



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número:

Referencia: EX-2022-31750277-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2022-31750277-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MONTE VERDE S.A. solicita la aprobación de nuevo prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada NALTERVA / BUPROPIÓN CLORHIDRATO - NALTREXONA CLORHIDRATO; forma farmacéutica y concentración: Comprimidos recubiertos de liberación prolongada / BUPROPIÓN CLORHIDRATO 90 mg - NALTREXONA CLORHIDRATO 8 mg; aprobada por Certificado N° 58.766.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRÓNICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma MONTE VERDE S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada NALTERVA / BUPROPIÓN CLORHIDRATO - NALTREXONA CLORHIDRATO; forma farmacéutica y concentración: Comprimidos recubiertos de liberación prolongada / BUPROPIÓN CLORHIDRATO 90 mg - NALTREXONA CLORHIDRATO 8 mg; el nuevo prospecto obrante en el documento IF-2023-101887663-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrante en el documento IF-2023-101887795-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica el Certificado actualizado N° 58.766 consignando lo autorizado por el/los artículo/s precedente/s, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición conjuntamente con el prospecto e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2022-31750277-APN-DGA#ANMAT

mb

ab

PROYECTO DE PROSPECTO

NALTREVA®
BUPROPIÓN CLORHIDRATO 90 mg
+
NALTREXONA CLORHIDRATO 8 mg
Comprimidos recubiertos de liberación prolongada – Vía Oral

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada
Psicotrópico Lista IV

FÓRMULA CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene:

Bupropión clorhidrato	90,0000 mg
Naltrexona clorhidrato	8,0000 mg
Celulosa microcristalina	259,2100 mg
Hidroxipropilcelulosa	38,1000 mg
Cisteína clorhidrato	12,5000 mg
Laca índigo carmín	0,0500 mg
Estearato de magnesio	3,3000 mg
Edetato de sodio	0,1400 mg
Dióxido de silicio coloidal	1,4000 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	10,0000 mg
Lactosa de compresión directa	27,3000 mg
Opadry II blanco *	14,9500 mg
Laca aluminica azul brillante	0,0500 mg

*Compuesto por: Alcohol polivinílico, Dióxido de titanio, Talco y Polietilenglicol.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Fármacos contra la obesidad de acción central.

Clasificación ATC: A08AA62

INDICACIONES:

NALTREVA está indicado, como complemento de una dieta reducida en calorías y una mayor actividad física, para el tratamiento del sobrepeso



crónico en adultos con un índice de masa corporal inicial (IMC) de:

- 30 kg/m² o más (obesidad) o
- 27 kg/m² o más (sobrepeso) en presencia de al menos una condición comórbida relacionada con el peso (por ejemplo, hipertensión, diabetes mellitus tipo 2 o dislipidemia).

Limitaciones de uso:

- El efecto de NALTREVA sobre la morbilidad y mortalidad cardiovascular no ha sido establecido.
- No se ha establecido la seguridad y la eficacia de NALTREVA en combinación con otros productos destinados a la pérdida de peso, incluidos los medicamentos recetados, los de venta libre y los preparados herbales o naturales.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

Mecanismo de acción:

NALTREVA tiene dos componentes: naltrexona, un antagonista opioide y bupropión, un inhibidor relativamente débil de la recaptación neuronal de dopamina y norepinefrina. Estudios preclínicos sugieren que naltrexona y bupropión tienen efectos en dos áreas separadas del cerebro, involucradas en la regulación de la ingesta de alimentos: el hipotálamo (centro regulador del apetito) y el circuito mesolímbico de dopamina (sistema de recompensa). Los efectos neuroquímicos exactos de bupropión y naltrexona que conducen a la pérdida de peso no se entienden completamente.

Farmacodinamia:

En estudios *in vitro*, la combinación de bupropión y naltrexona aumentó la tasa de disparo de las neuronas hipotalámicas de proopiomelanocortina (POMC), que se asocian con la regulación del apetito. La combinación de bupropión y naltrexona también redujo la ingesta de alimentos cuando fue inyectada directamente en el área tegmental ventral del circuito mesolímbico en ratones, un área asociada con la regulación de las vías de recompensa.

Farmacocinética:

Absorción

Tras la administración oral única de dos comprimidos de la combinación de 8 mg de naltrexona y 90 mg de bupropión a sujetos sanos, la concentración media máxima (C_{max}) de naltrexona fue de 1,4 ng/ml, el tiempo hasta el pico de concentración (T_{max}) fue de 2 horas y el grado de exposición ($AUC_{0- inf}$)

fue de 8,4 ng · h/ml. La C_{\max} de bupropión fue de 168 ng/ml, el T_{\max} fue de tres horas y el $AUC_{0-\infty}$ fue de 1.607 ng · h/ml.

Efecto de los alimentos en la absorción

La administración de la combinación de naltrexona y bupropión con una comida rica en grasas, genera un aumento en el AUC y C_{\max} de 2,1 y 3,7 veces respectivamente para naltrexona y de 1,4 y 1,8 veces respectivamente para bupropión. En el estado estacionario, el efecto de los alimentos aumenta el AUC y la C_{\max} en 1,7 y 1,9 veces respectivamente para naltrexona, y en 1,1 y 1,3 veces, respectivamente para bupropión.

Por lo tanto, la combinación de naltrexona y bupropión no debe tomarse con comidas ricas en grasa, debido a los aumentos significativos en la exposición sistémica a naltrexona y bupropión.

Distribución

La unión a proteínas plasmáticas es de 21% para naltrexona y 84% para bupropión. La unión a proteínas plasmáticas del bupropión y su principal metabolito, el hidroxibupropión, es similar (84%), mientras que los otros dos metabolitos (treohidrobupropión y eritrohidrobupropión) tienen aproximadamente la mitad de la unión.

El volumen aparente de distribución medio en estado estacionario (V_{ss}/F) es de 5.697 litros para naltrexona y de 880 litros para bupropión.

Metabolismo

El principal metabolito de naltrexona es el 6-beta-naltrexol. Se cree que la actividad de naltrexona es el resultado tanto del metabolito padre como del metabolito 6-beta-naltrexol. Aunque menos potente, 6-beta-naltrexol se elimina más lentamente y circula a concentraciones mucho más altas que naltrexona. Naltrexona y 6-beta-naltrexol no son metabolizados por las enzimas citocromo P450 y los estudios *in vitro* indican que no hay potencial para la inhibición o inducción de isoenzimas importantes.

Bupropión se metaboliza ampliamente a tres metabolitos activos: hidroxibupropión, treohidrobupropión y eritrohidrobupropión. Los metabolitos tienen vidas medias de eliminación más largas que bupropión y se acumulan en mayor medida. Después de la administración de bupropión, más del 90% de la exposición es resultado de los metabolitos. Los hallazgos *in vitro* sugieren que CYP2B6 es la isoenzima principal implicada en la formación de hidroxibupropión mientras que las isoenzimas de citocromo P450 no están implicadas en la formación de otros metabolitos activos. Bupropión y sus metabolitos inhiben el CYP2D6.

Eliminación

Naltrexona y sus metabolitos son excretados principalmente por el riñón (53% a 79% de la dosis). La excreción urinaria de naltrexona inalterada representa menos del 2% de una dosis oral. La excreción urinaria de 6-beta-naltrexol sin cambios y conjugado representa el 43% de una dosis oral. La depuración renal de naltrexona oscila entre 30 y 127 ml/min, lo que sugiere que la eliminación renal es principalmente por filtración glomerular. La depuración renal del 6-beta-naltrexol oscila entre 230 y 369 ml/min, lo que sugiere un mecanismo secretor tubular renal adicional. La excreción fecal es una vía de eliminación de menor importancia.

