

cloridrato de naltrexona + cloridrato de bupropiona

Bula para Profissional da saúde Comprimido revestido de liberação prolongada

8 mg + 90 mg

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

cloridrato de naltrexona + cloridrato de bupropiona

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999.

APRESENTAÇÃO

Comprimido revestido de liberação prolongada 8 mg + 90 mg: embalagem com 120 comprimidos revestidos de liberação prolongada.

USO ORAL USO ADULTO

Composição:

Cada comprimido revestido de liberação prolongada contém:

cloridrato de naltrexona 8 mg

cloridrato de bupropiona 90 mg

Excipiente* q.s.p 1 comprimido revestido de liberação prolongada

*Excipientes: celulose microcristalina, hiprolose, acetato de sódio, sílica vaporizada, cloridrato de cisteína, estearato de magnésio, lactose, crospovidona, amarelo de quinolina laca de alumínio, sacarose, edetato dissódico di-hidratado, hipromelose, azul de indigotina 132 laca de alumínio, lactose monoidratada, dióxido de silício, álcool polivinílico, macrogol e talco.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é indicado como adjuvante de dieta hipocalórica e aumento da atividade física para controle crônico de peso em adultos com índice de massa corporal (IMC) inicial de:

– 30 kg/m² ou acima (obeso) ou;

– 27 kg/m² a 30 kg/m² (sobrepeso) na presença de pelo menos uma comorbidade relacionada ao peso (por exemplo, hipertensão, diabetes mellitus tipo 2 ou dislipidemia).

Limitações de uso:

– O efeito de naltrexona + bupropiona na morbidade e mortalidade cardiovascular não foi estabelecido.

– Não foram estabelecidas a segurança e a eficácia de naltrexona + bupropiona em combinação com outros produtos destinados à perda de peso, incluindo medicamentos de prescrição, medicamentos isentos de prescrição e preparações à base de plantas.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Os efeitos de naltrexona + bupropiona na perda de peso em conjunto com a redução da ingestão calórica e aumento da atividade física foram estudados em estudos duplo-cegos, controlados por placebo (faixa de IMC 27 a 45 kg/m²) com durações de estudo de 16 a 56 semanas, randomizados para naltrexona (16 a 50 mg/dia) e/ou bupropiona (300 a 400 mg/dia) ou placebo.

Efeito na perda de peso e manutenção do peso

Quatro estudos multicêntricos, duplo-cegos, controlados com placebo, de 56 semanas para obesidade (COR-I, COR-II, COR-BMOD e COR-Diabetes) foram conduzidos para avaliar o efeito de naltrexona + bupropiona em conjunto com mudança do estilo de vida em 4.536 pacientes randomizados para naltrexona + bupropiona ou placebo. Os estudos COR-I, COR-II e COR-BMOD incluíram pacientes com obesidade (IMC 30 kg/m² ou acima) ou sobrepeso (IMC 27 kg/m² ou acima) e pelo menos uma comorbidade (hipertensão ou dislipidemia). O estudo COR-Diabetes envolveu pacientes com IMC maior que 27 kg/m² com diabetes tipo 2 com ou sem hipertensão e/ou dislipidemia.

O tratamento foi iniciado com um período de titulação de dose de três semanas, seguido de aproximadamente 1 ano de tratamento contínuo. Os pacientes foram instruídos a tomar naltrexona + bupropiona com alimentos. COR-I e COR-II incluíram um programa consistindo em uma dieta reduzida em calorias, resultando em uma diminuição aproximada de 500 kcal/dia na ingestão calórica, aconselhamento comportamental e aumento da atividade física. O COR-BMOD incluiu um programa intensivo de mudança comportamental, consistindo em 28 sessões de aconselhamento em grupo durante 56 semanas, bem como uma dieta prescrita e esquema de exercícios. O COR-Diabetes avaliou pacientes com diabetes tipo 2 que não atingiram o objetivo glicêmico de HbA1c menor que 7%, tanto com agentes antidiabéticos orais quanto com dieta e exercícios isolados. Da população total desses quatro estudos, 24% tinham hipertensão, 54% tinham dislipidemia no início do estudo e 10% tinham diabetes tipo 2.

Além do COR-Diabetes, que incluiu apenas pacientes com diabetes tipo 2, as características demográficas dos pacientes foram semelhantes nos quatro estudos. Para as quatro populações experimentais combinadas, a idade média foi de 46 anos, 83% eram do sexo feminino, 77% eram caucasianos, 18% eram negros e 5% eram outras raças. No início do estudo, o IMC

médio foi de 36 kg/m² e a circunferência média da cintura foi de 110 cm.

Uma porcentagem substancial de pacientes randomizados retirou-se dos estudos antes da semana 56: 45% do grupo placebo e 46% do grupo naltrexona + bupropiona. A maioria desses pacientes interrompeu dentro das primeiras 12 semanas de tratamento. Aproximadamente 24% dos pacientes tratados com naltrexona + bupropiona e 12% dos pacientes tratados com placebo descontinuaram o tratamento devido a uma reação adversa (ver “Reações adversas”).

Os desfechos co-primários foram a alteração percentual do peso corporal inicial e a proporção de pacientes que atingiram pelo menos uma redução de 5% no peso corporal. No estudo COR-I de 56 semanas, a alteração média no peso corporal foi de -5,4% entre os pacientes randomizados para naltrexona + bupropiona 32 mg/360 mg, comparado com -1,3% entre os pacientes designados para placebo (População com Intenção de Tratar [ITT]), como mostrado na Tabela 1 e Figura 1. Neste estudo, a redução de pelo menos 5% do peso corporal em relação ao valor basal ocorreu com maior frequência em pacientes tratados com naltrexona + bupropiona 32 mg/360 mg em comparação com placebo (42% vs. 17%; Tabela 1). Os resultados de COR-BMOD e COR-Diabetes são mostrados na Tabela 1 e Figuras 2 e 3.

Tabela 1. Alterações no peso em estudos de 56 semanas com naltrexona + bupropiona (ITT/LOCF*)

	COR-I		COR-BMOD		COR-Diabetes	
	naltrexona + bupropiona 32 mg/ 360 mg	Placebo	naltrexona + bupropiona 32 mg/ 360 mg	Placebo	naltrexona + bupropiona 32 mg/ 360 mg	Placebo
N	538	536	565	196	321	166
Peso (kg)						
Média do valor basal (DP)	99,8 (16,1)	99,5 (14,4)	100,3 (15,5)	101,8 (15,0)	104,2 (19,1)	105,3 (16,9)
Mudança média % de LS do valor basal (SE)	-5,4 (0,3)	-1,3 (0,3)	-8,1 (0,4)	-4,9 (0,6)	-3,7 (0,3)	-1,7 (0,4)
Diferença do placebo (IC95%)	-4,1 [†] (-4,9, -3,3)		3,2 [†] (-4,5, -1,8)		2,0 [†] (-3,0, -1,0)	
Porcentagem de pacientes que perderam 5% ou mais do peso corporal	42	17	57	43	36	18
Diferença de risco vs placebo (IC95%)	25 [†] (19, 30)		14 [†] (6, 22)		18 [†] (9, 25)	
Porcentagem de pacientes que perderam peso 10% ou mais do peso corporal	21	7	35	21	15	5
Diferença de risco vs placebo (IC95%)	14 [†] (10, 18)		14 [†] (7, 21)		10 [‡] (4, 15)	

LS: Least Squares

O erro tipo I foi controlado nos três desfechos

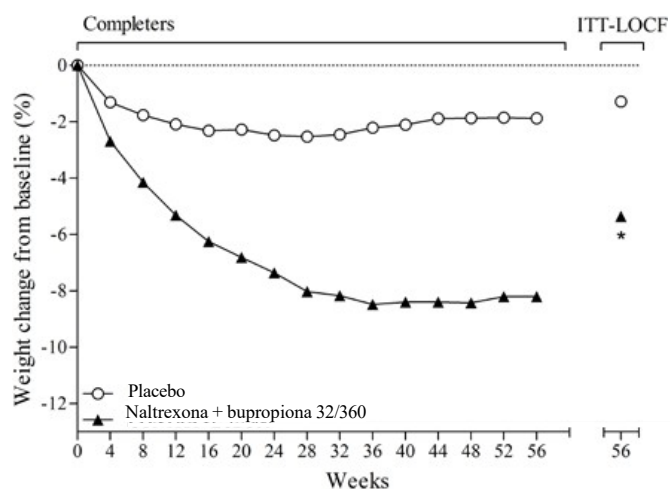
*Baseado na última observação levada adiante (LOCF) em todos os indivíduos randomizados que tiveram uma medição do peso corporal basal e pelo menos uma medição do peso corporal após o basal durante a fase definida de tratamento. Todos os dados de peso corporal disponíveis durante a fase duplo-cega de tratamento estão incluídos na análise, incluindo dados coletados de indivíduos que descontinuaram o fármaco em estudo.

[†] Diferença do placebo, p <0,001

[‡] Diferença do placebo, p <0,01

As porcentagens de pacientes que atingiram a perda de, pelo menos, 5% ou pelo menos 10% do peso corporal desde o basal foram superiores entre os randomizados para naltrexona + bupropiona, comparativamente ao placebo, nos quatro estudos de obesidade (Tabela 1).

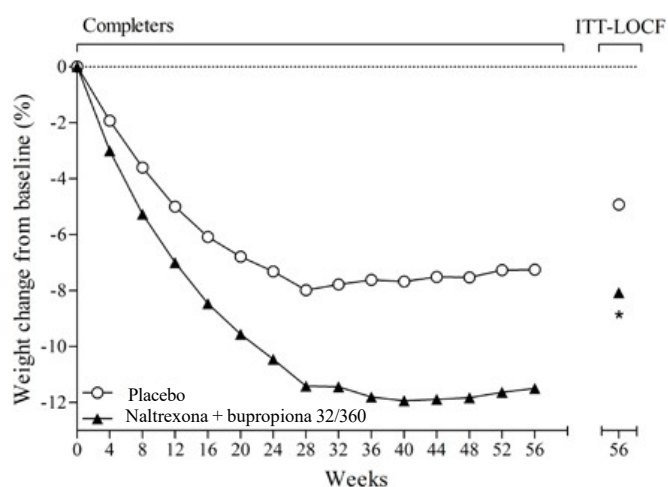
Figura 1. Perda de peso ao longo do tempo na população que completou: Estudo COR-I



* $p < 0,001$ versus placebo

Estudo COR-I: 50,1% no grupo placebo e 49,2% no grupo naltrexona + bupropiona descontinuaram o fármaco em estudo.

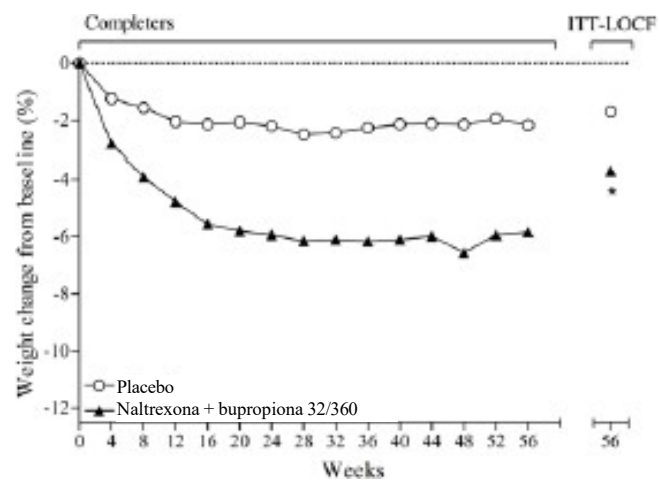
Figura 2. Perda de peso ao longo do tempo na população que completou: Estudo COR-BMOD



* $p < 0,001$ versus placebo

Estudo COR-BMOD: 41,6% no grupo placebo e 42,1% no grupo naltrexona + bupropiona descontinuaram o fármaco em estudo.

Figura 3. Perda de peso ao longo do tempo na população que completou: Estudo COR-Diabetes



* $p < 0,001$ versus placebo

Estudo COR-Diabetes: 41,2% no grupo placebo e 47,8% no grupo naltrexona + bupropiona descontinuaram o fármaco em estudo.

estudo.

Efeito nos parâmetros cardiovasculares e metabólicos

Alterações nos parâmetros cardiovasculares e metabólicos associados à obesidade são apresentadas para COR-I e COR-BMOD (Tabela 2). Alterações na pressão sanguínea média e frequência cardíaca são descritas em outra seção (ver “Advertências e precauções”).

