandling följas upp på ett strukturerat och noggrant sätt. Tidigare preparat i samma genre har efter en tids användning blivit indragna pga allvarliga biverkningar och man måste därför ha kontroll över eventuella oönskade effekter.

Sverige har via Läkemedelsregister, diagnosregistrering och andra register goda möjligheter att följa upp patienter som fått specifika läkemedel. Centralisering av patienterna till sjukhus- eller specialmottagningar i primärvården skulle underlätta uppföljning. Strukturerad uppföljning är nödvändigt för dessa centralt verkande preparat som ofta visat sig ge biverkningar som inte framkommit i föregående studier.

Andra marknader

På basen av de tre stora pivotala fas III-studierna ansökte Orexigen hos Food and Drug Administration (FDA) i USA 2011 för att få saluföra Mysimba för viktreducering. FDA godkände emellertid inte Mysimba utan krävde att företaget skulle göra kompletterande studier för att visa att obesa patienter som får Mysimba inte har ökad risk för kardiovaskulära händelser. Man genomför därför en studie, Mysimba Cardiovascular Outcomes Trial (CVOT), the Light study, omfattande 8900 individer i USA. En interimanalys av Light study, har visat resultat till Mysimbas fördel och december 2013 presenterades resultaten för FDA. Studien är ännu ej publicerad men på basen av interimanalysen har FDA i september 2014 godkänt Mysimba på indikation övervikt till patienter med BMI>30 eller BMI>27 i kombination med en annan kardiovaskulär riskfaktor. Patienterna ska följas upp noga och efter 12 veckor ska patienten ha minskat minst 5 procent i vikt och i annat fall avsluta behandlingen. Mysimba är kontraindicerat hos patienter med tidigare epilepsi eller har ökad risk för kramper, patienter med okontrollerat högt blodtryck, har ätstörningar, planerar att bli eller är gravida. Behandlingen får inte ges tillsammans med opioider. FDA kräver fortsatta studier på kardiovaskulära risker och farmakologiska studier på barn ner till 7 års ålder. Man föreslår djurstudier med särskilt fokus på påverkan på tillväxt, utveckling, beteende, inlärning och minnesfunktioner. Hos vuxna krävs kompletterande farmakologiska data vid njur- och leversvikt samt effekt på hjärtats retledningssystem samt interaktionsstudier med andra läkemedel. I USA kommer preparatet att saluföras av Takeda Pharmaceuticals.

Företagets marknadsföring

Inga kommentarer.

Författare

Mona Landin-Olsson, överläkare/adj professor
Endokrinologiska kliniken
Skånes Universitetssjukhus

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden

Enstaka arvoderade föreläsningar för olika läkemedelsbolag, frekvens 1-4 per termin.
Föreläsningar i samband med utbildningsmöten arrangerade av Novo Nordisk, Dagens medicin och Global Health.
Konsultuppdrag för Novo Nordisk och Lilly Läkemedel (medverkan i film) år 2011 och 2014.
Deltagit kliniska forskningsstudier som initierats och finansierats av läkemedelsindustrin, preparat som rör fetma, diabetes och blodfettrubbningar. Studier från Lilly, Novo Nordisk, Pfizer, Sanofi etc.

Referenser

1. Statistiska centralbyrån-BMI tabeller – <http://www.scb.se/sv /Hitta-statistik/Statistik-efter-amne/Levnadsforhallanden/Levnadsforhallanden/Undersokningarna-av-levnadsforhallanden-ULFSILC/12202/12209/>
2. Wadden TA, Foreyt JP, Foster GD, Hill JO, Klein S, O'Neil PM, Perri MG, Pi-Sunyer FX, Rock CL, Erickson JS, Maier HN, Kim DD, Dunayevich E. Weight loss with naltrexone SR/bupropion SR combination therapy as an adjunct to behavior modification: the COR-BMOD trial. *Obesity (Silver Spring)*. 2011 Jan;19(1):110-20.
3. Greenway FL1, Fujioka K, Plodkowski RA, Mudaliar S, Guttadauria M, Erickson J, Kim DD, Dunayevich E; COR-I Study Group. Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-I): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2010 Aug 21;376(9741):595-605.
4. Apovian CM, Aronne L, Rubino D, Still C, Wyatt H, Burns C, Kim D, Dunayevich E; COR-II Study Group. A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-II). *Obesity (Silver Spring)*. 2013 May;21(5):935-43. doi: 10.1002/oby.20309. PubMed PMID: 23408728; PubMed Central PMCID: PMC3739931.
5. Smith SR, Fujioka K, Gupta AK, Billes SK, Burns C, Kim D, Dunayevich E, Greenway FL. Combination therapy with naltrexone and bupropion for obesity reduces total and visceral adiposity. *Diabetes Obes Metab*. 2013 Sep;15(9):863-6.
6. Wang GJ, Tomasi D, Volkow ND, Wang R, Telang F, Caparelli EC, Dunayevich E. Effect of combined naltrexone and bupropion therapy on the brain's reactivity to food cues. *Int J Obes (Lond)*. 2014 May;38(5):682-8.
7. Hollander P, Gupta AK, Plodkowski R, Greenway F, Bays H, Burns C, Klassen P, Fujioka K. Effects of naloxone sustained-release/bupropion sustained-release combination therapy on body weight and glycemic parameters in overweight and obese patients with Type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2013; 36 (12): 4022-9.
8. Verpeut JL1, Bello NT. Drug safety evaluation of naltrexone/bupropion for the treatment of obesity. *Expert Opin Drug Saf*. 2014 Apr 28. [Epub ahead of print]
9. Carter R, Muralidarane A, Ray S, Soeda J, Oben J. Recent advancements in drug treatment of obesity. *Clin Med*. 2012 Oct;12(5):456-60. Review.