Entre el 87% y el 100% de la dosis de bupropión se excreta en la orina y las heces, respectivamente. La fracción de la dosis oral de bupropión excretada sin cambios es del 0,5%, un hallazgo consistente con el metabolismo extenso de bupropión.

Después de la administración oral única de la combinación de bupropión y naltrexona, la vida media de eliminación media ($t_{1/2}$) es de aproximadamente 21 horas para bupropión y de 5 horas para naltrexona. Después de administrar dos veces al día la combinación de bupropión y naltrexona, naltrexona no se acumula y su cinética parece lineal. Sin embargo, 6-beta-naltrexol se acumula en mayor medida (proporción de acumulación ~3). Los metabolitos de bupropión y, en menor medida, bupropión inalterado, se acumulan y alcanzan las concentraciones en estado estacionario en aproximadamente una semana.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

La dosificación de NALTREVA debe escalarse de acuerdo con el siguiente esquema:

	Dosis matutina	Dosis nocturna
Semana 1	1 comprimido	No
Semana 2	1 comprimido	1 comprimido
Semana 3	2 comprimidos	1 comprimido
Semana 4 y en adelante	2 comprimidos	2 comprimidos

La dosis diaria total de dos comprimidos de NALTREVA 8 mg/90 mg dos veces al día (32 mg/360 mg) se alcanza al comienzo de la semana 4.

NALTREVA debe tomarse por vía oral por la mañana y por la noche.

Los comprimidos no deben ser cortados, masticados o triturados.

No se recomiendan dosis diarias totales superiores a 32 mg/360 mg por día (dos comprimidos dos veces al día).

NALTREVA no debe tomarse con una comida rica en grasa, debido a un aumento significativo en la exposición sistémica a bupropión y naltrexona.

Los pacientes pueden desarrollar aumentos en la presión arterial o la frecuencia cardíaca durante el tratamiento NALTREVA. El riesgo puede ser mayor durante los primeros tres meses de tratamiento. Debido a que los pacientes con hipertensión pueden tener un riesgo mayor de desarrollar aumentos en la presión arterial, deben ser monitoreados al iniciar el tratamiento con NALTREVA.

La respuesta al tratamiento debe evaluarse después de 12 semanas de haber alcanzado la dosis de mantenimiento. Si un paciente no ha perdido al menos el 5% del peso corporal inicial, se debe discontinuar el uso de NALTREVA, ya que es poco probable que el paciente alcance y sostenga una pérdida de peso clínicamente significativa con el tratamiento continuado.

Ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal:

En pacientes con insuficiencia renal moderada o grave, la dosis diaria máxima recomendada para NALTREVA es de dos comprimidos (un comprimido a la mañana y uno a la noche). NALTREVA no está recomendado para uso en pacientes con enfermedad renal terminal.

Ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática:

En pacientes con insuficiencia hepática moderada, la dosis de mantenimiento diaria máxima recomendada de NALTREVA es de dos comprimidos (un comprimido por la mañana y por la noche). No se recomienda el uso de NALTREVA en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Cambio de tratamiento a o desde un antidepresivo inhibidor de la monoaminoxidasa (IMAO):

Deben transcurrir al menos 14 días entre la suspensión de un IMAO destinado a tratar la depresión y el inicio del tratamiento con NALTREVA. Así mismo, se deben esperar al menos 14 días después de suspender NALTREVA antes de iniciar el tratamiento antidepresivo con un IMAO.

Uso concomitante con inhibidores de CYP2B6:

Durante el uso concomitante con inhibidores de CYP2B6 (por ejemplo, ticlopidina o clopidogrel), la dosis diaria máxima recomendada de NALTREVA es de dos comprimidos (un comprimido a la mañana y uno a la noche).

CONTRAINDICACIONES:

- Hipertensión no controlada.
- Trastornos convulsivos o antecedentes de convulsiones.
- El uso de otros productos que contienen bupropión.
- Bulimia o anorexia nerviosa, que aumentan el riesgo de convulsiones.
- El uso crónico de un agonista opioide u opiáceo (por ejemplo, metadona) o agonistas parciales (por ejemplo, buprenorfina), o abstinencia aguda de opiáceos.
- Pacientes sometidos a una interrupción abrupta del consumo de alcohol, benzodiazepinas, barbitúricos y/o fármacos antiepilépticos.
- Administración concomitante de inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO). Debe transcurrir al menos 14 días entre la suspensión del IMAO y el inicio del tratamiento con la combinación de bupropión y naltrexona, ya que existe un riesgo aumentado de reacciones hipertensivas cuando se combinan ambos fármacos. El inicio del tratamiento con la combinación de bupropión y naltrexona en un paciente tratado con IMAOs reversibles como linezolid o azul de metileno intravenoso también está contraindicado.
- Hipersensibilidad conocida a bupropión, naltrexona o cualquier otro componente de la combinación de bupropión y naltrexona. Se han reportado reacciones anafilactoides / anafilácticas y síndrome de Stevens-Johnson asociadas al uso de bupropión.

ADVERTENCIAS:

Suicidio y drogas antidepresivas:

NALTREVA no está aprobada para su uso en el tratamiento del trastorno depresivo mayor u otros trastornos psiquiátricos. NALTREVA contiene bupropion, el mismo ingrediente activo que algunos medicamentos antidepresivos. Los antidepresivos aumentaron el riesgo de pensamientos y conductas suicidas en niños, adolescentes y adultos jóvenes en ensayos a corto plazo. Estos ensayos no mostraron un aumento en el riesgo de pensamientos suicidas y comportamiento con el uso de antidepresivos en sujetos mayores de 24 años. Hubo una reducción en el riesgo con el uso de antidepresivos en sujetos de 65 años o más. En pacientes de todas las edades que comienzan el tratamiento con NALTREVA, se debe controlar de cerca

el empeoramiento y la aparición de pensamientos y conductas suicidas. Se debe aconsejar a las familias y a los cuidadores de la necesidad de una estrecha observación y comunicación con el prescriptor. NALTREVA no está aprobado para uso en pacientes pediátricos.

Comportamiento e ideación suicidas:

Bupropión es un inhibidor de la recaptación de dopamina y norepinefrina que es similar a algunos fármacos utilizados para el tratamiento de la depresión. Por lo tanto, las siguientes precauciones relativas a estos productos deben ser considerados cuando se trata a pacientes con NALTREVA.

Los pacientes con trastorno depresivo mayor, tanto adultos como pediátricos, pueden experimentar un empeoramiento de su depresión y/o la aparición de ideación y comportamiento suicidas o cambios inusuales en el comportamiento, estén o no tomando medicamentos antidepresivos, y este riesgo puede persistir hasta que se produce una remisión significativa del cuadro depresivo. El suicidio es un riesgo conocido de la depresión y de ciertos trastornos psiquiátricos, y estos trastornos son los predictores más fuertes de suicidio. Ha habido una preocupación de larga data de que los antidepresivos puedan tener un papel en la inducción del empeoramiento de la depresión y la aparición de la tendencia suicida en ciertos pacientes durante las primeras fases del tratamiento.

En estudios de hasta 56 semanas de duración con la combinación de bupropión y naltrexona para el tratamiento de la obesidad en pacientes adultos, no se informaron suicidios ni intentos de suicidio. En estos mismos estudios, 3 (0,20%) de 1,515 pacientes tratados con placebo informaron ideación suicida en comparación con 1 (0,03%) de 3,239 tratados con bupropión y naltrexona.