Tabela 2. Mudança nos marcadores de parâmetros cardiovasculares e metabólicos frente ao valor basal em estudos de 56 semanas com naltrexona + bupropiona 32 mg/360 mg (COR-I e COR-BMOD) *

Parâmetro	COR-I			COR-BMOD		
	naltrexona + bupropiona 32 mg/360 mg N=471	Placebo N=511	naltrexona + bupropiona menos placebo (LS Médio)	naltrexona + bupropiona 32 mg/360 mg N=482	Placebo N=193	naltrexona + bupropiona menos placebo (LS Médio)
Triglicérides mg/dL						
Mediana basal (Q1, Q3)	113 (86, 158)	112 (78, 157)	-10,7 [†]	110 (78, 162)	103 (76, 144)	-9,9 [†]
Mudança mediana %	-11,6	1,7		-17,8	-7,4	
HDL-C, mg/dL						
Média basal (DP)	51,9 (13,6)	52,0 (13,6)	7,2	53,6 (13,5)	55,3 (12,9)	6,6
Mudança média LS (SE)	8,0 (0,9)	0,8 (0,9)		9,4 (1,0)	2,8 (1,6)	
LDL-C, mg/dL						
Média basal (DP)	118,8 (32,6)	119,7 (34,8)	-1,5	109,5 (27,5)	109,2 (27,3)	-2,9
Mudança média LS (SE)	-2,0 (1,0)	-0,5 (1,1)		7,1 (1,4)	10,0 (2,2)	
Circunferência da cintura, cm						
Média basal (DP)	108,8 (11,3)	110,0 (12,2)	-3,8 [‡]	109,3 (11,4)	109,0 (11,8)	-3,2 [‡]
Mudança média LS (SE)	-6,2 (0,4)	-2,5 (0,4)		-10,0 (0,5)	-6,8 (0,8)	
Frequência cardíaca, bpm						
Média basal (DP)	72,1 (8,7)	71,8 (8,0)	1,2	70,7 (8,3)	70,4 (9,0)	0,9
Mudança média LS (SE)	1,0 (0,3)	-0,2 (0,3)		1,1 (0,4)	0,2 (0,5)	
Pressão sistólica, mmHg						
Média basal (DP)	118,9 (9,8)	119,0 (9,8)	1,8	116,9 (9,9)	116,7 (10,9)	2,6
Mudança média LS (SE)	-0,1 (0,4)	-1,9 (0,4)		-1,3 (0,5)	-3,9 (0,7)	
Pressão diastólica, mmHg						
Média basal (DP)	77,1 (7,2)	77,3 (6,6)	0,9	78,2 (7,2)	77,2 (7,4)	1,4
Mudança média LS (SE)	0,0 (0,3)	-0,9 (0,3)		-1,4 (0,3)	-2,8 (0,5)	

LS: Least Squares

Q1: primeiro quartil; Q3: terceiro quartil

* Baseado na última observação levada adiante (LOCF) durante o estudo do fármaco

[†] Estimativa de Hodges-Lehmann da diferença de tratamento

[‡] Estatisticamente significativo vs. placebo (p <0,001) com base no procedimento do método de teste fechado pré-

especificado para controlar o erro do Tipo I

Efeito de naltrexona + bupropiona nos parâmetros cardiometabólicos e na antropometria em pacientes com diabetes mellitus tipo 2

As alterações no controle da glicemia observadas desde o início até a semana 56 entre os pacientes com diabetes tipo 2 e obesidade, randomizados para naltrexona + bupropiona 32 mg/360 mg ou placebo são apresentadas na Tabela 3.

Tabela 3. Alterações nos parâmetros cardiometabólicos e circunferência da cintura em pacientes com diabetes mellitus Tipo 2 em um estudo de 56 semanas com naltrexona + bupropiona 32 mg/360 mg (COR-Diabetes)

	naltrexona + bupropiona 32 mg/360 mg N=265		Placebo N=159		naltrexona + bupropiona menos placebo (Média LS)
	Basal	Mudança em relação ao basal (Média LS)	Basal	Mudança em relação ao basal (Média LS)	
HbA1c (%)	8,0	-0,6	8,0	-0,1	-0,5*
Glicemia de jejum (mg/dL)	160,0	-11,9	163,9	-4,0	-7,9
Circunferência da cintura (cm)	115,0	-5,0	114,3	-2,9	-2,1
Pressão sistólica (mmHg)	125,0	0,0	124,5	-1,1	1,2
Pressão diastólica (mmHg)	77,5	-1,1	77,4	-1,5	0,4
Frequência cardíaca (bpm)	72,9	0,7	73,1	-0,2	0,9
	Basal	Mudança em relação ao valor basal (Média LS)	Basal	Mudança em relação ao valor basal (Média LS)	naltrexona + bupropiona menos placebo (Média LS)
Triglicérides (mg/dL) †	147 (98, 200)	-7,7	168 (114, 236)	-8,6	-3,3
HDL colesterol (mg/dL)	46,2	7,4	46,1	-0,2	7,6
LDL colesterol (mg/dL)	100,2	2,4	101,0	4,2	-1,9

LS: Least Squares

Baseado na última observação levada adiante (LOCF) durante o estudo do fármaco

* Estatisticamente significativo vs. placebo ($p < 0,001$) com base no procedimento do método de teste fechado pré-especificado para controlar o erro do Tipo I

† Os valores são a mediana do valor basal (primeiro e terceiro quartis), mudança mediana em % e a estimativa de Hodges-Lehmann da diferença mediana de tratamento

Efeito na composição corporal

Em um subconjunto de 124 pacientes (79 naltrexona + bupropiona, 45 placebo), a composição corporal foi medida usando a absorciometria por raios-X de dupla energia (DEXA). A avaliação DEXA mostrou que a massa gorda corporal média total diminuiu em 4,7 kg (11,7%) no grupo naltrexona + bupropiona vs. 1,4 kg (4,3%) no grupo placebo na semana 52/LOCF (diferença de tratamento, -3,3 kg [-7,4%], $p < 0,01$).

Referências:

1. Greenway FL, Fujioka K, et al. 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;376(9741):595-605.
2. Apovian CM, Aronne L, et al. A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-II). *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21(5):935-943.
3. Wadden TA, Foreyt JP, et al. Weight loss with naltrexone SR/bupropion SR combination therapy as an adjunct to behavior modification: The COR-BMOD trial. *Obesity (Silver Spring)*. 2011;19(1):110-120.
4. Hollander P, Gupta AK, et al. Effects of naltrexone 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):4022-4029.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação

Este medicamento tem dois componentes ativos: naltrexona, um antagonista opioide, e bupropiona, um inibidor relativamente fraco da recaptção neuronal de dopamina e norepinefrina. Estudos não-clínicos sugerem que a naltrexona e a bupropiona têm efeitos em duas áreas distintas do cérebro envolvidas na regulação da ingestão de alimentos: o hipotálamo (centro regulador do apetite) e o circuito mesolímbico da dopamina (sistema de recompensa). Os efeitos neuroquímicos exatos de naltrexona + bupropiona que levam à perda de peso não são totalmente compreendidos.

Farmacodinâmica

Combinadas, a bupropiona e a naltrexona aumentaram, *in vitro*, a taxa de disparos dos neurônios hipotalâmicos da pro-opiomelanocortina (POMC), que estão associados à regulação do apetite.

A combinação de bupropiona e naltrexona também reduziu a ingestão de alimentos quando injetada diretamente na área tegmental ventral do circuito mesolímbico em camundongos, uma área associada à regulação das vias de recompensa.

Farmacocinética Absorção Naltrexona

Após administração oral única de naltrexona + bupropiona (dois comprimidos de 8 mg de naltrexona/90 mg de bupropiona) a indivíduos saudáveis, a concentração plasmática máxima média de naltrexona ($C_{máx}$) foi de 1,4 ng/mL, o tempo até a concentração máxima ($T_{máx}$) foi de 2 horas e a extensão da exposição (ASC_{0-inf}) foi de 8,4 ng.h/mL.

Bupropiona

Após administração oral única de naltrexona + bupropiona (dois comprimidos de 8 mg de naltrexona/90 mg de bupropiona) a indivíduos saudáveis, a concentração plasmática máxima média de bupropiona ($C_{máx}$) foi de 168 ng/mL, o tempo até a concentração plasmática máxima ($T_{máx}$) foi de três horas e a extensão da exposição (ASC_{0-inf}) foi de 1.607 ng.h/mL.

Efeito dos alimentos na absorção

Quando naltrexona + bupropiona foi administrado com uma refeição rica em gorduras, a ASC e a $C_{máx}$ da naltrexona aumentaram 2,1 vezes e 3,7 vezes, respectivamente, e a ASC e a $C_{máx}$ da bupropiona aumentaram 1,4 vezes e 1,8 vezes, respectivamente. No estado de equilíbrio, o efeito do alimento aumentou a ASC e a $C_{máx}$ da naltrexona em 1,7 vezes e 1,9 vezes, respectivamente, e aumentou a ASC e a $C_{máx}$ da bupropiona em 1,1 vezes e 1,3 vezes, respectivamente. Assim, naltrexona + bupropiona não deve ser tomado com refeições com alto teor de gordura, devido aos significativos aumentos na exposição sistêmica à bupropiona e à naltrexona.

Distribuição Naltrexona

A naltrexona é 21% ligada às proteínas plasmáticas. O volume aparente médio de distribuição da naltrexona no estado de equilíbrio (V_{ss}/F) é de 5.697 litros.

Bupropiona

A bupropiona é 84% ligada às proteínas plasmáticas. O volume aparente médio de distribuição da bupropiona no estado de equilíbrio (V_{ss}/F) é de 880 litros.

Metabolismo e excreção Naltrexona

O principal metabolito da naltrexona é o 6-beta-naltrexol. Acredita-se que a atividade da naltrexona seja o resultado tanto do composto original quanto do metabolito 6-beta-naltrexol. Embora menos potente, o 6-beta-naltrexol é eliminado mais lentamente e, portanto, circula em concentrações muito mais elevadas do que a naltrexona. A naltrexona e o 6-beta-naltrexol não são metabolizados pelas enzimas do citocromo P450 e estudos *in vitro* indicam que não há potencial para inibição ou indução de isoenzimas importantes.

A naltrexona e seus metabólitos são excretados principalmente pelo rim (53% a 79% da dose). A excreção urinária de naltrexona inalterada é responsável por menos de 2% de uma dose oral. A excreção urinária de 6-beta-naltrexol inalterado e conjugado é responsável por 43% de uma dose oral. A depuração renal da naltrexona varia de 30 a 127 mL/min, sugerindo que a eliminação renal é principalmente por filtração glomerular. A depuração renal do 6-beta-naltrexol varia de 230 a 369 mL/min, sugerindo um mecanismo adicional de secreção tubular renal. A excreção fecal é uma via de eliminação menor. Após administração oral única de comprimidos de naltrexona + bupropiona a indivíduos saudáveis, a meia-vida de eliminação ($T_{1/2}$) foi de aproximadamente 5 horas para a naltrexona. Após a administração duas vezes por dia de naltrexona + bupropiona, a naltrexona não se acumulou e a sua cinética pareceu ser linear.

No entanto, em comparação com naltrexona, o 6-beta-naltrexol se acumula em maior extensão (taxa de acumulação ~ 3).

Bupropiona

A bupropiona é extensamente metabolizada em três metabólitos ativos: hidroxibupropiona, treidrobupropiona e eritroidrobupropiona. Os metabólitos têm uma eliminação mais longa do que a bupropiona e se acumulam em maior extensão. Após a administração de bupropiona, mais de 90% da exposição é resultado de metabólitos. Os achados *in vitro* sugerem que o CYP2B6 é a principal isoenzima envolvida na formação da hidroxibupropiona, enquanto as isoenzimas do citocromo P450 não estão envolvidas na formação dos outros metabólitos ativos.

A bupropiona e seus metabólitos inibem o CYP2D6. A ligação às proteínas plasmáticas da hidroxibupropiona é semelhante à da bupropiona (84%), enquanto os outros dois metabólitos têm aproximadamente metade desta ligação.

Após a administração oral de 200 mg de ¹⁴C-bupropiona em seres humanos, 87% e 10% da dose radioativa foram recuperados na urina e nas fezes, respectivamente. A fração da dose oral de bupropiona excretada inalterada foi de 0,5%, um achado consistente com o amplo metabolismo da bupropiona.

Após administração oral única de comprimidos de naltrexona + bupropiona a indivíduos saudáveis, a meia-vida de eliminação ($T_{1/2}$) foi de aproximadamente 21 horas para a bupropiona. Após a administração duas vezes por dia de naltrexona + bupropiona, os metabólitos de bupropiona e, em menor grau, de bupropiona inalterada, acumulam-se e atingem as concentrações do estado de equilíbrio em aproximadamente uma semana.

Populações específicas Gênero

A análise agrupada dos dados de naltrexona + bupropiona não sugeriu diferenças clinicamente significativas nos parâmetros farmacocinéticos da bupropiona ou da naltrexona com base no sexo.

Raça

A análise agrupada dos dados de naltrexona + bupropiona não sugeriu diferenças clinicamente significativas nos parâmetros farmacocinéticos da bupropiona ou da naltrexona com base na raça.

Idosos

A farmacocinética do naltrexona + bupropiona não foi avaliada na população geriátrica. Os efeitos da idade sobre a farmacocinética da naltrexona ou bupropiona e seus metabólitos não foram totalmente caracterizados. Uma exploração das concentrações de bupropiona no estado de equilíbrio em vários estudos de eficácia sobre a depressão envolvendo pacientes tratados numa faixa de 300 a 750 mg/dia, em um esquema de três tomadas diárias, não revelou relação entre a idade (18 a 83 anos) e concentração plasmática de bupropiona. Um estudo farmacocinético de dose única demonstrou que a distribuição da bupropiona e dos seus metabólitos em idosos foi semelhante à dos indivíduos mais jovens. Esses dados sugerem que não há efeito significativo da idade sobre a concentração de bupropiona; entretanto, outro estudo farmacocinético, de dose única e múltipla, sugeriu que os idosos estão em maior risco de acúmulo de bupropiona e seus metabólitos (ver “Uso em populações específicas”).

Fumantes

Uma análise agrupada dos dados de naltrexona + bupropiona não revelou diferenças significativas nas concentrações plasmáticas de bupropiona ou naltrexona em fumantes em comparação com não fumantes. Os efeitos do tabagismo sobre a farmacocinética da bupropiona foram estudados em 34 voluntários saudáveis do sexo masculino e feminino; 17 eram tabagistas crônicos e 17 não tabagistas. Após a administração oral de uma dose única de 150 mg de bupropiona, não houve diferença estatisticamente significativa na $C_{máx}$, meia-vida, $T_{máx}$, ASC ou depuração da bupropiona ou dos seus metabólitos ativos entre fumantes e não-fumantes.