Los análisis de estudios controlados con placebo en el tratamiento a corto plazo con fármacos antidepresivos (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina [ISRS] y otros) muestran que estos fármacos aumentan el riesgo de pensamiento suicida y comportamiento suicida en niños, adolescentes y adultos jóvenes (edades 18 a 24) con trastorno depresivo mayor y otros trastornos psiquiátricos. Este riesgo no se observó en los adultos mayores de 24 años y, por el contrario, hubo una reducción en el riesgo en los adultos mayores de 65 años.

Los análisis en niños y adolescentes incluyeron un total de 24 ensayos a corto plazo de nueve fármacos antidepresivos en más de 4.400 pacientes. Los análisis en adultos incluyeron un total de 295 ensayos a corto plazo (duración

mediana de dos meses) de 11 fármacos antidepresivos en más de 77,000 pacientes.

Hubo una variación considerable en el riesgo de suicidio entre las drogas, pero una tendencia hacia un aumento en los pacientes más jóvenes para casi todos los medicamentos estudiados. Hubo diferencias en el riesgo absoluto de suicidio entre las diferentes indicaciones, con la mayor incidencia en el trastorno depresivo mayor. Las diferencias de riesgo (fármaco versus placebo), sin embargo, fueron relativamente estables dentro de los estratos de edad y entre las indicaciones. Estas diferencias de riesgo (diferencia fármaco-placebo en el número de casos de suicidio por cada 1,000 pacientes tratados) se proporcionan a continuación.

Rango de edad	Diferencia fármaco-placebo en el número de casos de suicidio por 1.000 pacientes tratados
Aumenta comparado con Placebo	
<18	14 casos adicionales
18 a 24	5 casos adicionales
Disminuye comparado con Placebo	
25 a 64	1 caso menos
≥65	6 casos menos

No se produjeron suicidios en ninguno de los estudios pediátricos con antidepresivos. Hubo suicidios en estudios con antidepresivos en adultos, pero el número no fue suficiente para llegar a ninguna conclusión sobre el efecto de la droga en el suicidio.

Se desconoce si el riesgo de suicidio se extiende con el uso a más largo plazo, es decir, más allá de varios meses. Sin embargo, hay pruebas sustanciales en estudios controlados con placebo en adultos con depresión, que el uso de antidepresivos puede retrasar la recurrencia de la depresión.

Todos los pacientes que estén siendo tratados con antidepresivos, para cualquier indicación, deben ser monitoreados apropiadamente y observados de cerca para poder detectar el empeoramiento clínico, la aparición de tendencias suicidas, y/o cambios inusuales en comportamiento, especialmente durante los meses iniciales del tratamiento, o con los cambios de dosis. Esta advertencia se aplica a NALTREVA porque uno de sus componentes, el bupropión, es un antidepresivo.

En pacientes adultos y pediátricos, tratados con antidepresivos se han reportado los siguientes síntomas: ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad, agresividad, impulsividad, acatisia

(inquietud psicomotora), hipomanía y manía. Aunque no se ha establecido un vínculo causal entre la aparición de tales síntomas y el empeoramiento de la depresión y/o la aparición de impulsos suicidas, existe la preocupación de que tales síntomas puedan representar precursores de un suicidio emergente.

Se debe considerar la posibilidad de cambiar el régimen terapéutico, incluyendo posiblemente suspender la medicación, en pacientes cuya depresión empeora persistentemente, o que están experimentando impulsos suicidas emergentes o síntomas que podrían ser precursores de empeoramiento de la depresión o tendencia suicida, especialmente si estos síntomas son graves, o bruscos en el inicio, o no eran parte de los síntomas previos del paciente.

Las familias y cuidadores de pacientes tratados con antidepresivos para cualquiera de sus indicaciones, tanto psiquiátricas como no psiquiátricas, deben ser alertados sobre la necesidad de monitorear a los pacientes para detectar la aparición de ansiedad, agitación, irritabilidad, cambios inusuales en el comportamiento u otros síntomas descriptos anteriormente, así como la aparición de impulsos suicidas, e informar inmediatamente de estos síntomas al médico. Dicha vigilancia debe incluir la observación diaria del paciente.

Las prescripciones de NALTREVA deben ser con la menor cantidad posible de comprimidos, compatible con el buen manejo del paciente, con el fin de reducir el riesgo de sobredosis.

Síntomas neuropsiquiátricos y riesgo de suicidio en el tratamiento de cesación del tabaquismo:

NALTREVA no está aprobada para el tratamiento del abandono del hábito de fumar, pero se han notificado graves síntomas neuropsiquiátricos en pacientes que toman bupropión para dejar de fumar. Estos incluyen: cambios en el estado de ánimo (incluyendo depresión y manía), psicosis, alucinaciones, paranoia, delirios, ideación homicida, hostilidad, agitación, agresión, ansiedad y pánico, así como ideación suicida, intento de suicidio y suicidio consumado.

Algunos pacientes que dejaron de fumar pudieron haber estado experimentando síntomas de abstinencia a la nicotina, incluyendo estado de ánimo deprimido. La depresión, que rara vez incluye la ideación suicida, se ha informado en fumadores sometidos a un intento de dejar de fumar sin medicación. Sin embargo, algunos de estos eventos adversos ocurrieron en pacientes que tomaron bupropión y continuaron fumando.

Los eventos adversos neuropsiquiátricos ocurrieron en pacientes sin y con

enfermedad psiquiátrica preexistente. Algunos pacientes experimentaron un empeoramiento de sus enfermedades psiquiátricas. Se debe observar a los pacientes para detectar la ocurrencia de eventos adversos neuropsiquiátricos. Se debe aconsejar a los pacientes y cuidadores que el paciente debe dejar de tomar NALTREVA y se comunique con su médico inmediatamente si se observan: agitación, estado de ánimo deprimido o cambios en el comportamiento o el pensamiento que no son típicos del paciente o si el paciente desarrolla una ideación suicida o comportamiento suicida.

En muchos casos se informó la resolución de los síntomas después de la interrupción del bupropión. Sin embargo, los síntomas persistieron en algunos casos, por lo tanto, se debe proporcionar monitoreo continuo y atención de apoyo hasta que los síntomas se resuelvan.

La depresión, el suicidio, el intento de suicidio y la ideación suicida también han sido reportadas con el uso de naltrexona para el tratamiento de la dependencia a opiáceos. No se ha demostrado ninguna relación causal.

Convulsiones:

El bupropión puede causar convulsiones. El riesgo de convulsiones está relacionado con la dosis. El tratamiento con NALTREVA debe interrumpirse y no reiniciarse en pacientes que experimentan una convulsión durante el mismo.

El riesgo de convulsiones también está relacionado con factores del paciente, situaciones clínicas y medicaciones concomitantes que disminuyen el umbral convulsivo. Estos riesgos deben ser considerados antes de iniciar el tratamiento con NALTREVA.

El uso de NALTREVA está contraindicado en: pacientes con trastornos convulsivos, diagnóstico actual o previo de anorexia nerviosa o bulimia, o interrupción abrupta del consumo de alcohol, benzodiazepinas, barbitúricos y fármacos antiepilépticos.

Debe tenerse precaución al prescribir NALTREVA a pacientes con factores predisponentes que pueden aumentar el riesgo de convulsiones, incluyendo:

- Antecedentes de traumatismo craneoencefálico o convulsión previa, accidente cerebrovascular grave, malformación arterio-venosa, tumor o infección del sistema nervioso central, trastornos metabólicos (por ejemplo, hipoglucemia, hiponatremia, insuficiencia hepática grave e hipoxia).
- Uso excesivo de alcohol o sedantes, adicción a la cocaína o estimulantes, o retiro de sedantes.

- Pacientes con diabetes tratados con insulina y/o hipoglucemiantes orales (sulfonilureas y meglitinidas) que pueden causar hipoglucemia.
- Administración concomitante de medicamentos que pueden reducir el umbral convulsivo, incluyendo otros productos que contengan bupropión, antipsicóticos, antidepresivos tricíclicos, teofilina, esteroides sistémicos.

Para reducir el riesgo de convulsiones al mínimo deben seguirse las recomendaciones de dosificación, en particular:

- La dosis diaria total de NALTREVA no debe exceder de 360 mg de bupropión (es decir, cuatro comprimidos al día).
- La dosis diaria debe administrarse en dosis divididas (dos veces al día).
- La dosis debe aumentarse gradualmente.
- No se deben tomar más de dos comprimidos al mismo tiempo
- Se debe evitar la coadministración de NALTREVA con comidas ricas en grasas.
- Si se omite una dosis, el paciente debe esperar hasta la siguiente dosis programada para reanudar el programa de dosificación regular.

Consideraciones para los pacientes que reciben analgésicos opioides:

- Vulnerabilidad a la sobredosis: NALTREVA no debe administrarse a pacientes que reciben tratamiento crónico con opiáceos, debido a que contiene naltrexona, que es un antagonista de los receptores opioides. Si se requiere terapia crónica con opiáceos, se debe interrumpir el tratamiento con NALTREVA. En los pacientes que requieren tratamiento con opiáceos intermitentes, el tratamiento con NALTREVA debe interrumpirse temporalmente y se pueden necesitar dosis más bajas de opioides.

Los pacientes deben ser alertados de que pueden ser más sensibles a los opioides, incluso a dosis más bajas, después de suspender el tratamiento con NALTREVA.

Un intento de un paciente para superar cualquier bloqueo opioide generado por naltrexona, mediante la administración de grandes cantidades de opioides exógenos es especialmente peligroso y puede conducir a una sobredosis fatal o a una intoxicación opiácea potencialmente mortal (por ejemplo, paro respiratorio, colapso circulatorio). Los pacientes deben ser informados de las graves consecuencias de tratar de superar el bloqueo opioide.

- Discontinuación abrupta del tratamiento: Los síntomas de discontinuación espontánea, que están asociados con la interrupción del opioide en un

individuo dependiente, son incómodos, pero generalmente no son graves ni requieren hospitalización. Sin embargo, cuando la retirada se hace abruptamente, el síndrome de discontinuación resultante puede ser lo suficientemente grave como para requerir hospitalización.

Para prevenir la aparición de una discontinuación precipitada en pacientes dependientes de opioides o la exacerbación de un síndrome de discontinuación subclínica preexistente, los pacientes dependientes de opioides, incluidos los que están siendo tratados por dependencia del alcohol, deben estar libres de opioides (incluido el tramadol) antes de iniciar el tratamiento con NALTREVA.

Se recomienda un intervalo libre de opioides de un mínimo de 7 a 10 días para pacientes previamente dependientes de opiáceos de acción corta, y aquellos pacientes que pasan de buprenorfina o metadona pueden necesitar hasta dos semanas. Los pacientes deben ser conscientes de los riesgos asociados con el retiro precipitado y explicarles que deben informar la fecha exacta del último uso del opioide.

Aumento de la presión arterial y la frecuencia cardíaca:

La combinación de bupropión y naltrexona puede causar un aumento en la presión arterial sistólica y/o diastólica, así como un aumento en la frecuencia cardíaca en reposo.

En la práctica clínica se ha reportado hipertensión con otros productos que contienen bupropión, en algunos casos ha sido severa y ha requerido tratamiento agudo. El significado clínico de los aumentos de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca observados con el tratamiento con la combinación de bupropión y naltrexona no está claro, especialmente en los pacientes con enfermedad cardíaca y cerebrovascular, ya que los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular en los 6 meses previos, arritmias potencialmente mortales o insuficiencia cardíaca congestiva no fueron incluidos de los estudios con la combinación de bupropión y naltrexona.

La presión arterial y el pulso deben medirse antes de iniciar el tratamiento con la combinación de bupropión y naltrexona y deben ser monitoreados a intervalos regulares consistentes con la práctica clínica habitual, particularmente entre los pacientes con hipertensión controlada antes del tratamiento. La combinación de bupropión y naltrexona no debe administrarse a pacientes con hipertensión no controlada.

Reacciones alérgicas:

En estudios con bupropión se han notificado reacciones anafilactoides/anafilácticas caracterizadas por síntomas como prurito, urticaria, angioedema y disnea que requirieron tratamiento médico. Además, con el uso de bupropión se han producido raros informes espontáneos de eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y shock anafiláctico.

Se debe instruir a los pacientes a que suspendan el uso de NALTREVA y consulten con un médico si desarrollaran una reacción alérgica o anafilactoide/anafiláctica (por ejemplo, erupción cutánea, prurito, urticaria, dolor en el pecho, edema o dificultad para respirar) durante el tratamiento. Síntomas sugestivos de hipersensibilidad tardía como artralgia, mialgia, fiebre con erupción cutánea y otros, también han sido reportados en asociación con bupropión. Estos síntomas pueden parecerse a la enfermedad del suero.

Hepatotoxicidad:

Se observaron casos de hepatitis y disfunción hepática clínicamente significativa en asociación con la exposición a naltrexona. También se observaron elevaciones transitorias y asintomáticas de las transaminasas hepáticas.

A menudo, con estos aumentos de las transaminasas, se identificaban otras etiologías causales o contributivas potenciales, como la hepatopatía alcohólica preexistente, la hepatitis B y/o C y el uso concomitante de otros fármacos potencialmente hepatotóxicos.

Aunque la disfunción hepática clínicamente significativa no suele ser reconocida como una manifestación de la abstinencia a opioides, la retirada de opioides que se precipita abruptamente puede conducir a secuelas sistémicas, incluyendo lesión hepática aguda.

Los pacientes deben ser advertidos del riesgo de lesión hepática y se les debe aconsejar buscar atención médica si experimentan síntomas de hepatitis aguda. El uso de NALTREVA debe interrumpirse en caso de síntomas y/o signos de hepatitis aguda.

En los estudios, no hubo casos de transaminasas elevadas mayores de tres veces el límite superior de la normalidad (LSN) junto con un aumento de la bilirrubina superior a dos veces el LSN.

Activación de la manía:

El bupropión es utilizado para el tratamiento de la depresión. El tratamiento antidepresivo puede precipitar un episodio maníaco, mixto o hipomaníaco.

El riesgo parece estar aumentado en pacientes con trastorno bipolar o que tienen factores de riesgo para el trastorno bipolar.

Antes de iniciar el tratamiento con NALTREVA, se debe evaluar a los pacientes con antecedentes de trastorno bipolar y la presencia de factores de riesgo para el trastorno bipolar (p. ej., antecedentes familiares de trastorno bipolar, suicidio o depresión).

NALTREVA no está aprobada para su uso en el tratamiento de la depresión bipolar.

No se informó activación de manía o hipomanía en los estudios que evaluaron los efectos de la combinación de bupropion y naltrexona en pacientes obesos. Sin embargo, los pacientes que recibieron medicamentos antidepresivos y pacientes con antecedentes de trastorno bipolar u hospitalización reciente debido a una enfermedad psiquiátrica fueron excluidos de dichos estudios.

Glaucoma de ángulo cerrado:

La dilatación pupilar que se produce después del uso de muchos fármacos antidepresivos, incluyendo bupropión, un componente de NALTREVA, puede desencadenar un glaucoma de ángulo cerrado en un paciente con ángulos anatómicamente estrechos que no tiene hecha una iridectomía.