Insuficiência hepática

Os dados farmacocinéticos de naltrexona + bupropiona em pacientes com insuficiência hepática não estão disponíveis. As seguintes informações estão disponíveis para os princípios ativos individuais:

Naltrexona

Observou-se um aumento na ASC de naltrexona de aproximadamente 5 e 10 vezes em pacientes com cirrose hepática compensada e descompensada, respectivamente, em comparação com indivíduos com função hepática normal. Esses dados também sugerem que alterações na biodisponibilidade da naltrexona estão relacionadas à gravidade da doença hepática.

Bupropiona

O efeito da insuficiência hepática na farmacocinética da bupropiona foi caracterizado em dois estudos de dose única, um em pacientes com doença hepática alcoólica e um segundo em pacientes com cirrose leve a grave.

O primeiro estudo mostrou que a meia-vida da hidroxibupropiona foi significativamente maior em oito pacientes com doença hepática alcoólica do que em oito voluntários saudáveis (32±14 horas vs. 21±5 horas, respectivamente). Embora não estatisticamente significativas, as ASCs para bupropiona e hidroxibupropiona foram mais variáveis e tenderam a ser maiores (entre 53% e 57%) em pacientes com doença hepática alcoólica. As diferenças na meia-vida da bupropiona e dos outros metabólitos nos dois grupos de pacientes foram mínimas.

O segundo estudo clínico não demonstrou diferenças estatisticamente significativas na farmacocinética da bupropiona e dos seus metabólitos ativos em nove indivíduos com cirrose hepática leve a moderada, em comparação com oito voluntários saudáveis. No entanto, foi observada uma maior variabilidade em alguns dos parâmetros farmacocinéticos da bupropiona (ASC, $C_{máx}$ e $T_{máx}$) e nos seus metabólitos ativos ($t_{1/2}$) em indivíduos com cirrose hepática leve a moderada. Em indivíduos com cirrose hepática grave, foram observadas alterações significativas na farmacocinética da bupropiona e seus metabólitos (Tabela 4).

Tabela 4. Farmacocinética da bupropiona e metabólitos em pacientes com cirrose hepática grave: razão relativa a

controles saudáveis equivalentes

	C_{máx}	ASC	T_½	T_{máx}*
Bupropiona	1,69	3,12	1,43	0,5h
Hidroxibupropiona	0,31	1,28	3,88	19h
Treo/eritroidrobupropiona amino álcool	0,69	2,48	1,96	20h

* = Diferença

A dose de naltrexona + bupropiona deve ser reduzida em pacientes com insuficiência hepática (ver “Posologia e administração” e “Uso em populações específicas”).

Insuficiência renal

Não foi realizado um estudo farmacocinético dedicado para naltrexona + bupropiona em indivíduos com insuficiência renal. As seguintes informações estão disponíveis para os princípios ativos individuais:

Naltrexona

Estão disponíveis informações limitadas para naltrexona em pacientes com insuficiência renal moderada a grave. Em um estudo de sete pacientes com doença renal em estágio terminal que necessitavam de diálise, as concentrações plasmáticas máximas de naltrexona foram elevadas em pelo menos 6 vezes em comparação com indivíduos saudáveis.

Bupropiona

Estão disponíveis informações limitadas para bupropiona em pacientes com insuficiência renal moderada a grave. Uma comparação entre estudos com indivíduos normais e pacientes com insuficiência renal terminal demonstrou que os valores de C_{máx} e ASC da bupropiona foram comparáveis nos dois grupos, enquanto os metabólitos hidroxibupropiona e treohidrobupropiona tiveram um aumento de 2,3 e 2,8 vezes, respectivamente, na ASC para pacientes com insuficiência renal terminal. Um segundo estudo, comparando indivíduos normais e pacientes com insuficiência renal moderada a grave (TFG 30,9 ± 10,8 mL/min), mostrou que a exposição após uma dose única de 150 mg de bupropiona foi aproximadamente 2 vezes maior em pacientes com função renal comprometida, enquanto os níveis dos metabólitos hidroxibupropiona e treo/eritroidrobupropiona (combinados) foram semelhantes nos dois grupos. A eliminação da bupropiona e/ou dos principais metabólitos da bupropiona pode ser reduzida pelo comprometimento da função renal.

A dose de naltrexona + bupropiona deve ser reduzida em pacientes com insuficiência renal moderada ou grave. O uso de naltrexona + bupropiona é contraindicado em pacientes com insuficiência renal terminal (ver “Posologia e administração” e “Uso em populações específicas”).

Interações medicamentosas

Avaliação *in vitro* de interações medicamentosas

Em concentrações terapeuticamente relevantes, naltrexona e 6-beta-naltrexol não são os principais inibidores das isoformas de CYP CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ou CYP3A4. Tanto a naltrexona quanto o 6-beta-naltrexol não são os principais indutores das isoformas de CYP CYP1A2, CYP2B6 ou CYP3A4.

A bupropiona e seus metabólitos (hidroxibupropiona, eritroidrobupropiona, treoidrobupropiona) são inibidores da CYP2D6. Estudos *in vitro* sugerem que a paroxetina, a sertralina, a norfluoxetina, a fluvoxamina e o nelfinavir inibem a hidroxilação da bupropiona. Bupropiona (CI₅₀ 9,3 mcM) e seus metabólitos, hidroxibupropiona (CI₅₀ 82 mcM) e a treohidrobupropiona e a eritroidrobupropiona (mistura 1:1; CI₅₀ 7,8 mcM) inibiram o transportador orgânico renal OCT2 a um nível clinicamente relevante. É provável que concentrações sistêmicas de fármaco substrato transportado por OCT2 aumentem como resultado da depuração renal reduzida quando coadministrada com naltrexona + bupropiona.

Efeitos da naltrexona/bupropiona na farmacocinética de outros fármacos

A interação medicamentosa entre naltrexona + bupropiona e os substratos da CYP2D6 (metoprolol) ou outros fármacos (atorvastatina, gliburida, lisinopril, nifedipino, valsartana) foi avaliada. Além disso, a interação medicamentosa entre a bupropiona, um componente do naltrexona + bupropiona, e substratos de CYP2D6 (desipramina) ou outros fármacos (citalopram, lamotrigina) também foi avaliada.

Tabela 5. Efeito da coadministração de naltrexona/bupropiona na exposição sistêmica de outros fármacos

Posologia de naltrexona/bupropiona	Fármaco coadministrado	
	Nome e posologia	Mudanças na exposição sistêmica
Iniciar os seguintes fármacos no limite inferior da faixa terapêutica durante uso concomitante com naltrexona + bupropiona (ver “Interações medicamentosas”):		
Bupropiona 150 mg duas vezes ao dia por 10 dias	Desipramina 50 mg dose única	↑5 vezes ASC, ↑2 vezes C _{máx}
Bupropiona 300 mg (na forma de XL) uma vez ao dia por 14 dias	Citalopram 40 mg uma vez ao dia por 14 dias	↑40% ASC, ↑30% C _{máx}

Naltrexona/bupropiona 16 mg/180 mg duas vezes ao dia por 7 dias	Metoprolol 50 mg dose única	↑4 vezes ASC, ↑2 vezes C _{máx}
Nenhum ajuste de dose é necessário para os seguintes fármacos durante uso concomitante com naltrexona + bupropiona:		
Naltrexona/bupropiona 16 mg/180 mg dose única	Atorvastatina 80 mg dose única	Sem efeito
Naltrexona/bupropiona 16 mg/180 mg dose única	Gliburida 6 mg dose única	Sem efeito
Naltrexona/bupropiona 16 mg/180 mg dose única	Lisinopril 40 mg dose única	Sem efeito
Naltrexona/bupropiona 16 mg/180 mg dose única	Nifedipino 90 mg dose única	Sem efeito
Naltrexona/bupropiona 16 mg/180 mg dose única	Valsartana 320 mg dose única	Sem efeito
Bupropiona 150 mg duas vezes ao dia por 12 dias	Lamotrigina 100 mg dose única	Sem efeito

Digoxina: Os dados da literatura mostraram que a exposição à digoxina foi reduzida quando uma dose oral única de 0,5 mg de digoxina foi administrada 24 horas após uma dose oral única de 150 mg de bupropiona de liberação prolongada em voluntários saudáveis.

Efeitos de outros fármacos na farmacocinética da naltrexona/bupropiona

Interações medicamentosas entre inibidores da CYP2B6 (ticlopidina, clopidogrel, prasugrel), indutores da CYP2B6 (ritonavir, lopinavir) e bupropiona (um dos componentes de naltrexona + bupropiona), ou entre outros fármacos (atorvastatina, gliburida, metoprolol, lisinopril, nifedipino, valsartana) e naltrexona + bupropiona foram avaliados. Embora não seja sistematicamente estudada, carbamazepina, fenobarbital ou fenitoina podem induzir o metabolismo da bupropiona.

Tabela 6. Efeito de fármacos coadministrados na exposição sistêmica de naltrexona/bupropiona

Nome e posologia	Fármacos coadministrados	
	Componentes de naltrexona + bupropiona	Mudança na exposição sistêmica
Não exceder a dose de um comprimido duas vezes ao dia de naltrexona + bupropiona com os seguintes fármacos:		
Ticlopidina 250 mg duas vezes ao dia por 4 dias	Bupropiona	↑85% ASC, ↑38% C _{máx}
	Hidroxi-bupropiona	↓84% ASC, ↓78% C _{máx}
Clopidogrel 75 mg uma vez ao dia por 4 dias	Bupropiona	↑60% ASC, ↑40% C _{máx}
	Hidroxi-bupropiona	↓52% ASC, ↓50% C _{máx}
Nenhum ajuste de dose é necessário para naltrexona + bupropiona com os seguintes fármacos:		
Atorvastatina 80 mg dose única	Naltrexona	Sem efeito
	6-beta naltrexol	Sem efeito
	Bupropiona	Sem efeito
	Hidroxi-bupropiona	Sem efeito
	Treohidro-bupropiona	Sem efeito
	Eritroidro-bupropiona	Sem efeito
Lisinopril 40 mg dose única	Naltrexona	Sem efeito
	6-beta naltrexol	Sem efeito
	Bupropiona	Sem efeito
	Hidroxi-bupropiona	Sem efeito
	Treohidro-bupropiona	Sem efeito
	Eritroidro-bupropiona	Sem efeito
Valsartana 320 mg dose única	Naltrexona	Sem efeito
	6-beta naltrexol	Sem efeito
	Bupropiona	Sem efeito
	Hidroxi-bupropiona	↓14% ASC, sem efeito na C _{máx}
	Treohidro-bupropiona	Sem efeito
	Eritroidro-bupropiona	Sem efeito
Cimetidina 800 mg dose única	Bupropiona	Sem efeito
	Hidroxi-bupropiona	Sem efeito
	Treo/Eritroidro-bupropiona	↑16% ASC, ↑32% C _{máx}
Citalopram 40 mg uma vez ao dia por 14 dias	Bupropiona	Sem efeito
	Hidroxi-bupropiona	Sem efeito
	Treohidro-bupropiona	Sem efeito
	Eritroidro-bupropiona	Sem efeito
Metoprolol	Naltrexona	↓25% ASC, ↓29% C _{máx}

50 mg dose única	6-beta naltrexol Bupropiona Hidroxi bupropiona Treohidro bupropiona Eritroidro bupropiona	Sem efeito Sem efeito Sem efeito Sem efeito Sem efeito
Nifedipino 90 mg dose única	Naltrexona 6-beta naltrexol Bupropiona Hidroxi bupropiona Treohidro bupropiona Eritroidro bupropiona	↑24% ASC, ↑58% C _{máx} Sem efeito Sem efeito na ASC, ↑22% C _{máx} Sem efeito Sem efeito Sem efeito
Prasugrel 10 mg uma vez ao dia por 6 dias	Bupropiona Hidroxi bupropiona	↑18% ASC, ↑14% C _{máx} ↓24%ASC, ↓32% C _{máx}
Use naltrexona + bupropiona com cautela com os seguintes fármacos:		
Gliburida 6 mg dose única *	Naltrexona 6-beta naltrexol Bupropiona Hidroxi bupropiona Treohidro bupropiona Eritroidro bupropiona	↑2 vezes ASC, ↑2 vezes C _{máx} Sem efeito ↑36% ASC, ↑18% C _{máx} ↑22% ASC, ↑21% C _{máx} Sem efeito na ASC, ↑15% C _{máx} Sem efeito
Evitar uso concomitante de naltrexona + bupropiona com os seguintes fármacos:		
Ritonavir 100 mg duas vezes ao dia por 17 dias	Bupropiona Hidroxi bupropiona Treohidro bupropiona Eritroidro bupropiona	↓22% ASC, ↓21 % C _{máx} ↓23% ASC, sem efeito na C _{máx} ↓38% ASC, ↓39 % C _{máx} ↓48% ASC, ↓28 % C _{máx}
600 mg duas vezes ao dia por 8 dias	Bupropiona Hidroxi bupropiona Treohidro bupropiona Eritroidro bupropiona	↓66% ASC, ↓62% C _{máx} ↓78% ASC, ↓42 % C _{máx} ↓50% ASC, ↓58% C _{máx} ↓68% ASC, ↓48 % C _{máx}
Lopinavir/Ritonavir 400 mg/100 mg duas vezes ao dia por 14 dias	Bupropiona Hidroxi bupropiona	↓57% ASC, ↓57% C _{máx} ↓50% ASC, ↓31% C _{máx}
Efavirenz 600 mg uma vez ao dia por 2 semanas	Bupropiona Hidroxi bupropiona	↓55% ASC, ↓34% C _{máx} Sem efeito na ASC, ↑50% C _{máx}

* Os resultados foram confundidos pelo efeito dos alimentos devido à glicose oral coadministrada com o tratamento.