Riesgo potencial de hipoglucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 bajo tratamiento antidiabético

La pérdida de peso puede aumentar el riesgo de hipoglucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados con secretagogos de insulina (por ejemplo, sulfonilureas) y/o insulina. Se recomienda la medición de los niveles de glucosa en sangre antes de iniciar y durante el tratamiento con NALTREVA en pacientes con diabetes tipo 2.

Debe considerarse la disminución de las dosis de los medicamentos antidiabéticos que no dependen de la glucosa, para mitigar el riesgo de hipoglucemia. Si un paciente desarrolla hipoglucemia después de iniciar el tratamiento con NALTREVA, deben hacerse los cambios adecuados en el régimen de fármacos antidiabéticos.

PRECAUCIONES:

Embarazo:

La pérdida de peso no ofrece ningún beneficio a una paciente embarazada y puede causar daño al feto. Cuando diagnostique un embarazo, debe informar



a la paciente embarazada sobre el riesgo para el feto y suspender el tratamiento con NALTREVA.

Los datos de farmacovigilancia disponibles y los datos de ensayos clínicos con los componentes individuales del uso de NALTREVA en pacientes embarazadas no han demostrado un riesgo asociado al fármaco de defectos congénitos importantes, aborto espontáneo o resultados maternos o fetales adversos.

Bupropión:

Los datos de estudios epidemiológicos de pacientes embarazadas expuestas a bupropion en el primer trimestre no han identificado un mayor riesgo de malformaciones congénitas en general.

Cuando se administró bupropión a ratas preñadas durante la organogénesis, no hubo evidencia de malformaciones fetales en dosis de hasta aproximadamente 20 veces la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH) de 360 mg/día. Cuando se administró a conejas preñadas durante la organogénesis, se observaron aumentos no relacionados con la dosis en la incidencia de malformaciones fetales y variaciones esqueléticas en dosis de aproximadamente el doble de la MRHD y mayores. Se observaron pesos fetales reducidos con dosis 5 veces superiores a la MRHD y mayores.

Naltrexona:

Los datos limitados de informes de casos de pacientes embarazadas expuestas a naltrexona en el primer trimestre no han identificado un mayor riesgo de malformaciones congénitas en general.

Se ha demostrado que la administración oral diaria de naltrexona durante el período de organogénesis aumenta la incidencia de pérdida fetal temprana en ratas y conejos en dosis ≥ 15 veces y ≥ 60 veces la MRHD de 32 mg/día, respectivamente. No hubo evidencia de malformaciones fetales en ratas y conejos en dosis de hasta aproximadamente 100 y 200 veces la MHRD, respectivamente.

Riesgo materno y/o embrionario/fetal asociado a la enfermedad:

Actualmente se recomienda un aumento de peso adecuado basado en el peso previo al embarazo para todas las pacientes embarazadas, incluidas aquellas que ya tienen sobrepeso u obesidad, debido al aumento de peso obligatorio que se produce en los tejidos maternos durante el embarazo.

Lactancia:

Los datos de la literatura publicada informan la presencia de bupropión y sus

metabolitos en la leche humana. Los datos limitados de los informes posteriores a la comercialización con el uso de bupropión durante la lactancia no han identificado una asociación clara de efectos adversos en un bebé amamantado.

Naltrexona y su principal metabolito, el 6 β -naltrexol, están presentes en la leche humana.

No hay datos sobre bupropión, naltrexona o sus metabolitos en la producción de leche.

Los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna se deben considerar junto con la necesidad clínica de NALTREVA de la madre y cualquier posible efecto adverso en el bebé amamantado de NALTREVA o de la afección subyacente de la madre.

Uso pediátrico:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de bupropión y naltrexona en pacientes pediátricos menores de 18 años, por lo que no se recomienda el uso de NALTREVA en pacientes pediátricos.

Uso geriátrico:

Las personas mayores pueden ser más sensibles a los efectos adversos del sistema nervioso central de bupropión y naltrexona. Se sabe que la naltrexona y el bupropión son excretados sustancialmente por el riñón, y el riesgo de reacciones adversas a la combinación de bupropión y naltrexona puede ser mayor en pacientes con insuficiencia renal. Debido a que los pacientes ancianos son más propensos a tener una función renal disminuida, se debe tener cuidado en la selección de dosis, y puede ser útil controlar la función renal.

NALTREVA debe utilizarse con precaución en pacientes mayores de 65 años de edad.

Insuficiencia renal:

En un estudio farmacocinético realizado con bupropion + naltrexona en sujetos con insuficiencia renal (leve, moderada y grave), se incrementó la exposición al metabolito de naltrexona, 6-beta naltrexol y metabolitos de bupropión, treohidrobupropión y eritrohidrobupropión. Por lo tanto, la dosis diaria máxima recomendada de mantenimiento de NALTREVA es de dos comprimidos (un comprimido por la mañana y otro por la noche) en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave. No se recomienda el uso de NALTREVA en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal.

Insuficiencia hepática:

En un estudio farmacocinético realizado con bupropion + naltrexona en sujetos con insuficiencia hepática (leve, moderada y grave), aumentó la exposición a naltrexona, bupropión y sus metabolitos. Por lo tanto, la dosis de mantenimiento diaria máxima recomendada de NALTREVA es de dos comprimidos (un comprimido por la mañana y otro por la noche) en pacientes con insuficiencia hepática moderada. No se recomienda el uso de NALTREVA en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Interacciones:

Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO):

El uso concomitante de un IMAO y bupropión está contraindicado. Bupropión inhibe la reabsorción de dopamina y norepinefrina y puede aumentar el riesgo de reacciones hipertensivas cuando se utiliza concomitantemente con fármacos que también inhiben la reabsorción de dopamina o norepinefrina, incluidos los IMAO. Deben transcurrir al menos 14 días entre la suspensión de un IMAO y el inicio del tratamiento con NALTREVA y viceversa.

Analgésicos opioides:

Los pacientes que toman la combinación de bupropión y naltrexona pueden no beneficiarse plenamente del tratamiento con medicamentos que contienen opioides, como remedios para la tos y el resfrío, preparados antidiarreicos y analgésicos opioides. En los pacientes que requieren tratamiento con opioides intermitentes, el tratamiento con NALTREVA debe interrumpirse temporalmente y la dosis de opioides no debe incrementarse por encima de la dosis estándar. NALTREVA puede utilizarse con precaución después de que el uso crónico de opioides se haya detenido durante 7 a 10 días con el fin de evitar la precipitación de síntomas de retirada.

Durante los estudios con bupropion y naltrexona, se excluyeron el uso de opioides concomitantes o medicamentos similares a los opioides, incluidos analgésicos o antitusivos.

Fármacos metabolizados por CYP2D6:

La combinación de bupropion y naltrexona aumenta el AUC y la $C_{máx}$ de metoprolol aproximadamente 4 y 2 veces, respectivamente, con respecto al metoprolol solo. También se han observado interacciones farmacológicas clínicas similares que dan como resultado una mayor exposición farmacocinética de los sustratos de CYP2D6 con bupropión como agente único con desipramina o venlafaxina. La administración conjunta de NALTREVA con medicamentos metabolizados por la isoenzima CYP2D6,

incluidos ciertos antidepresivos (ISRS y muchos tricíclicos), antipsicóticos (ej. haloperidol, risperidona y tioridazina), betabloqueantes (ej. metoprolol) y antiarrítmicos de tipo 1C (ej. propafenona y flecainida), se debe abordar con precaución y se debe iniciar en el extremo inferior del rango de dosis de la medicación concomitante. Si se agrega NALTREVA al régimen de tratamiento de un paciente que ya recibe un fármaco metabolizado por CYP2D6, se debe considerar la necesidad de disminuir la dosis del medicamento original, particularmente para aquellos medicamentos concomitantes con un índice terapéutico estrecho.

Digoxina:

La coadministración de bupropión y naltrexona con digoxina puede disminuir los niveles plasmáticos de digoxina. Se deben monitorear los niveles plasmáticos de digoxina en pacientes tratados concomitantemente con ambos fármacos.

Posibilidad de que otras drogas afecten a NALTREVA:

Bupropión se metaboliza principalmente a hidroxibupropión por CYP2B6. Por lo tanto, existen interacciones potenciales entre NALTREVA y fármacos que son inhibidores o inductores de CYP2B6.

- Inhibidores de CYP2B6: el tratamiento concomitante con ticlopidina y clopidogrel puede aumentar la exposición al bupropión pero disminuir la exposición al hidroxibupropión. Durante el uso concomitante con inhibidores de CYP2B6, la dosis diaria de NALTREVA no debe ser mayor a dos comprimidos (un comprimido cada mañana y tarde).

- Inductores de CYP2B6: el tratamiento concomitante con ritonavir, lopinavir y efavirenz puede disminuir la exposición al bupropión e hidroxibupropión y puede reducir la eficacia. Se recomienda evitar el uso concomitante con ritonavir, lopinavir o efavirenz.

Fármacos que disminuyen el umbral convulsivo:

Se debe tener precaución cuando coadministra NALTREVA con otros fármacos que disminuyen el umbral convulsivo (por ejemplo, antipsicóticos, antidepresivos, teofilina o corticosteroides sistémicos). Las dosis iniciales deben ser bajas y los aumentos deben ser graduales. El uso concomitante de otros productos que contienen bupropión está contraindicado.

Fármacos dopaminérgicos (levodopa y amantadina):

Bupropión, levodopa y amantadina tienen efectos agonistas dopaminérgicos. Se ha notificado toxicidad sobre el SNC cuando se coadministró bupropión con levodopa o amantadina. Las reacciones adversas han incluido inquietud, agitación, temblores, ataxia, trastornos de la marcha, vértigo y mareos. Se

presume que la toxicidad resulta de efectos agonistas acumulativos de la dopamina. Se debe tener precaución y realizar un seguimiento de tales reacciones adversas si se administra NALTREVA concomitantemente con estos fármacos.

Uso con alcohol:

Ha habido informes poco frecuentes de eventos adversos neuropsiquiátricos o tolerancia reducida al alcohol en pacientes que tomaban alcohol durante el tratamiento con bupropión. El consumo de alcohol debe minimizarse o evitarse durante el tratamiento con NALTREVA.

Interferencias en pruebas de laboratorio:

Se han notificado falsos positivos en las pruebas de detección de anfetaminas en orina, en pacientes que tomaban bupropión. Esto se debe a la falta de especificidad de algunas pruebas de detección. Los resultados falsos positivos pueden producirse incluso después de suspender el tratamiento con bupropión. Las pruebas de confirmación, como la cromatografía de gases/espectrometría de masas, permiten distinguir el bupropión de las anfetaminas.

Interacciones fármaco-transportador:

En pruebas *in vitro*, bupropión y naltrexona inhibieron el transporte de cationes orgánicos renales OCT2 a un nivel clínicamente relevante. Las concentraciones sistémicas de fármacos sustratos transportados por OCT2 (como amantadina, amilorida, cimetidina, dopamina, famotidina, memantina, metformina, pindolol, procainamida, ranitidina, vareniclina, oxaliplatino) podrían aumentar como resultado de la reducción de la depuración renal si se coadministraran con NALTREVA. La coadministración de NALTREVA con estos fármacos debe ser abordada con precaución y los pacientes deben ser monitorizados para detectar efectos adversos.

Abuso:

El potencial de abuso, tolerancia o dependencia física de bupropión y naltrexona no ha sido sistemáticamente estudiado en humanos. Sin embargo, en estudios clínicos ambulatorios de hasta 56 semanas de duración, no hubo evidencia de intoxicación por drogas, dependencia física, desviación o abuso. No hubo evidencia de un síndrome de abstinencia tras la interrupción abrupta o discontinuación del fármaco después de 56 semanas de tratamiento.

Naltrexona es un antagonista opioide puro. No conduce a la dependencia física o psicológica. No se sabe si se puede producir tolerancia al efecto

antagonista opioide.

Los estudios con bupropión en sujetos normales, o con antecedentes de abuso de múltiples drogas o deprimidos, mostraron cierto aumento en la actividad motora y agitación/excitación. Los hallazgos en estudios clínicos no son conocidos para predecir con seguridad el potencial de abuso de los fármacos. No obstante, la evidencia de los estudios con dosis únicas, sugiere que la dosis diaria recomendada de bupropión, cuando se administra en dosis divididas no reforzaría significativamente a los abusadores de anfetaminas o estimulantes del SNC.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad:

No se han realizado estudios en animales sobre los efectos del uso combinado de naltrexona y bupropión.

En un estudio de carcinogenicidad de dos años en ratas con naltrexona, hubo pequeños aumentos en el número de mesoteliomas testiculares en machos y tumores de origen vascular en machos y hembras.

En estudios de carcinogenicidad a lo largo de la vida en ratas con bupropión hubo un aumento de lesiones proliferativas nodulares del hígado. No se observaron lesiones hepáticas similares en un estudio similar con ratones y no se observó ningún aumento en los tumores malignos hepáticos ni de otros órganos en ninguno de los estudios.

Hubo pruebas limitadas de un débil efecto genotóxico de naltrexona en un ensayo de mutación genética en una línea celular de mamífero, en el ensayo letal recesivo de *Drosophila* y en pruebas de reparación de ADN no específicas con *E. coli*. Sin embargo, no se observó evidencia de potencial genotóxico en una serie de otros ensayos *in vitro*, incluyendo ensayos para la mutación de genes en bacterias, levaduras o en una segunda línea de células de mamífero, un ensayo de aberración cromosómica y un ensayo para daño de ADN en células humanas. La naltrexona no mostró clastogenicidad en el estudio de micronúcleo de ratón *in vivo*.

El bupropión produjo una respuesta positiva (dos a tres veces la tasa de mutación de control) en dos de cinco cepas en la prueba de mutagenicidad bacteriana de Ames y un aumento en las aberraciones cromosómicas en uno de los tres estudios citogenéticos *in vivo* de médula ósea de rata.

La naltrexona administrada oralmente a ratas causó un aumento significativo en la pseudopreñez y una disminución de las tasas de embarazo en ratas. No hubo efectos sobre la fertilidad masculina. La relevancia de estas

observaciones para la fertilidad humana no se conoce.

Un estudio de fertilidad de bupropión en ratas no reveló evidencia de deterioro de la fertilidad.

Lactosa:

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios de intolerancia a la galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de mala absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

REACCIONES ADVERSAS:

Las siguientes reacciones adversas fueron descritas previamente en advertencias:

- Comportamiento e ideación suicida
- Eventos adversos neuropsiquiátricos
- Convulsiones
- Aumento de la presión arterial y la frecuencia cardíaca
- Reacciones alérgicas
- Glaucoma de ángulo cerrado

En base a la información disponible y de dominio público, se enumeran a continuación las reacciones adversas que fueron notificadas en ≥ 2 % de los pacientes tratados con la combinación de bupropión y naltrexona en estudios clínicos controlados con placebo, según orden decreciente de frecuencia:

Nauseas, constipación, cefalea, vómitos, mareos, insomnio, sequedad bucal, diarrea, ansiedad, sofocos, fatiga, temblor, dolor abdominal superior, gastroenteritis viral, gripe, tinnitus, infección del tracto urinario, hipertensión, dolor abdominal, hiperhidrosis, irritabilidad, aumento de la presión arterial, disgeusia, rash, tensión muscular y palpitaciones.