TOXICOLOGIA NÃO-CLÍNICA

Carcinogênese, mutagênese, prejuízo da fertilidade

Estudos para avaliar carcinogênese, mutagênese ou prejuízo da fertilidade com os fármacos combinados de naltrexona + bupropiona não foram conduzidos. Os achados a seguir são de estudos realizados individualmente com naltrexona e bupropiona. Os potenciais efeitos carcinogênicos, mutagênicos e de fertilidade do metabólito 6-beta-naltrexol são desconhecidos. As margens de segurança foram estimadas usando a exposição da área de superfície corporal (mg/m²) com base em um peso corporal de 100 kg.

Em um estudo de carcinogenicidade de dois anos com naltrexona em ratos, houve pequenos aumentos no número de mesoteliomas testiculares em machos e tumores de origem vascular em machos e fêmeas. A incidência de mesotelioma em machos que receberam naltrexona em uma dose de 100 mg/kg/dia (aproximadamente 50 vezes a dose terapêutica recomendada em mg/m² para a dose de manutenção de naltrexona para naltrexona + bupropiona) foi de 6%, comparado com um histórico de incidência máxima de 4%. A incidência de tumores vasculares em machos e fêmeas que receberam doses dietéticas de 100 mg/kg/dia foi de 4%, mas apenas a incidência no sexo feminino foi aumentada em comparação com um controle histórico de incidência máxima de 2%. Não houve evidência de carcinogenicidade em um estudo dietético de dois anos com naltrexona em camundongos machos e fêmeas.

Estudos de carcinogenicidade da bupropiona ao longo da vida foram realizados em ratos e camundongos com doses de até 300 e 150 mg/kg/dia, respectivamente. Estas doses são aproximadamente 15 e 3 vezes a dose humana máxima recomendada (MRHD) do componente de bupropiona em naltrexona + bupropiona, respectivamente, numa base de mg/m². No estudo com ratos houve um aumento nas lesões proliferativas nodulares do fígado em doses de 100 a 300 mg/kg/dia (aproximadamente 5 a 15 vezes a MRHD do componente bupropiona em naltrexona + bupropiona com base em mg/m²); doses mais baixas não foram testadas. A questão se essas lesões podem ou não ser precursoras de neoplasias do fígado ainda não está resolvida.

Lesões hepáticas semelhantes não foram observadas no estudo com camundongos, e nenhum aumento em tumores malignos do fígado e outros órgãos foi visto em ambos os estudos.

Houve evidência limitada de um efeito genotóxico fraco da naltrexona em um ensaio de mutação genética em uma linhagem celular de mamíferos, no ensaio letal recessivo de *Drosophila*, e em testes não específicos de reparo de DNA com *E. coli*.

No entanto, nenhuma evidência de potencial genotóxico foi observada em uma série de outros testes *in vitro*, incluindo estudos de mutação genética em bactérias, leveduras ou em uma segunda linhagem celular de mamíferos, um estudo de aberração cromossômica e um estudo para danos no DNA em células humanas. A naltrexona não exibiu clastogenicidade em um estudo *in vivo* de micronúcleos de camundongo.

A bupropiona produziu uma resposta positiva (duas a três vezes a taxa de mutação do controle) em duas das cinco cepas no teste de mutagenicidade bacteriana de Ames e um aumento nas aberrações cromossômicas em um dos três estudos citogenéticos de medula óssea *in vivo* em ratos.

A naltrexona administrada oralmente a ratos causou um aumento significativo na pseudogestação e uma diminuição nas taxas de prenhez em ratas com 100 mg/kg/dia (aproximadamente 50 vezes a MRHD do componente naltrexona de naltrexona + bupropiona em uma base de mg/m²). Não houve efeito na fertilidade masculina neste nível de dose. A relevância dessas observações para a fertilidade humana não é conhecida.

Um estudo de fertilidade de bupropiona em ratos em doses até 300 mg/kg/dia (aproximadamente 15 vezes a MRHD do componente bupropiona de naltrexona + bupropiona em uma base de mg/m²) não revelou evidência de fertilidade diminuída.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado em caso de:

- Hipertensão não controlada (ver “Advertências e precauções”);
- Transtorno convulsivo ou história de convulsões (ver “Advertências e precauções”);
- Insuficiência hepática grave;
- Insuficiência renal terminal;
- Tumor do sistema nervoso central conhecido;
- Antecedentes de distúrbio bipolar;
- Uso de outros produtos contendo bupropiona ou naltrexona;
- Bulimia ou anorexia nervosa, que aumentam o risco de convulsões (ver “Advertências e precauções”);
- Uso crônico de agonistas opiáceos ou opiáceos (por exemplo, metadona) ou agonistas parciais (por exemplo, buprenorfina) ou retirada aguda de opiáceos (ver “Advertências e precauções” e “Interações medicamentosas”);
- Pacientes submetidos à descontinuação abrupta de álcool, benzodiazepínicos, barbitúricos e fármacos antiepiléticos (ver “Advertências e precauções” e “Interações medicamentosas”);
- Administração concomitante de inibidores da monoaminoxidase (IMAO). Devem decorrer pelo menos 14 dias entre a interrupção da IMAO e o início do tratamento com naltrexona + bupropiona. Existe um risco aumentado de reações hipertensivas quando naltrexona + bupropiona é usado concomitantemente com IMAOs. Iniciar naltrexona + bupropiona em um paciente tratado com IMAOs reversível, como linezolida ou azul de metileno intravenoso, também é contraindicado (ver “Posologia e administração”, “Interações medicamentosas”);
- Alergia conhecida à bupropiona, naltrexona ou qualquer outro componente de naltrexona + bupropiona;
- Reações anafilactóides/anafiláticas e síndrome de Stevens-Johnson foram relatadas com bupropiona (ver “Advertências e precauções”);
- Gravidez (ver “Uso em populações específicas”).

Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois é excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Comportamento e ideação suicida

Este medicamento contém bupropiona, um inibidor da recaptção de dopamina e norepinefrina que é semelhante a alguns medicamentos usados para o tratamento da depressão; portanto, as seguintes precauções relativas a esses produtos devem ser consideradas ao tratar pacientes com naltrexona + bupropiona.

Pacientes com transtorno depressivo maior, tanto adultos quanto pediátricos, podem apresentar piora de sua depressão e/ou o surgimento de ideação e comportamento suicida (ideação suicida) ou mudanças incomuns no comportamento, independentemente de estarem tomando medicamentos antidepressivos, e esse risco pode persistir até que ocorra remissão significativa. O suicídio é um risco conhecido da depressão e de outros distúrbios psiquiátricos, e esses distúrbios em si são os mais fortes indicadores de suicídio. Há uma preocupação de longa data que os antidepressivos possam ter um papel na indução do agravamento da depressão e surgimento de tendências suicidas em certos pacientes durante as fases iniciais do tratamento.

Em estudos clínicos controlados por placebo com naltrexona + bupropiona para o tratamento da obesidade em pacientes adultos, não foram notificados quaisquer suicídios ou tentativas de suicídio em estudos com duração de até 56 semanas com naltrexona + bupropiona (equivalente a doses de bupropiona de 360 mg/dia). Nesses mesmos estudos, a ideação suicida foi relatada por 3 (0,20%) de 1.515 pacientes tratados com placebo em comparação com 1 (0,03%) de 3.239 tratados com naltrexona + bupropiona.

Análises agrupadas de estudos de curto prazo controlados por placebo de fármacos antidepressivos (inibidores seletivos de recaptção de serotonina [ISRSs] e outros) mostram que esses fármacos aumentam o risco de ideação e comportamento

suicida em crianças, adolescentes e adultos jovens (idades entre 18 e 24 anos) com transtorno depressivo maior (TDM) e outros transtornos psiquiátricos. Estudos clínicos de curta duração não mostraram um aumento no risco de ideação suicida com antidepressivos em comparação com placebo em adultos com idade superior a 24 anos; houve uma redução com antidepressivos em comparação com placebo em adultos com 65 anos ou mais.

As análises agrupadas de estudos controlados com placebo de fármacos antidepressivos em crianças e adolescentes com TDM, transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) ou outros transtornos psiquiátricos incluíram um total de 24 estudos de curto prazo de nove fármacos antidepressivos em mais de 4.400 pacientes. As análises agrupadas de estudos controlados por placebo em adultos com TDM ou outros transtornos psiquiátricos incluíram um total de 295 estudos de curto prazo (duração mediana de dois meses) de 11 fármacos antidepressivos em mais de 77.000 pacientes. Houve considerável variação no risco de ideação suicida entre os fármacos, mas uma tendência a um aumento nos pacientes mais jovens para quase todos os fármacos estudados. Houve diferenças no risco absoluto de ideação suicida entre as diferentes indicações, com maior incidência em TDM. As diferenças de risco (fármaco versus placebo), no entanto, foram relativamente estáveis dentro das faixas etárias e entre as indicações. Essas diferenças de risco (diferença placebo-fármaco no número de casos de ideação suicida por mil pacientes tratados) são apresentadas na Tabela 7.

Tabela 7. Diferenças de risco no número de casos de ideação suicida por faixa etária nos estudos controlados por placebo de antidepressivos em pacientes pediátricos e adultos

Faixa etária	Diferença fármaco-placebo no número de casos de ideação suicida por 1.000 pacientes tratados
	Aumentos comparados ao placebo
< 18	14 casos adicionais
18 a 24	5 casos adicionais
	Diminuições comparadas ao placebo
25 a 64	1 caso a menos
≥ 65	6 casos a menos

Nenhum suicídio ocorreu em nenhum dos estudos pediátricos com antidepressivos. Houve suicídios nos estudos com antidepressivos em adultos, mas o número não foi suficiente para se chegar a uma conclusão sobre o efeito do medicamento no suicídio.

Não se sabe se o risco de suicídio aumenta com o uso a longo prazo, ou seja, ao longo de vários meses. No entanto, há evidências substanciais de estudos controlados por placebo em adultos com depressão de que o uso de antidepressivos pode retardar a recorrência da depressão.

Todos os pacientes em tratamento com antidepressivos para qualquer indicação devem ser adequadamente monitorados e observados de perto quanto à piora clínica, tendências suicidas e mudanças incomuns no comportamento, especialmente durante os primeiros meses do tratamento medicamentoso, ou em momentos de mudança de dose, tanto aumento quanto diminuição. Esta advertência se aplica a naltrexona + bupropiona, pois um de seus componentes, bupropiona, é um membro de uma classe de antidepressivos.

Os seguintes sintomas, ansiedade, agitação, ataques de pânico, insônia, irritabilidade, hostilidade, agressividade, impulsividade, acatisia (inquietação psicomotora), hipomania e mania, foram relatados em pacientes adultos e pediátricos em tratamento com antidepressivos para transtorno depressivo maior, bem como para outras indicações, tanto psiquiátricas quanto não psiquiátricas.

Embora não tenha sido estabelecido umnexo causal entre o surgimento de tais sintomas e o agravamento da depressão e/ou o surgimento de impulsos suicidas, existe a preocupação de que tais sintomas possam representar precursores da tendência suicida emergente.

Deve-se considerar a possibilidade de mudar o regime terapêutico, incluindo possivelmente a interrupção do medicamento, em pacientes cuja depressão seja persistentemente pior, ou que estejam apresentando uma tendência suicida emergente ou sintomas que possam ser precursores de agravamento da depressão ou tendência suicida, especialmente se esses sintomas forem graves, de início abrupto, ou se não faziam parte dos sintomas que o paciente apresentava.

Famílias e cuidadores de pacientes em tratamento com antidepressivos para transtorno depressivo ou outras indicações, tanto psiquiátricas quanto não psiquiátricas, devem ser alertados sobre a necessidade de monitorar os pacientes quanto ao surgimento de ansiedade, agitação, irritabilidade, alterações incomuns no comportamento e outros sintomas descritos acima, bem como o surgimento de tendências suicidas, e relatar tais sintomas imediatamente aos médicos. Esse monitoramento deve incluir a observação diária pelos familiares e cuidadores. As prescrições de naltrexona + bupropiona devem ser feitas com a menor quantidade de comprimidos, consistente com um controle adequado do paciente, a fim de reduzir o risco de superdose.

Eventos adversos neuropsiquiátricos e risco de suicídio no tratamento da cessação do tabagismo

Este medicamento não está indicado para o tratamento da cessação do tabagismo, mas foram relatados eventos adversos neuropsiquiátricos graves em pacientes tomando bupropiona para a cessação do tabagismo. Esses relatos pós-comercialização incluíram mudanças de humor (incluindo depressão e mania), psicose, alucinações, paranoia, delírios, ideação homicida, agressão, hostilidade, agitação, ansiedade e pânico, bem como ideação suicida, tentativa de suicídio e suicídio consumado (ver “Advertências e precauções”). Alguns pacientes que pararam de fumar podem ter apresentado

sintomas de abstinência de nicotina, incluindo humor deprimido. Depressão, raramente incluindo ideação suicida, foi relatada em fumantes que se submeteram à tentativa de cessação do tabagismo sem medicação. No entanto, alguns desses eventos adversos ocorreram em pacientes em uso de bupropiona que continuaram a fumar.

Eventos adversos neuropsiquiátricos ocorreram em pacientes sem e com doença psiquiátrica pré-existente; alguns pacientes apresentaram agravamento de suas doenças psiquiátricas. Os pacientes devem ser observados quanto à ocorrência de eventos adversos neuropsiquiátricos. Os pacientes e cuidadores devem ser orientados de que o paciente deve parar de tomar naltrexona + bupropiona e contatar um médico imediatamente se forem observados agitação, humor deprimido, mudanças de comportamento ou pensamentos não típicos do paciente ou se o paciente desenvolver ideação suicida ou comportamento suicida. Em muitos casos pós-comercialização, a resolução dos sintomas após a descontinuação da bupropiona foi relatada. Contudo, os sintomas persistiram em alguns casos, portanto, o monitoramento e cuidados de suporte devem ser fornecidos até que os sintomas se resolvam.