Las reacciones notificadas con una frecuencia < 2 %, ordenadas en base a órganos y sistemas, fueron:

Trastornos cardíacos: taquicardia, infarto de miocardio

Trastornos del oído y del laberinto: vértigo, cinetosis

Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal inferior, eructos, hinchazón de los labios, hematoquecia, hernia

Trastornos generales y del sitio de administración: sensación de nerviosismo, sensación de anormalidad, astenia, sed, sensación de calor

Trastornos hepatobiliares: colecistitis

Infecciones e infestaciones: neumonía, infección estafilocócica, infección renal



Estudios complementarios: aumento de la creatinina en sange, aumento de las enzimas hepáticas, disminución del hematocrito
Trastornos del metabolismo y de la nutrición: deshidratación
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: protrusión del disco intervertebral, dolor mandibular
Trastornos del sistema nervioso: trastorno en la atención, letargo, temblor de intención, trastorno del equilibrio, trastorno de la memoria, amnesia, trastorno mental, presíncope
Trastornos psiquiátricos: sueños anormales, nerviosismo, disociación (sensación de espacio), excitación, agitación, cambios de humor
Trastornos renales y urinarios: urgencia miccional
Trastornos de la mama y del sistema reproductor: hemorragia vaginal, menstruación irregular, disfunción eréctil, sequedad vulvovaginal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: alopecia

Trastornos psiquiátricos y del sueño:

En los estudios publicados, la proporción de pacientes que informaron una o más reacciones adversas relacionadas con trastornos psiquiátricos y del sueño fue mayor los que recibían la combinación de bupropion y naltrexona en relación a los que recibían placebo. Estos eventos se categorizaron en trastornos del sueño, depresión y ansiedad. Los pacientes que tenían 65 años o más experimentaron más reacciones adversas psiquiátricas y de trastornos del sueño, aunque el tamaño de la muestra en este subgrupo fue pequeño. La mayoría de estos eventos fueron insomnio y depresión.

Otras reacciones adversas para las que no se ha podido establecer su frecuencia son:

Pérdida de conciencia y malestar general.

Reacciones adversas neurocognitivas:

En los estudios publicados, las reacciones adversas relacionadas con ña atención, mareos y síncope ocurrieron con mayor frecuencia en individuos que recibieron la combinación de bupropion y naltrexona en comparación con placebo. El mareo fue el principal motivo de interrupción del tratamiento en ambos grupos.

Aumentos de la creatinina sérica:

En los estudios publicados, se observaron mayores aumentos medios en la creatinina sérica en los pacientes tratados con bupropion y naltrexona en comparación los tratados con placebo (0,07 mg/dl y 0,01 mg/dl, respectivamente). Los aumentos en la creatinina sérica que excedieron el límite superior de la normalidad y que fueron mayores o iguales al 50% que los valores basales también se dieron en mayor número en los pacientes que

recibieron la combinación de bupropion y naltrexona. El bupropión y sus metabolitos inhiben el transportador de cationes orgánicos 2 (OCT2), que está involucrado en la secreción tubular de creatinina, lo que sugiere que el aumento observado en la creatinina sérica puede ser el resultado de la inhibición de OCT2.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:

http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

O puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia del laboratorio vía email: fvigilancia@raffo.com.ar, o a través de los teléfonos (011) 4509-7100/7367)

SOBREDOSIFICACIÓN:

Se han notificado sobredosis de hasta 30 gramos o más de bupropión (equivalente a hasta 83 veces la dosis diaria recomendada de NALTREVA 32 mg/360 mg). Se informaron convulsiones en aproximadamente un tercio de todos los casos. Otras reacciones graves notificadas con sobredosis de bupropión solo incluyeron alucinaciones, pérdida del conocimiento, cambios en el estado mental, taquicardia sinusal, cambios en el ECG como trastornos de la conducción (incluida la prolongación del QRS) o arritmias, clonus, mioclonías e hiperreflexia. Se han notificado fiebre, rigidez muscular, rabdomiólisis, hipotensión, estupor, coma e insuficiencia respiratoria principalmente cuando el bupropión formaba parte de sobredosis de múltiples fármacos.

Aunque la mayoría de los pacientes se recuperaron sin secuelas, se han informado muertes asociadas con sobredosis de bupropión solo en pacientes que ingirieron grandes dosis del fármaco. En estos pacientes se informaron múltiples convulsiones no controladas, bradicardia, insuficiencia cardíaca y paro cardíaco antes de la muerte.

Tratamiento:

No hay antidotos conocidos para bupropión y naltrexona. En caso de una sobredosis, se debe proporcionar atención de apoyo, incluidas la supervisión y la vigilancia médica.

Se debe considerar la posibilidad de que la sobredosis sea con múltiples drogas.

Asegúrese de que la vía respiratoria, la oxigenación y la ventilación sean adecuadas. Vigile el ritmo cardíaco y los signos vitales.

No se recomienda la inducción de emesis.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA

TELÉFONO: (0221) 451-5555

CONSERVACIÓN:

Conservar a temperatura ambiente entre 15° y 30° C.

PRESENTACIONES:

Caja conteniendo 60 comprimidos recubiertos de liberación prolongada (5 blíster de 12 comprimidos recubiertos de liberación prolongada).

Caja conteniendo 120 comprimidos recubiertos de liberación prolongada (10 blíster de 12 comprimidos recubiertos de liberación prolongada).

Puede que algunas de las presentaciones no estén comercializadas.

ESTE MEDICAMENTO ESTA SUJETO A PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

**ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO
ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE
REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL
MINISTERIO DE SALUD.**

CERTIFICADO N°: 58766

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

**DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de
Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.**

DIRECTORA TÉCNICA: Marina L. Manzur - Farmacéutica.

**ELABORADO EN: Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento
de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina. (Monte Verde S.A.).**

Fecha de la última revisión:





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: PROSPECTO PROD. NALTREVA EX-2022-31750277- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 25 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.08.31 11:01:38 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.08.31 11:01:39 -03:00

INFORMACIÓN PARA PACIENTE

NALTREVA®
BUPROPIÓN CLORHIDRATO 90 mg
+
NALTREXONA CLORHIDRATO 8 mg
Comprimidos recubiertos de liberación prolongada – Vía Oral

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada
Psicotrópico Lista IV

Lea todo el prospecto detenidamente antes de tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted personalmente y no debe dársele a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto:

- 1- ¿Qué es NALTREVA y para qué se utiliza?
- 2- Antes de usar NALTREVA.
- 3- ¿Cómo utilizar NALTREVA?
- 4- Posibles eventos adversos.
- 5- Conservación del envase.
- 6- Información adicional.

1-¿QUÉ ES NALTREVA Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

NALTREVA está indicado, como complemento de una dieta reducida en calorías y una mayor actividad física, para el tratamiento del sobrepeso crónico en adultos con un índice de masa corporal inicial (IMC) de:

- 30 kg/m² o más (obesidad) o
- 27 kg/m² o más (sobrepeso) en presencia de al menos una condición comórbida relacionada con el peso (por ejemplo, hipertensión, diabetes mellitus tipo 2 o dislipidemia).