Depressão, suicídio, tentativa de suicídio e ideação suicida foram relatados na experiência pós-comercialização com naltrexona usada no tratamento da dependência de opioides. Nenhuma relação causal foi demonstrada.

Convulsões

A bupropiona, um componente do naltrexona + bupropiona, pode causar convulsões. O risco de convulsão é dose-dependente.

A incidência de convulsões em pacientes que receberam naltrexona + bupropiona em estudos clínicos foi de aproximadamente 0,1% vs. 0% com placebo. naltrexona + bupropiona deve ser descontinuado e não reiniciado em pacientes que tenham convulsões durante o tratamento com naltrexona + bupropiona.

O risco de convulsões também está relacionado a fatores do paciente, situações clínicas e medicamentos concomitantes que diminuem o limiar convulsivo. Estes riscos devem ser considerados antes de se iniciar o tratamento com naltrexona + bupropiona. Este medicamento é contraindicado em pacientes com distúrbio convulsivo, diagnóstico atual ou prévio de anorexia nervosa ou bulimia, ou que estejam passando por interrupção abrupta de álcool, benzodiazepínicos, barbitúricos e fármacos antiepilépticos. Deve-se ter cuidado ao prescrever naltrexona + bupropiona a pacientes com fatores predisponentes que possam aumentar o risco de convulsão, incluindo:

- histórico de traumatismo cranioencefálico ou convulsão prévia, acidente vascular cerebral grave, má-formação arteriovenosa, tumor ou infecção do sistema nervoso central ou distúrbios metabólicos (por exemplo, hipoglicemia, hiponatremia, insuficiência hepática grave e hipóxia);
- uso excessivo de álcool ou sedativos, dependência de cocaína ou estimulantes, ou abstinência de sedativos;
- pacientes com diabetes tratados com insulina e/ou medicamentos orais para diabetes (sulfonilureias e meglitinidas) que podem causar hipoglicemia;
- administração concomitante de medicamentos que possam reduzir o limiar convulsivo, incluindo outros produtos contendo bupropiona, antipsicóticos, antidepressivos tricíclicos, teofilina, esteroides sistêmicos.

Recomendações para reduzir o risco de convulsão: A experiência clínica com bupropiona sugere que o risco de convulsão pode ser minimizado através da adesão às recomendações de posologia recomendadas (ver “Posologia e modo de usar”), em particular:

- a dose diária total de naltrexona + bupropiona não exceder 360 mg do componente de bupropiona (ou seja, quatro comprimidos por dia);
- a dose diária ser administrada em doses divididas (duas vezes por dia);
- a dose ser aumentada gradualmente;
- não mais do que dois comprimidos sejam tomados de uma só vez,
- a administração concomitante de naltrexona + bupropiona com refeições ricas em gordura deve ser evitada (ver “Posologia e modo de usar” e “Características farmacológicas”),
- se uma dose for perdida, o paciente deve esperar até a próxima dose programada para retomar o esquema posológico regular.

Pacientes recebendo analgésicos opioides

Vulnerabilidade à superdose com opioides: naltrexona + bupropiona não deve ser administrado a pacientes recebendo opioides de uso crônico, devido ao componente naltrexona, que é um antagonista do receptor opioide (ver “Contraindicações”). Se for necessária terapia crônica com opioides, o tratamento com naltrexona + bupropiona deve ser interrompido. Em pacientes que necessitam de tratamento intermitente com opioides, a terapia com naltrexona + bupropiona deve ser temporariamente suspensa e doses menores de opioides podem ser necessárias.

Os pacientes devem ser alertados de que podem estar mais sensíveis aos opioides, mesmo em doses mais baixas, após o tratamento com naltrexona + bupropiona ser descontinuado.

A tentativa pelo paciente de superar qualquer bloqueio de opioide com naltrexona pela administração de grandes quantidades de opioides exógenos é especialmente perigosa e pode levar a uma superdose fatal ou intoxicação potencialmente letal por opioides (por exemplo, parada respiratória, colapso circulatório). Os pacientes devem ser informados das graves consequências de tentar superar o bloqueio de opioides.

Retirada abrupta de opioide: Os sintomas de retirada espontânea de opioides, que estão associados à descontinuação do opioide em um indivíduo dependente, são desconfortáveis, mas geralmente não se acredita que sejam graves ou necessitem

de hospitalização. No entanto, quando a retirada ocorre abruptamente, a síndrome de abstinência resultante pode ser grave o suficiente para exigir hospitalização. Para prevenir tanto a ocorrência de retirada abrupta em pacientes dependentes de opioides ou exacerbação de sintomas subclínicos de abstinência preexistentes, os pacientes dependentes de opioides, incluindo os que estão sendo tratados para dependência de álcool, devem estar livres de opioides (incluindo tramadol) antes de iniciar o tratamento com naltrexona + bupropiona. Um intervalo livre de opioides de, no mínimo, 7 a 10 dias, é recomendado para pacientes previamente dependentes de opioides de curta duração, e os pacientes em transição de buprenorfina ou metadona podem precisar de até duas semanas. Os pacientes devem estar cientes dos riscos associados à retirada abrupta e encorajados a fornecer uma descrição precisa do último uso de opioides.

Aumento da pressão arterial e frequência cardíaca

Este medicamento pode causar um aumento na pressão arterial sistólica e/ou diastólica, bem como um aumento na frequência cardíaca de repouso. Na prática clínica com outros produtos contendo bupropiona, foi relatada hipertensão grave em alguns casos e que requereu tratamento agudo. O significado clínico do aumento da pressão arterial e da frequência cardíaca observado com o tratamento de naltrexona + bupropiona não é claro, especialmente para pacientes com doença cardíaca e cerebrovascular, já que pacientes com histórico de infarto do miocárdio ou AVC nos últimos 6 meses, arritmias com risco de vida ou insuficiência cardíaca congestiva foram excluídos dos estudos clínicos de naltrexona + bupropiona. A pressão arterial e o pulso devem ser medidos antes do início da terapia com naltrexona + bupropiona e devem ser monitorados em intervalos regulares consistentes com a prática clínica usual, particularmente entre pacientes com hipertensão controlada antes do tratamento (ver “Posologia e modo de usar”). Naltrexona + bupropiona não deve ser administrado a pacientes com hipertensão não controlada (ver “Contraindicações”).

Entre os pacientes tratados com naltrexona + bupropiona em estudos clínicos controlados por placebo, a pressão arterial sistólica e diastólica média foi aproximadamente 1 mmHg superior à basal nas semanas 4 e 8, semelhante ao valor basal na semana 12, e aproximadamente 1 mmHg abaixo do valor basal entre as semanas 24 e 56. Em contraste, entre os pacientes tratados com placebo, a pressão arterial média foi de aproximadamente 2 a 3 mmHg abaixo do valor basal ao longo dos mesmos momentos, gerando diferenças estatisticamente significativas entre os grupos em todas as avaliações durante esse período.

As maiores diferenças médias entre os grupos foram observadas nas primeiras 12 semanas (diferença de tratamento +1,8 a +2,4 mmHg sistólica, todos $p < 0,001$; +1,7 a +2,1 mmHg diastólicas, todos $p < 0,001$).

Para a frequência cardíaca, nas semanas 4 e 8, a frequência cardíaca média foi estatisticamente e significativamente maior (2,1 bpm) no grupo naltrexona + bupropiona em comparação com o grupo placebo; na semana 52, a diferença entre os grupos foi de +1,7 bpm ($p < 0,001$).

Em um subestudo de monitoramento ambulatorial da pressão arterial de 182 pacientes, a alteração média na pressão arterial sistólica em relação ao valor basal após 52 semanas de tratamento foi de -0,2 mmHg para o grupo naltrexona + bupropiona e -2,8 mmHg para o grupo placebo (diferença de tratamento, +2,6 mmHg, $p = 0,08$); a alteração média na pressão arterial diastólica foi de +0,8 mmHg para o grupo naltrexona + bupropiona e -2,1 mmHg para o grupo placebo (diferença de tratamento, +2,9 mmHg, $p = 0,004$). Uma maior porcentagem de indivíduos apresentou reações adversas relacionadas com a pressão arterial ou frequência cardíaca no grupo naltrexona + bupropiona em comparação com o grupo placebo (6,3% vs. 4,2%, respectivamente), atribuível principalmente a reações adversas da hipertensão/pressão arterial aumentada (5,9% vs. 4,0%, respectivamente). Esses eventos foram observados tanto em pacientes com e sem evidência de hipertensão preexistente. Em um estudo que envolveu indivíduos com diabetes, 12,0% dos pacientes no grupo naltrexona + bupropiona e 6,5% no grupo placebo tiveram uma reação adversa relacionada à pressão arterial.

Além disso, foram notificados casos de crise hipertensiva pós-comercialização durante a fase inicial de titulação com naltrexona/bupropiona.

Doença cardiovascular

Não há experiência clínica sobre a segurança de naltrexona + bupropiona quanto à ocorrência de eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE) e em pacientes com história recente de infarto do miocárdio, doença cardíaca instável ou insuficiência cardíaca congestiva de Classe III ou IV segundo a NYHA (*New York Heart Association*). Naltrexona + bupropiona deve ser utilizado com precaução em pacientes com doença ativa das artérias coronárias (por exemplo, angina de peito atual ou história recente de infarto do miocárdio) ou antecedentes de doença cerebrovascular.

Síndrome de Brugada

A bupropiona pode desmascarar a síndrome de Brugada, uma doença hereditária rara do canal de sódio cardíaco com alterações características do ECG (bloqueio do ramo direito e elevação do segmento ST nas derivações precordiais direitas), que pode levar à parada cardíaca ou morte súbita.

Aconselha-se precaução em pacientes com síndrome de Brugada ou história familiar de parada cardíaca ou morte súbita.

Reações alérgicas

Reações anafilatóides/anafiláticas caracterizadas por sintomas como prurido, urticária, angioedema e dispneia requerendo tratamento médico foram relatadas em estudos clínicos com bupropiona. Além disso, houve raros relatos espontâneos de pós-comercialização de eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson e choque anafilático associado à bupropiona. Os pacientes devem ser orientados a descontinuar naltrexona + bupropiona e consultar um médico se desenvolver uma reação alérgica ou anafilatoide/anafilática (por exemplo, exantema prurido, urticária, dor torácica, edema ou falta de ar) durante o

tratamento.

Artralgia, mialgia, febre com erupção cutânea e outros sintomas sugestivos de hipersensibilidade tardia foram relatadas em associação com bupropiona. Esses sintomas podem se assemelhar à doença do soro. Os pacientes devem ser aconselhados a notificarem o seu médico prescritor se sentirem estes sintomas. Se houver suspeita de doença do soro, naltrexona + bupropiona deve ser descontinuado.

Hepatotoxicidade

Nos estudos clínicos de naltrexona + bupropiona, as doses diárias de naltrexona variaram de 16 mg a 48 mg. Casos de hepatite e disfunção hepática clinicamente significativa foram observados em associação com a exposição à naltrexona durante estudos clínicos de naltrexona e em relatos pós-comercialização para pacientes em uso de naltrexona. Também foram observadas elevações transitórias e assintomáticas da transaminase hepática. Quando os pacientes apresentavam transaminases elevadas, havia muitas outras causas potenciais ou etiologias contributivas identificadas, incluindo hepatopatia alcoólica preexistente, hepatite B e/ou C e uso concomitante de outros medicamentos potencialmente hepatotóxicos. Embora a disfunção hepática clinicamente significativa não seja normalmente reconhecida como uma manifestação de abstinência de opioide, a retirada de opioides que ocorre abruptamente pode levar a sequelas sistêmicas, incluindo lesão hepática aguda.

Os pacientes devem ser avisados do risco de lesão hepática e aconselhados a procurar assistência médica caso apresentem sintomas de hepatite aguda. O uso de naltrexona + bupropiona deve ser descontinuado em caso de sintomas e/ou sinais de hepatite aguda.

Nos estudos clínicos de naltrexona + bupropiona, não houve casos de transaminases elevadas maiores que três vezes o limite superior normal (LSN) em conjunto com um aumento na bilirrubina maior do que duas vezes o LSN.

Ativação de mania

A bupropiona, um componente do naltrexona + bupropiona, é um medicamento usado para o tratamento da depressão. O tratamento antidepressivo pode precipitar um episódio maníaco, misto ou hipomaniaco. O risco parece estar aumentado em pacientes com transtorno bipolar ou com fatores de risco para transtorno bipolar. Antes de iniciar naltrexona + bupropiona, deve-se rastrear os pacientes com histórico de transtorno bipolar e a presença de fatores de risco para o transtorno bipolar (por exemplo, histórico familiar de transtorno bipolar, suicídio ou depressão). Naltrexona + bupropiona não está indicado para uso no tratamento da depressão bipolar. Nenhuma ativação de mania ou hipomania foi relatada nos estudos clínicos avaliando os efeitos de naltrexona + bupropiona em pacientes obesos; entretanto, pacientes que receberam medicamentos antidepressivos e pacientes com histórico de transtorno bipolar ou hospitalização recente devido a doença psiquiátrica foram excluídos dos estudos clínicos de naltrexona + bupropiona.

Glaucoma de ângulo fechado

A dilatação da pupila que ocorre após o uso de muitos antidepressivos, incluindo a bupropiona, um componente de naltrexona + bupropiona, pode desencadear uma crise de fechamento de ângulo em um paciente com ângulos anatomicamente estreitos que não tenham uma iridectomia visível.

Risco potencial de hipoglicemia em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 em terapia antidiabética

A perda de peso pode aumentar o risco de hipoglicemia em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 tratados com insulina e/ou secretagogos de insulina (por exemplo, sulfonilureias). A medição dos níveis de glicose no sangue antes de iniciar naltrexona + bupropiona e durante o tratamento com naltrexona + bupropiona é recomendada em pacientes com diabetes tipo 2. Devem ser consideradas reduções nas doses para medicamentos antidiabéticos que não sejam dependentes de glicose para reduzir o risco de hipoglicemia. Se um paciente desenvolver hipoglicemia após o início da naltrexona + bupropiona, devem ser feitas as devidas alterações no regime antidiabético.

Síndrome serotoninérgica

Ocorreram notificações pós-comercialização de síndrome serotoninérgica, uma condição potencialmente fatal, quando naltrexona/bupropiona foi coadministrada com um agente serotoninérgico, como Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina (ISRS) ou Inibidores da Recaptação da Serotonina Norepinefrina (IRSNs) (ver “Interações medicamentosas” e “Reações adversas”). Se o tratamento concomitante com outros agentes serotoninérgicos for clinicamente justificado, recomenda-se observação cuidadosa do paciente, particularmente durante o início do tratamento e em aumentos de dose. A síndrome serotoninérgica pode incluir alterações do estado mental (por exemplo, agitação, alucinações, coma), instabilidade autonômica (por exemplo, taquicardia, pressão sanguínea lábil, hipertermia), anormalidades neuromusculares (por exemplo, hiperreflexia, incoordenação, rigidez) e/ou sintomas gastrointestinais (por exemplo, náuseas, vômito, diarreia). Se houver suspeita de síndrome serotoninérgica, deve-se considerar a descontinuação do tratamento.

USO EM POPULAÇÕES ESPECÍFICAS

Gravidez

Categoria de risco na gravidez: X. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

Sumário de risco

Este medicamento é contraindicado durante a gravidez, pois a perda de peso não oferece benefício potencial a uma mulher grávida e pode resultar em danos fetais. Se este medicamento for usado durante a gravidez, ou se a paciente engravidar enquanto estiver tomando este medicamento, a paciente deve ser informada sobre o risco potencial de perda de peso materno para o feto.

Considerações clínicas

Recomenda-se atualmente um ganho de peso mínimo e nenhuma perda de peso para todas as mulheres grávidas, incluindo aquelas que já estão acima do peso ou obesas, devido ao ganho de peso obrigatório que ocorre nos tecidos maternos durante a gravidez.

Dados em humanos

Não existem estudos adequados e bem controlados de naltrexona + bupropiona em mulheres grávidas. Em estudos clínicos, 21 (0,7%) de 3.024 mulheres engravidaram enquanto tomavam naltrexona + bupropiona: 11 seguiram a termo e deram à luz a uma criança saudável, três tiveram abortos eletivos, quatro tiveram abortos espontâneos e o resultado de três gestações foi desconhecido.

Dados da bupropiona do Registro Internacional de Gravidez (do inglês: *Internacional Bupropion Pregnancy Registry*) (675 exposições no primeiro trimestre) e um estudo coorte retrospectivo usando o banco de dados da *United Healthcare* (1.213 exposições no primeiro trimestre) não mostraram um aumento no risco de malformações em geral.

Nenhum risco aumentado de malformações cardiovasculares em geral foi observado após a exposição à bupropiona durante o primeiro trimestre. A taxa prospectivamente observada de malformações cardiovasculares em gestações com exposição à bupropiona no primeiro trimestre do Registro Internacional de Gravidez foi de 1,3% (9 malformações cardiovasculares de 675 exposições maternas à bupropiona no primeiro trimestre), que é semelhante à taxa padrão de malformações cardiovasculares (aproximadamente 1%). Dados do banco de dados da *United Healthcare* e um estudo caso-controle (6.853 lactentes com malformações cardiovasculares e 5.763 com malformações não cardiovasculares) do Estudo Nacional de Prevenção de Malformações Congênitas (do inglês: *National Birth Defects Prevention Study*) (NBDPS) não apresentaram risco aumentado de malformações cardiovasculares após exposição à bupropiona durante o primeiro trimestre.

Os achados do estudo sobre a exposição à bupropiona durante o primeiro trimestre e o risco de obstrução da via de drenagem do ventrículo esquerdo (LVOTO) são inconsistentes e não permitem conclusões sobre uma possível associação. O banco de dados da *United Healthcare* não tinha fundamentação suficiente para avaliar essa associação; o NBDPS encontrou risco aumentado para LVOTO ($n = 10$; Razão de risco ajustado [OR] = 2,6; IC95%: 1,2, 5,7), e o estudo de caso-controle *Slone Epidemiology* não encontrou risco aumentado para LVOTO.

Os achados do estudo sobre a exposição à bupropiona durante o primeiro trimestre e o risco de defeitos no septo interventricular (CIV) são inconsistentes e não permitem conclusões acerca de uma possível associação.

O Estudo *Slone Epidemiology* encontrou um risco aumentado para CIV após exposição materna à bupropiona no primeiro trimestre ($n = 17$; OR ajustado = 2,5; CI95%: 1,3, 5,0), mas não encontrou risco aumentado para quaisquer outras malformações cardiovasculares estudadas (incluindo LVOTO como acima). O estudo da NBDPS e da base de dados *United Healthcare* não encontrou uma associação entre a exposição materna à bupropiona no primeiro trimestre e o CIV.

Para os achados de LVOTO e CIV, os estudos foram limitados pelo pequeno número de casos expostos, achados inconsistentes entre os estudos e o potencial para mudança nos achados a partir de múltiplas comparações em estudos caso-controle.

Dados em animais

Não foram realizados estudos de reprodução e desenvolvimento para produtos combinados de naltrexona e bupropiona no medicamento. As margens de segurança foram estimadas usando a exposição da área de superfície corporal (mg/m^2) com base em um peso corporal de 100 kg.

Estudos separados com bupropiona e naltrexona foram conduzidos em ratas e coelhas prenhes.

Naltrexona administrada por via oral demonstrou aumentar a incidência de perda fetal precoce em ratas tomando ≥ 30 $\text{mg}/\text{kg}/\text{dia}$ (180 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{dia}$) e coelhas tomando ≥ 60 $\text{mg}/\text{kg}/\text{dia}$ (720 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{dia}$), doses pelo menos 15 e 60 vezes, respectivamente, a dose máxima recomendada em humanos [MRHD] do componente naltrexona de naltrexona + bupropiona em mg/m^2 . Não houve evidência de teratogenicidade quando a naltrexona foi administrada por via oral a ratas e coelhas durante o período de maior organogênese em doses de até 200 $\text{mg}/\text{kg}/\text{dia}$ (aproximadamente 100 e 200 vezes a dose terapêutica recomendada, respectivamente, em mg/m^2). As ratas não formam quantidades apreciáveis do principal metabolito humano, o 6- beta-naltrexol; portanto, a toxicidade potencial reprodutiva do metabolito em ratas não é conhecida.

A bupropiona foi administrada por via oral em estudos conduzidos em ratas e coelhas em doses de até 450 e 150 $\text{mg}/\text{kg}/\text{dia}$, respectivamente (aproximadamente 20 e 15 vezes a MRHD, respectivamente, do componente bupropiona de naltrexona + bupropiona com base em mg/m^2), durante o período de organogênese. Nenhuma evidência clara de atividade teratogênica foi encontrada em ambas as espécies; no entanto, em coelhas, foram observadas incidências ligeiramente aumentadas de malformações fetais e variações esqueléticas na dose mais baixa testada (25 $\text{mg}/\text{kg}/\text{dia}$, aproximadamente 2 vezes a MRHD numa base mg/m^2) e maior. Foi observada diminuição do peso fetal em 50 mg/kg e mais (aproximadamente 5 vezes a MRHD do componente bupropiona de naltrexona + bupropiona com base em mg/m^2). Quando as ratas receberam bupropiona em doses orais de até 300 $\text{mg}/\text{kg}/\text{dia}$ (aproximadamente 15 vezes a MRHD do componente bupropiona de naltrexona + bupropiona com base em mg/m^2) antes do acasalamento e durante a gravidez e lactação, não houve efeitos no

desenvolvimento da prole.

Lactação

Os constituintes e metabólitos de naltrexona + bupropiona demonstraram ser secretados no leite materno. A transferência de naltrexona e 6-beta-naltrexol para o leite materno foi relatada com naltrexona oral. A bupropiona e seus metabólitos também são secretados no leite materno. naltrexona + bupropiona não é recomendado para mães que amamentam.

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano. Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois é excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

Uso pediátrico

A segurança e eficácia de naltrexona + bupropiona em pacientes pediátricos com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas e o uso de naltrexona + bupropiona não é recomendado em pacientes pediátricos.

Uso geriátrico

Dos 3.239 indivíduos que participaram de estudos clínicos com naltrexona + bupropiona, 62 (2%) tinham 65 anos ou mais e nenhum tinha 75 anos ou mais. Os estudos clínicos de naltrexona + bupropiona não incluíram um número suficiente de indivíduos com 65 anos ou mais para determinar se eles respondem de maneira diferente dos indivíduos mais jovens. Indivíduos mais velhos podem ser mais sensíveis aos efeitos adversos de naltrexona + bupropiona no sistema nervoso central. Sabe-se que a naltrexona e a bupropiona são excretadas substancialmente pelo rim, e o risco de reações adversas ao naltrexona + bupropiona pode ser maior em pacientes com insuficiência renal. Como os pacientes idosos têm maior probabilidade de ter função renal diminuída, deve-se tomar cuidado na seleção da dose e pode ser útil monitorar a função renal. Naltrexona + bupropiona deve ser utilizado com precaução em pacientes com mais de 65 anos de idade e não é recomendado em pacientes com mais de 75 anos de idade.

Insuficiência renal

Um estudo farmacocinético dedicado não foi realizado para naltrexona + bupropiona em indivíduos com insuficiência renal. Com base nas informações disponíveis para os constituintes individualmente, a exposição sistêmica é significativamente maior para bupropiona e metabólitos (duas a três vezes) e naltrexona e seus metabólitos em indivíduos com comprometimento renal moderado a grave. Portanto, a dose de manutenção máxima diária recomendada para naltrexona + bupropiona é de dois comprimidos (um comprimido pela manhã e à noite) em pacientes com insuficiência renal moderada ou grave. Redução da dose não é necessária em pacientes com insuficiência renal leve (ver “Posologia e modo de usar” e “Características farmacológicas”).

Para indivíduos com risco elevado de insuficiência renal, em particular pacientes com diabetes ou idosos, a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) deve ser avaliada antes de iniciar a terapia com naltrexona + bupropiona.

Este medicamento é contraindicado em pacientes com doença renal em estágio terminal.

Insuficiência hepática

Este medicamento é contraindicado em pacientes com insuficiência hepática grave. Em pacientes com insuficiência hepática leve, a dose diária máxima recomendada de naltrexona + bupropiona é de dois comprimidos (um comprimido pela manhã e à noite). Recomenda-se que os pacientes com insuficiência hepática leve iniciem o tratamento com um comprimido de manhã durante a primeira semana de tratamento e aumentem para um comprimido de manhã e um comprimido à noite a partir da Semana 2 (ver “Posologia e administração” e “Características farmacológicas”). O grau de comprometimento hepático deve ser avaliado usando a classificação de Child-Pugh.

Pacientes com obesidade de origem endócrina ou pacientes bariátricos

A associação naltrexona + bupropiona não foi avaliada em pacientes com obesidade de origem endócrina ou que tenham sido submetidos a intervenção cirúrgica (pacientes bariátricos) ou por dispositivo de perda de peso.

ABUSO DE DROGAS E DEPENDÊNCIA

Abuso

Humanos

Este medicamento (cloridrato de naltrexona e cloridrato de bupropiona) não tem sido sistematicamente estudado em humanos quanto ao seu potencial para abuso, tolerância ou dependência física. No entanto, em estudos clínicos ambulatoriais de até 56 semanas de duração, não houve evidência de intoxicação medicamentosa eufórica, dependência física, desvio ou abuso. Não houve evidência de síndrome de abstinência após descontinuação abrupta ou gradual do produto após 56 semanas de tratamento randomizado, duplo-cego e controlado por placebo.

A naltrexona é um antagonista opioide puro. Não leva à dependência física ou psicológica. Não se conhece a ocorrência de tolerância ao efeito antagônico opioide.

Estudos clínicos controlados de bupropiona (formulação de liberação imediata) realizados em voluntários normais, em indivíduos com história de abuso de múltiplas drogas e em indivíduos deprimidos mostraram algum aumento na atividade

motora e agitação/excitação. Em uma população de indivíduos com experiência com drogas de abuso, uma dose única de 400 mg de bupropiona produziu atividade moderada semelhante à anfetamina em comparação com placebo na Subescala de Morfina-Benzedrina do *Addiction Research Center Inventories* (ARCI) e um escore intermediário entre placebo e anfetamina na *Linking Scale* do ARCI. Essas escalas medem sentimentos gerais de euforia e desejo de uso de drogas.

Não se sabe, porém, se as descobertas em estudos clínicos prevêm de forma confiável o potencial para abuso de drogas. No entanto, evidências de estudos de dose única sugerem que a dose diária recomendada de bupropiona, quando administrada em tomadas divididas, provavelmente não reforça significativamente os abusadores de anfetamina ou de estimulantes do SNC.