2- ANTES DE USAR NALTREVA:

No tome NALTREVA si:

- Es alérgico a naltrexona, bupropión, o a cualquiera de los ingredientes de NALTREVA
- Tiene hipertensión no controlada.
- Tiene o ha tenido convulsiones.
- Usa otros medicamentos que contengan bupropión.
- Tiene o ha tenido un trastorno de la alimentación llamado anorexia o bulimia.
- Es dependiente de medicamentos para el dolor que contengan opioides o utiliza medicamentos para ayudar a dejar de tomar opioides como la metadona o la buprenorfina, o está en el período de retirada de opiáceos.
- Bebe mucho alcohol y deja de beber abruptamente o usa medicamentos llamados sedantes, benzodiacepinas o medicamentos contra las convulsiones y deja de usarlos de repente.
- Está tomando medicamentos llamados inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAOs). Pregunte a su médico si no está seguro de tomar un IMAO, incluyendo linezolid. No debe comenzar a tomar NALTREVA hasta que haya dejado de tomar su IMAO por al menos 14 días y viceversa.
- Está embarazada o planea quedar embarazada.

Tenga especial cuidado:

Antes de tomar NALTREVA, debe informarle a su médico si:

- Tiene o ha tenido depresión u otras enfermedades mentales (como el trastorno bipolar)
- Ha intentado suicidarse en el pasado
- Tiene o ha tenido convulsiones
- Ha tenido una lesión en la cabeza
- Ha tenido un tumor o una infección en su cerebro o columna vertebral (sistema nervioso central)

- Ha tenido un problema con niveles bajos de azúcar en la sangre (hipoglucemia) o niveles bajos de sodio en la sangre (hiponatremia)
- Tiene o ha tenido problemas de hígado
- Tiene presión arterial alta
- Ha tenido un ataque cardíaco, problemas cardíacos, o un accidente cerebrovascular
- Tiene problemas renales
- Es diabético y usa insulina u otros medicamentos para controlar su nivel de azúcar en la sangre
- Tiene o ha tenido un trastorno alimentario
- Bebe mucho alcohol
- Abusa de medicinas recetadas o drogas ilícitas
- Es mayor de 65 años
- Tiene otras condiciones médicas
- Está embarazada o intenta quedar embarazada.
- Está amamantando o está dando de mamar.

Tenga en cuenta que:

NALTREVA no ha sido estudiado y no está aprobado para su uso en niños menores de 18 años.

Si está embarazada o dando de mamar, comuníquelo a su médico antes de iniciar el tratamiento.

Debe informar a su médico acerca de todos los medicamentos que toma, incluyendo medicamentos recetados y de venta libre, vitaminas y suplementos de hierbas o naturales.

NALTREVA puede afectar la forma en que funcionan otros medicamentos y otros medicamentos pueden afectar la forma en que NALTREVA funciona causando efectos secundarios.

Consulte a su médico para obtener una lista de estos medicamentos si no está seguro.

Conozca los medicamentos que toma. Mantenga una lista de ellos para mostrarle a su médico cuando reciba un medicamento nuevo.

NALTREVA contiene lactosa. Si su médico le ha dicho que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

3- ¿CÓMO UTILIZAR NALTREVA?

Tome NALTREVA exactamente como su médico le indique.

Como tomar NALTREVA		
	Dosis de la mañana	Dosis de la noche
Inicio: semana 1	1 comprimido	Nada
Semana 2	1 comprimido	1 comprimido
Semana 3	2 comprimidos	1 comprimido
Semana 4	2 comprimidos	2 comprimidos

Si tiene problemas renales o hepáticos, su dosis final puede ser más baja (por ejemplo, un comprimido por la mañana y un comprimido por la noche o un comprimido por la mañana).

Su médico cambiará su dosis si es necesario.

Su médico debe indicarle que deje de tomar NALTREVA si no ha perdido una cierta cantidad de peso después de 16 semanas de tratamiento.

Trague los comprimidos de NALTREVA enteros. No corte, mastique ni aplaste los comprimidos. Dígale a su médico si no puede tragar completamente los comprimidos de NALTREVA.

No tome más de 2 comprimidos por la mañana y 2 comprimidos por la noche. No tome más de 2 comprimidos al mismo tiempo o más de 4 comprimidos en 1 día.

No tome NALTREVA con comidas ricas en grasas. Puede aumentar su riesgo de convulsiones.

No beba mucho alcohol mientras toma NALTREVA. Si bebe mucho alcohol, hable con su médico. Si es un bebedor crónico y bruscamente lo suspende, puede aumentar sus probabilidades de sufrir una convulsión.

Si olvidó tomar NALTREVA:

Si olvida una dosis de NALTREVA, espere hasta su siguiente hora regular para tomarla. No tome más de 1 dosis de NALTREVA a la vez.

Si interrumpe el tratamiento con NALTREVA:

No cambie su dosis de NALTREVA ni lo suspenda sin hablar con su médico. Su médico cambiará su dosis o lo suspenderá si fuera necesario.

Si toma más NALTREVA del que debe:

**ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN,
CONCURRE AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE
CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:**

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA

TELÉFONO: (0221) 451-5555

4- POSIBLES EFECTOS ADVERSOS:

NALTREVA puede causar efectos secundarios de gravedad. Consulte a su médico inmediatamente si usted presentara alguna de las condiciones que se enumeran a continuación:

- Pensamientos o acciones suicidas.
- Convulsiones.
- Riesgo de sobredosis con opiáceos.
- Abstinencia a los opioides.
- Reacciones alérgicas severas.
- Aumento de la presión arterial y/o la frecuencia cardíaca.
- Daño hepático o hepatitis.
- Episodios maníacos.
- Problemas visuales (glaucoma de ángulo cerrado).



- Aumento del riesgo de hipoglucemia en las personas con diabetes mellitus tipo 2 que también toman medicamentos para tratar su diabetes.

Los efectos secundarios más comunes de NALTREVA incluyen:

- Náuseas
- Mareos
- Estreñimiento
- Dificultad para dormir
- Dolor de cabeza
- Sequedad bucal
- Vómitos
- Diarrea

Si considera que alguno de los eventos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en esta información informe a su médico o farmacéutico.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

O puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia del laboratorio vía email: fvigilancia@raffo.com.ar, o a través de los teléfonos (011) 4509-7100/7367)

5- CONSERVACIÓN DEL ENVASE:

Conservar a temperatura ambiente entre 15° y 30° C.

6- INFORMACIÓN ADICIONAL:

Cada envase contiene:

El principio activo de NALTREVA es Bupropión clorhidrato y Naltrexona clorhidrato.

Los demás componentes son: celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, cisteína clorhidrato, Índigo carmín (laca aluminica), estearato de magnesio,

edetato de sodio, dióxido de silicio coloidal, hidroxipropilmetilcelulosa, lactosa monohidrato CD, opadry II blanco* y Azul No. 1 FD&C HT Laca.
*Compuesto por: alcohol polivinílico, dióxido de titanio, talco y polietilenglicol.

Presentaciones:

Caja conteniendo 60 comprimidos recubiertos de liberación prolongada (5 blíster de 12 comprimidos recubiertos de liberación prolongada).

Caja conteniendo 120 comprimidos recubiertos de liberación prolongada (10 blíster de 12 comprimidos recubiertos de liberación prolongada).

Puede que algunas de las presentaciones no estén comercializadas.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N°: 58766

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

DIRECTORA TÉCNICA: Marina L. Manzur - Farmacéutica.

ELABORADO EN: Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina. (Monte Verde S.A.).

Fecha de la última revisión:



MASTANDREA Maria Del Carmen
CUIL 27928841370



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: INFORMACION PARA EL PACIENTE PROD. NALTREVA EX-2022-31750277- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.08.31 11:01:47 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.08.31 11:01:49 -03:00