A inalação de comprimidos triturados ou a injeção de bupropiona dissolvida foi relatada. Convulsões e/ou casos de morte foram relatados quando a bupropiona foi administrada por via intranasal ou por injeção parenteral. Os comprimidos de liberação prolongada de naltrexona + bupropiona destinam-se apenas a uso oral.

Animais

Estudos em roedores e primatas mostraram que a bupropiona exibe algumas ações farmacológicas comuns aos psicoestimulantes. Em roedores, foi demonstrado que ela aumenta a atividade locomotora, induz uma resposta comportamental estereotipada leve e aumenta as taxas de resposta em vários paradigmas de comportamento controlados pelo esquema posológico. Em modelos de primatas avaliando os efeitos positivos de reforço de drogas psicoativas, a bupropiona foi autoadministrada por via intravenosa. Em ratos, a bupropiona produziu efeitos de estímulo discriminativo do tipo anfetaminas e do tipo cocaína nos paradigmas de discriminação de drogas usados para caracterizar os efeitos subjetivos de fármacos psicoativos.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Este medicamento tem influência na capacidade de dirigir e operar máquinas. Ao dirigir veículos ou operar máquinas, deve-se levar em consideração que durante o tratamento podem ocorrer tonturas, sonolência, perda de consciência e convulsões. Os pacientes devem ser alertados sobre dirigir ou operar máquinas perigosas caso naltrexona + bupropiona possa afetar sua capacidade de se envolver em tais atividades.

Lactose: Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou má-absorção de glicose-galactose não devem tomar este medicamento.

Este medicamento pode causar doping.

Atenção: Contém lactose e sacarose. Deve ser usado com cautela por portadores de Diabetes. Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose. Este medicamento não deve ser usado por pessoas com insuficiência de sacarose-isomaltase.

Atenção: contém 82,24 mg de lactose/comprimido revestido de liberação prolongada. Atenção: contém 0,547 mg de sacarose /comprimido revestido de liberação prolongada.

Atenção: Contém os corantes amarelo de quinolina laca de alumínio e azul de indigotina 132 laca de alumínio.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Inibidores da monoaminoxidase (IMAO)

O uso concomitante de inibidores da MAO e bupropiona é contraindicado. A bupropiona inibe a recaptção de dopamina e norepinefrina e pode aumentar o risco de reações hipertensivas quando usado concomitantemente com fármacos que também inibem a recaptção de dopamina ou norepinefrina, incluindo IMAOs. Estudos em animais demonstram que a toxicidade aguda da bupropiona é aumentada pelo IMAO fenelzina. Devem decorrer pelo menos 14 dias entre a descontinuação de um IMAO e o início do tratamento com naltrexona + bupropiona. Por outro lado, pelo menos 14 dias devem decorrer após a interrupção do naltrexona + bupropiona antes de se iniciar um IMAO (ver “Contraindicações”).

Analgésicos opioides

Os pacientes que utilizam naltrexona + bupropiona podem não se beneficiar totalmente do tratamento com medicamentos contendo opioides, tais como medicamentos para a tosse e gripe, preparações antidiarreicas e analgésicos opioides. Em pacientes que necessitem de tratamento intermitente com opioides, a terapia com naltrexona + bupropiona deve ser temporariamente descontinuada e a dose de opioides não deve ser aumentada acima da dose padrão.

Este medicamento pode ser utilizado com precaução após o uso crônico de opioides ter sido interrompido durante 7 a 10 dias, a fim de evitar a precipitação da retirada (ver “Contraindicações” e “Advertências e precauções”).

Durante os estudos clínicos de naltrexona + bupropiona, o uso concomitante de medicamentos opioides ou opiáceos, incluindo analgésicos ou antitussígenos, foi excluído.

Potencial de naltrexona + bupropiona de afetar outros medicamentos Metabolizados pelo CYP2D6

Em um estudo clínico, naltrexona + bupropiona (32 mg de naltrexona/360 mg de bupropiona) por dia foi coadministrado com uma dose de 50 mg de metoprolol (um substrato do CYP2D6). Esta associação aumentou a ASC e a C_{máx} do metoprolol em aproximadamente 4 e 2 vezes, respectivamente, em relação ao metoprolol isolado. Interações medicamentosas clínicas

similares, resultando em aumento da exposição farmacocinética de substratos do CYP2D6, também foram observadas com bupropiona como agente único com desipramina ou venlafaxina.

Coadministração de naltrexona + bupropiona com medicamentos que são metabolizados pela isoenzima CYP2D6 incluindo certos antidepressivos (ISRSs e muitos tricíclicos), antipsicóticos (por exemplo, haloperidol, risperidona e tioridazina), betabloqueadores (por exemplo, metoprolol) e antiarrítmicos do tipo 1C (por exemplo, propafenona e flecainida), deve ser abordado com precaução e deve ser iniciado na extremidade inferior do intervalo de dose do medicamento concomitante. Embora o citalopram não seja primariamente metabolizado pela CYP2D6, em um estudo, a bupropiona aumentou a $C_{máx}$ e a AUC do citalopram em 30% e 40%, respectivamente. Medicamentos que requerem ativação metabólica pela CYP2D6 para serem eficazes (por exemplo, tamoxifeno) podem ter eficácia reduzida quando administrados concomitantemente com inibidores da CYP2D6, como a bupropiona.

Se naltrexona + bupropiona for adicionado ao regime de tratamento de um paciente que já esteja recebendo um fármaco metabolizado pelo CYP2D6, a necessidade de diminuir a dose do medicamento original deve ser considerada, particularmente para aqueles medicamentos concomitantes com um índice terapêutico estreito (ver “Características farmacológicas”).

Ocorreram notificações pós-comercialização de síndrome serotoninérgica, uma condição potencialmente fatal, quando a naltrexona/bupropiona foi coadministrada com um agente serotoninérgico, como Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina (ISRS) ou Inibidores da Recaptação da Serotonina Norepinefrina (IRSNs) (ver “Advertências e precauções” e “Reações adversas”).

Digoxina

A coadministração de naltrexona + bupropiona com digoxina pode diminuir os níveis plasmáticos de digoxina. Devem ser monitorados os níveis plasmáticos de digoxina em pacientes tratados concomitantemente com naltrexona + bupropiona e digoxina (ver “Características farmacológicas”).

Potencial de outros medicamentos de afetar o naltrexona + bupropiona

A administração de naltrexona + bupropiona com inibidores ou indutores de UGT (uridina difosfato glicuronosiltransferase) 1A2 e 2B7 deve ser realizada com cautela, pois podem alterar a exposição da naltrexona.

Esta associação não foi estudada em conjunto com bloqueadores alfa-adrenérgicos ou clonidina.

Uma vez que a bupropiona é extensamente metabolizada, recomenda-se precaução quando naltrexona + bupropiona é administrado concomitantemente com medicamentos conhecidos por inibir o metabolismo (por exemplo, valproato), uma vez que estes podem afetar a eficácia clínica e segurança da bupropiona.

A bupropiona é primariamente metabolizada em hidroxibupropiona pelo CYP2B6. Portanto, existe o potencial para interações medicamentosas entre o naltrexona + bupropiona e medicamentos que são inibidores ou indutores do CYP2B6.

Inibidores do CYP2B6 (ticlopidina e clopidogrel): O tratamento concomitante com estes fármacos pode aumentar a exposição à bupropiona, mas diminuir a exposição à hidroxibupropiona. Durante a utilização concomitante com inibidores do CYP2B6 (por exemplo, ticlopidina ou clopidogrel), a dose diária de naltrexona + bupropiona não deve exceder dois comprimidos (um comprimido pela manhã e à noite) (ver “Posologia e administração” e “Características farmacológicas”). As consequências clínicas da inibição do metabolismo da bupropiona via enzima CYP2B6 e as consequentes alterações na relação bupropiona-hidroxibupropiona são atualmente desconhecidas, mas podem potencialmente levar à redução da eficácia do naltrexona + bupropiona.

Indutores do CYP2B6 (ritonavir, lopinavir e efavirenz): O tratamento concomitante com estes fármacos pode diminuir a exposição à bupropiona e à hidroxibupropiona e pode reduzir a eficácia. É recomendado evitar o uso concomitante com ritonavir, lopinavir ou efavirenz (ver “Características farmacológicas”). Em uma série de estudos em voluntários saudáveis, ritonavir (100 mg duas vezes ao dia ou 600 mg duas vezes ao dia) ou ritonavir 100 mg mais lopinavir 400 mg duas vezes ao dia reduziu a exposição da bupropiona e de seus principais metabólitos de maneira dependente da dose em 20 a 80%. Semelhantemente, efavirenz 600 mg uma vez ao dia por duas semanas reduziu a exposição da bupropiona em aproximadamente 55% em voluntários saudáveis.

Fármacos que diminuem o limiar de convulsão

Deve-se tomar muito cuidado ao se coadministrar naltrexona + bupropiona com outros medicamentos que diminuem o limiar convulsivo (por exemplo, antipsicóticos, antidepressivos, teofilina ou corticosteroides sistêmicos). Usar doses iniciais baixas e aumentar a dose gradualmente. O uso concomitante de outros medicamentos contendo bupropiona é contraindicado (ver “Contraindicações” e “Advertências e precauções”).

Fármacos dopaminérgicos (levodopa e amantadina)

A bupropiona, a levodopa e a amantadina têm efeitos agonistas da dopamina. A toxicidade do SNC foi relatada quando a bupropiona foi coadministrada com levodopa ou amantadina. As reações adversas incluem inquietação, agitação, tremor, ataxia, distúrbio da marcha, vertigem e tontura. Presume-se que a toxicidade resulte de efeitos cumulativos do agonista da dopamina. Deve-se ter cuidado e monitorar essas reações adversas ao administrar o naltrexona + bupropiona concomitantemente com esses medicamentos.

Uso com álcool

Na experiência pós-comercialização, houve relatos raros de eventos adversos neuropsiquiátricos ou redução da tolerância ao álcool em pacientes que estavam ingerindo bebidas alcoólicas durante o tratamento com bupropiona. O consumo de álcool durante o tratamento com naltrexona + bupropiona deve ser minimizado ou evitado.

Interações com exames laboratoriais

Testes de triagem de imunoenensaio de urina falso-positivos para anfetaminas foram relatados em pacientes que tomavam bupropiona. Isto ocorre devido à falta de especificidade de alguns testes de triagem. Resultados falso-positivos podem ocorrer mesmo após a descontinuação da terapia com bupropiona.

Testes confirmatórios, como cromatografia gasosa/espectrometria de massa, distinguirão a bupropiona das anfetaminas.

Interações com fármacos-transportadores

In vitro, os constituintes de naltrexona + bupropiona inibiram o transportador de cátions orgânicos renais OCT2 em um nível clinicamente relevante. As concentrações sistêmicas de fármacos que são substratos e transportados por OCT2 (tais como amantadina, amilorida, cimetidina, dopamina, famotidina, memantina, metformina, pindolol, procainamida, ranitidina, vareniclina, oxaliplatina) provavelmente aumentarão como resultado da redução da depuração renal quando coadministrados com naltrexona + bupropiona. A coadministração do naltrexona + bupropiona com esses medicamentos deve ser feita com cautela e os pacientes devem ser monitorados quanto a efeitos adversos.

Este medicamento deve ser preferencialmente tomado com alimentos, pois é sabido que as concentrações plasmáticas de naltrexona e bupropiona são aumentadas com alimentos e os dados de segurança e eficácia de ensaios clínicos são baseados na dosagem com alimentos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (de 15°C a 30 °C).

Número de lote e datas de fabricação e validade: 24 meses.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Este medicamento é um comprimido revestido oblongo, biconvexo, sem vinco, tripla camada nas cores branca, amarela e azul.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia recomendada

A posologia de naltrexona + bupropiona deve ser titulada de acordo com o seguinte cronograma:

	Dose da manhã	Dose da noite
Semana 1	1 comprimido	Nenhum
Semana 2	1 comprimido	1 comprimido
Semana 3	2 comprimidos	1 comprimido
Semana 4 – em diante	2 comprimidos	2 comprimidos

Uma dose diária total de dois comprimidos de naltrexona + bupropiona 8 mg/90 mg, duas vezes ao dia (32 mg/360 mg) é alcançada no início da Semana 4.

Este medicamento deve ser tomado por via oral pela manhã e à noite, preferencialmente com alimentos. Os comprimidos não devem ser partidos, mastigados ou esmagados. Doses diárias totais superiores a 32 mg/360 mg por dia (dois comprimidos duas vezes por dia) não são recomendadas. Em ensaios clínicos, naltrexona + bupropiona foi administrado com as refeições. No entanto, naltrexona + bupropiona não deve ser tomado com uma refeição rica em gorduras devido a um aumento significativo na exposição sistêmica de bupropiona e naltrexona (ver “Advertências e precauções” e “Características farmacológicas”).

Os pacientes podem desenvolver pressão arterial ou frequência cardíaca elevadas durante o tratamento com naltrexona + bupropiona; o risco pode ser maior durante os primeiros três meses de tratamento (ver “Advertências e “precauções”). Como os pacientes com hipertensão podem ter um risco aumentado de desenvolver elevações da pressão arterial, esses pacientes devem ser monitorados quanto a esse efeito potencial ao iniciar o tratamento com naltrexona + bupropiona.

A resposta à terapia deve ser avaliada após 12 semanas na dose de manutenção e reavaliada anualmente. Se um paciente não tiver perdido pelo menos 5% do peso corporal inicial, o uso de naltrexona + bupropiona deve ser interrompido, pois é improvável que o paciente atinja e mantenha uma perda de peso clinicamente significativa com a continuação do tratamento.

Ajuste da dose em pacientes com insuficiência renal

Em pacientes com insuficiência renal moderada ou grave, a dose diária máxima recomendada para naltrexona + bupropiona é de dois comprimidos (um comprimido pela manhã e à noite). Redução da dose não é necessária em pacientes com insuficiência renal leve. naltrexona + bupropiona é contraindicado em pacientes com doença renal terminal. Para indivíduos com risco elevado de insuficiência renal, em particular pacientes com diabetes ou idosos, a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) deve ser avaliada antes de iniciar a terapia com naltrexona + bupropiona. (ver “Uso em populações específicas” e “Características farmacológicas”).

Ajuste da dose em pacientes com insuficiência hepática

Essa associação é contraindicada em pacientes com insuficiência hepática grave. Em pacientes com insuficiência hepática leve, a dose diária máxima recomendada de naltrexona + bupropiona é de dois comprimidos (um comprimido pela manhã e à noite). Recomenda-se que os pacientes com insuficiência hepática leve iniciem o tratamento com um comprimido de manhã durante a primeira semana de tratamento e aumentem para um comprimido de manhã e um comprimido à noite a partir da Semana 2. O grau de comprometimento hepático deve ser avaliado usando a classificação de Child-Pugh. (ver “Uso em populações específicas” e “Características farmacológicas”).

Substituição do tratamento com um antidepressivo inibidor da monoaminoxidase (IMAO) pelo medicamento naltrexona + bupropiona e vice-versa

Devem decorrer pelo menos 14 dias entre a interrupção de um IMAO destinado a tratar depressão e o início da terapia com naltrexona + bupropiona. Por outro lado, pelo menos 14 dias devem se passar após interromper naltrexona + bupropiona antes de iniciar um antidepressivo IMAO (ver “Contraindicações” e “Interações medicamentosas”).

Uso concomitante com inibidores da CYP2B6

Durante a utilização concomitante com inibidores do CYP2B6 (por exemplo, ticlopidina ou clopidogrel), a dose diária máxima recomendada de naltrexona + bupropiona é de dois comprimidos (um comprimido pela manhã e à noite) (ver “Interações medicamentosas” e “Características farmacológicas”).

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas são apresentadas na tabela abaixo, por classes de sistemas de órgãos e frequência. As frequências são definidas como: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $<1/10$); incomum ($\geq 1 / 1.000$ a $<1/100$); rara ($\geq 1 / 10.000$ a $<1 / 1.000$); muito rara ($<1 / 10.000$).

Tabela 8. Reações adversas relatadas em indivíduos que receberam naltrexona + bupropiona como uma combinação em dose fixa

Classe de Sistema Órgão	Frequência	Reação adversa
Distúrbios do sistema imune	Incomum	Hipersensibilidade
	Rara	Angioedema
Distúrbios psiquiátricos	Comum	Ansiedade, insônia
	Incomum	Sonhos anormais, agitação, dissociação (sensação de espaço), alterações de humor, nervosismo
	Desconhecida	Ataques de pânico
Distúrbios do sistema nervoso	Cefaleia	Muito comum
	Comum	Distúrbio da atenção, tontura, disgeusia, letargia, tremor
	Incomum	Amnésia, distúrbio do equilíbrio, tremor intencional
	Rara	Convulsão, perda de consciência, síncope
Distúrbios do ouvido e do labirinto	Comum	Zumbido, vertigem
	Incomum	Enjoo de movimento
Distúrbios cardíacos	Comum	Palpitações
	Incomum	Taquicardia
Distúrbios vasculares	Comum	Fogacho, hipertensão
Distúrbios gastrointestinais	Muito comum	Constipação, náusea, vômito
	Comum	Dor abdominal, dor em abdome superior, boca seca
	Incomum	Eructação
Doenças hepatobiliares	Rara	Lesão hepática induzida por fármaco
Distúrbios cutâneos e subcutâneos	Comum	Alopecia, hiperidrose, prurido, exantema
Distúrbios gerais e condições no local de administração	Comum	Fadiga, sensação de nervosismo, irritabilidade
	Incomum	Astenia, sensação de anormalidade, sensação de calor, sede
Investigações	Comum	Aumento da pressão arterial, aumento da frequência cardíaca
	Incomum	Aumento da alanina aminotransferase (ALT), aumento da aspartato aminotransferase (AST), aumento da creatinina sanguínea, aumento das enzimas hepáticas

As seguintes reações adversas são discutidas em outras seções da bula:

– Comportamento e ideação suicida (ver “Advertências e precauções”);

- Eventos adversos neuropsiquiátricos (ver “Advertências e precauções”);
- Convulsões (ver “Contraindicações”, “Advertências e precauções”);
- Aumento da pressão arterial e frequência cardíaca (ver “Advertências e precauções”);
- Reações alérgicas (ver “Advertências e precauções”);
- Glaucoma de ângulo fechado (ver “Advertências e precauções”).

Experiência em estudos clínicos

Como os estudos clínicos foram conduzidos sob condições muito variadas, as taxas de reações adversas observadas nos estudos clínicos de um medicamento não podem ser comparadas diretamente às taxas dos estudos clínicos de outro medicamento, e podem não refletir as taxas observadas na prática.

Este medicamento foi avaliado quanto à segurança em cinco estudos duplo-cegos, controlados por placebo, em 4.754 pacientes com sobrepeso ou obesidade (3.239 pacientes tratados com naltrexona + bupropiona e 1.515 pacientes tratados com placebo) por um período de tratamento de até 56 semanas. A maioria dos pacientes foi tratada com uma dose total diária de naltrexona + bupropiona de 32 mg/360 mg. Além disso, alguns pacientes foram tratados com outras doses diárias combinadas, incluindo naltrexona até 50 mg e bupropiona até 400 mg. Todos os indivíduos receberam o fármaco do estudo, além de aconselhamento sobre dieta e exercício. Um estudo (N = 793) avaliou pacientes que participaram de um programa intensivo de modificação comportamental e outro (N = 505) avaliou pacientes com diabetes tipo 2. Nestes ensaios clínicos randomizados e controlados por placebo, 2.545 pacientes receberam naltrexona + bupropiona 32 mg/360 mg por uma duração média de tratamento de 36 semanas (mediana de 56 semanas). As características basais do paciente incluíam idade média de 46 anos, 82% mulheres, 78% brancas, 25% com hipertensão, 13% com diabetes tipo 2, 56% com dislipidemia, 25% com IMC maior que 40 kg/m² e menos de 2% com doença arterial coronariana. A dose foi iniciada e aumentada semanalmente para atingir a dose de manutenção dentro de 4 semanas.

Nos estudos clínicos de naltrexona + bupropiona, 24% dos indivíduos que receberam naltrexona + bupropiona e 12% dos indivíduos que receberam placebo descontinuaram o tratamento devido a um evento adverso. As reações adversas mais frequentes que levaram à descontinuação de naltrexona + bupropiona foram náusea (6,3%), cefaleia (1,7%) e vômitos (1,1%).

Distúrbios psiquiátricos e do sono

Nos estudos controlados de um ano com naltrexona + bupropiona, a proporção de pacientes que relataram uma ou mais reações adversas relacionadas a distúrbios psiquiátricos e do sono foi maior no grupo naltrexona + bupropiona 32/360 mg que no grupo placebo (22,2% e 15,5%, respectivamente). Esses eventos foram categorizados em distúrbios do sono (13,8% naltrexona + bupropiona, 8,4% placebo), depressão (6,3% naltrexona + bupropiona, 5,9% placebo) e ansiedade (6,1% naltrexona + bupropiona, 4,4% placebo). Pacientes com 65 anos ou mais apresentaram mais reações adversas psiquiátricas e do sono no grupo naltrexona + bupropiona (28,6%) em comparação com placebo (6,3%), embora o tamanho da amostra nesse subgrupo fosse pequeno (56 naltrexona + bupropiona, 32 placebo); a maioria desses eventos foi insônia (10,7% naltrexona + bupropiona, 3,1% placebo) e depressão (7,1% naltrexona + bupropiona, 3,1% placebo).

Reações adversas neurocognitivas

Reações adversas envolvendo atenção, tontura e síncope ocorreram mais frequentemente em indivíduos randomizados para o grupo naltrexona + bupropiona 32/360 mg em comparação ao placebo (15,0% e 5,5%, respectivamente). As reações adversas cognitivas mais comuns foram as perturbações da atenção (2,5% naltrexona + bupropiona, 0,6% placebo). Reações adversas envolvendo tontura e síncope foram mais comuns em pacientes tratados com naltrexona + bupropiona (10,6%) do que em pacientes tratados com placebo (3,6%); tontura foi responsável por quase todos esses eventos relatados (10,4% naltrexona + bupropiona, 3,4% placebo). A tontura foi o principal motivo para a descontinuação para 0,9% e 0,3% dos pacientes nos grupos naltrexona + bupropiona e placebo, respectivamente.

Aumento da creatinina sérica

Nos ensaios controlados de um ano de naltrexona + bupropiona, observaram-se aumentos médios maiores da creatinina sérica no valor basal até ao final do ensaio no grupo naltrexona + bupropiona em comparação com o grupo placebo (0,07 mg/dL e 0,01 mg/dL, respectivamente), bem como do valor basal ao valor máximo durante o seguimento (0,15 mg/dL e 0,07 mg/dL, respectivamente). Aumento da creatinina sérica que excedeu o limite superior normal e também foi maior que ou igual a 50% do que o valor basal ocorreu em 0,6% dos indivíduos que receberam naltrexona + bupropiona em comparação com 0,1% dos que receberam placebo. Um estudo de interação medicamentosa *in vitro* demonstrou que a bupropiona e seus metabólitos inibem o transportador de cátions orgânicos 2 (OCT2), que está envolvido na secreção tubular de creatinina, sugerindo que o aumento observado na creatinina sérica pode ser o resultado da inibição de OCT2.

Síndrome serotoninérgica

Síndrome serotoninérgica pode ocorrer como consequência de uma interação entre a bupropiona e um medicamento serotoninérgico, como os Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina (SSRIs) ou Inibidores da Recaptação da Norepinefrina da Serotonina (SNRIs) (ver “Advertências e precauções” e “Interações medicamentosas”).

Experiência pós-comercialização

Reações adversas adicionais foram identificadas durante o uso pós-aprovação do naltrexona + bupropiona.

Como essas reações são relatadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, geralmente não é possível estimar com segurança sua frequência ou estabelecer uma relação causal com a exposição ao medicamento.

– Perda de consciência, mal-estar.

– Casos de crise hipertensiva pós-comercialização foram relatados durante a fase inicial de titulação.

Em caso de apresentar reações adversas, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Experiência em humanos

Não há experiência clínica de superdose com naltrexona + bupropiona. A dose diária máxima de naltrexona + bupropiona administrada em estudos clínicos continha 50 mg de naltrexona e 400 mg de bupropiona. As implicações clínicas mais graves da overdose de naltrexona + bupropiona são provavelmente as relacionadas à overdose de bupropiona.

Bupropiona

Ingestão aguda de doses superiores a 10 vezes à dose terapêutica máxima de bupropiona (equivalente a aproximadamente 8 vezes à dose diária recomendada de naltrexona + bupropiona) foi relatada. Convulsões foram relatadas em aproximadamente um terço desses casos de superdose. Outras reações graves relatadas com superdose de bupropiona isoladamente incluíram alucinações, perda de consciência, taquicardia sinusal e alterações no ECG, como distúrbios de condução (incluindo prolongamento do QRS) ou arritmias. Febre, rigidez muscular, rabdomiólise, hipotensão, estupor, coma e insuficiência respiratória foram relatados principalmente quando a bupropiona fazia parte de superdose de múltiplos fármacos.

Embora a maioria dos indivíduos tenha se recuperado sem sequelas, foram relatadas mortes associadas a superdose de bupropiona isoladamente em indivíduos que ingeriram grandes doses do fármaco. Múltiplas convulsões descontroladas, bradicardia, insuficiência cardíaca e parada cardíaca antes da morte foram relatadas nesses pacientes.

Naltrexona

A experiência com superdose de monoterapia com naltrexona em humanos é limitada. Em um estudo, os indivíduos receberam 800 mg de naltrexona diariamente (equivalente a 25 vezes a dose diária recomendada de naltrexona + bupropiona por até uma semana sem evidência de toxicidade).

Controle da superdose

Devem ser asseguradas uma via aérea adequada, oxigenação e ventilação. O ritmo cardíaco e os sinais vitais devem ser monitorados. O monitoramento de EEG também é recomendado nas primeiras 48 horas após a ingestão. Medidas gerais de suporte e sintomáticas também são recomendadas. A indução do vômito não é recomendada.

Carvão ativado deve ser administrado. Não há experiência com o uso de diurese forçada, diálise, hemoperfusão ou transfusão sanguínea no manejo de superdosagens combinadas de bupropiona e naltrexona. Não são conhecidos antídotos específicos para o uso combinado de bupropiona e naltrexona.

Devido ao risco dose-dependente de convulsões com bupropiona, hospitalização após suspeita de superdose de naltrexona + bupropiona deve ser considerada. Com base em estudos em animais, recomenda-se que as convulsões sejam tratadas com administração intravenosa de benzodiazepínicos e outras medidas de suporte, conforme apropriado.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0043.1553

VENDA SOB PRESCRIÇÃO COM RETENÇÃO DE RECEITA

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 15/10/2024.

Registrado e Produzido por:

EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.

Rod. Pres. Castello Branco, 3565 – Itapevi – SP

CNPJ do titular do registro: 61.190.096/0001-92

Indústria Brasileira



CENTRAL DE ATENDIMENTO
www.eurofarma.com
euroatende@eurofarma.com

0800-704-3876



Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No do expediente	Assunto	Data do expediente	No do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VP S)	Apresentações relacionadas
Não aplicável	Não aplicável	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	VP/VP S	Comprimido revestido de liberação prolongada 8 mg + 90 mg