

BUPROPIONE/NALTREXONE NEL TRATTAMENTO DELL'OBESITÀ

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

Da giovedì 9 novembre è disponibile in Farmacia un nuovo farmaco per l'obesità, il Mysimba. FDA l'ha approvato nel 2014 e l'EMA l'ha autorizzato a livello europeo il 26 marzo 2015. Il recepimento in Italia della procedura europea si è avuto con la determina AIFA del 20 luglio 2017, pubblicata in Gazzetta Ufficiale n. 190 del 16 agosto 2017.

COMPOSIZIONE e FORMA FARMACEUTICA

Combinazione farmaceutica in compresse a rilascio prolungato, costituita da due molecole:

- bupropione cloridrato (90 mg, equivalenti a 78 mg di bupropione);
- naltrexone cloridrato (8 mg, equivalenti a 7.2 mg di naltrexone).

Il **bupropione** è un inibitore (debole) della ricaptazione della dopamina e della noradrenalina. Le sue comuni indicazioni sono i disturbi depressivi maggiori, ma rappresenta anche un aiuto per la cessazione del fumo.

Il **naltrexone** è un antagonista dei recettori oppiacei di tipo μ . Ha indicazione nel trattamento della dipendenza da alcol e nella prevenzione della ricaduta nella dipendenza da oppioidi.

Tra gli eccipienti è presente il lattosio, per questo motivo non va proposto ai pazienti che sono intolleranti a questo zucchero.

MECCANISMO D'AZIONE

Bupropione e naltrexone influenzano prevalentemente due aree del cervello, il nucleo arcuato dell'ipotalamo e il sistema di gratificazione dopaminergico meso-limbico.

Nel nucleo arcuato dell'ipotalamo, il bupropione, inibendo la ricaptazione di dopamina e noradrenalina e aumentando le loro concentrazioni nello spazio sinaptico, stimola i neuroni pro-opiomelanocortina (POMC). Queste cellule rilasciano α -MSH (ormone stimolante l'alfa-melanocita), che diminuisce l'appetito, aumenta il dispendio energetico e produce un effetto dimagrante globale.

Oltre ad α -MSH, i neuroni POMC rilasciano simultaneamente β -endorfina, un antagonista endogeno dei recettori μ -oppiacei. Il legame della β -endorfina a questi recettori riduce il rilascio di α -MSH, attivando i neuroni POMC in maniera più potente e duratura, con amplificazione degli effetti del bupropione.

I dati pre-clinici suggeriscono che naltrexone e bupropione, somministrati insieme, possano indurre effetti più che additivi nel ridurre l'assunzione di cibo e stimolare la spesa energetica.

FARMACO-CINETICA e FARMACO-DINAMICA

Assorbimento

Naltrexone e bupropione vengono assorbiti dal tratto gastrointestinale per oltre il 90%. Nei soggetti sani la somministrazione di una singola compressa di naltrexone/bupropione determina il picco di concentrazione dopo circa 2 ore per il naltrexone e dopo circa 3 ore per il bupropione.

Quando naltrexone/bupropione viene somministrato con un pasto ad alto contenuto di grassi, l'area sottesa alla curva e la concentrazione massima di naltrexone sono aumentate di 2.1 e 3.7 volte, quelle di bupropione di 1.4 e 1.8 volte rispettivamente. L'esperienza clinica suggerisce di **assumere le compresse di naltrexone/bupropione insieme al cibo**, tuttavia è consigliabile non utilizzare diete iperlipidiche (tipo Atkins), perché l'elevato contenuto di lipidi potrebbe determinare un aumento eccessivo dell'esposizione ai due principi attivi.

Biotrasformazione ed eliminazione

In soggetti sani, l'emivita media di eliminazione dopo somministrazione orale di una singola dose di naltrexone/bupropione compresse è di circa 5 ore per il naltrexone e 21 ore per il bupropione.

Il naltrexone e i suoi metaboliti sono escreti principalmente dai reni (37-60% della dose).



Giovanni De Pergola (gdepergola@libero.it)

Ambulatorio di Nutrizione Clinica, UOC di Oncologia Medica,
Dipartimento di Medicina Interna e Oncologia Umana, Università degli Studi Aldo Moro, Policlinico di Bari

Il bupropione viene metabolizzato in tre metaboliti farmacologicamente attivi: idrossibupropione, treidrobupropione ed eritroidrobupropione, che hanno un'emivita di eliminazione più lunga del bupropione e si accumulano in maggiore quantità. Il bupropione cloridrato viene eliminato nell'uomo per l'87% nelle urine.

Accumulo e *steady state*

Dopo somministrazione di naltrexone/bupropione per due volte al giorno, naltrexone non si accumula, mentre il 6 β -naltrexolo si accumula con il tempo. In base alla sua emivita, si prevede che il 6 β -naltrexolo raggiunga le concentrazioni di *steady state* in circa 3 giorni. I metaboliti del bupropione (e in modo minore il bupropione non metabolizzato) si accumulano e raggiungono le concentrazioni di *steady state* in circa 7 giorni.

Popolazioni particolari

Genere ed etnia: nessuna differenza significativa.

Anziani: la farmacocinetica di naltrexone/bupropione non è stata valutata nella popolazione anziana. Naltrexone/bupropione non è raccomandato nei pazienti > 75 anni.

Fumatori: nessuna differenza significativa tra fumatori e non fumatori.

Insufficienza epatica e renale: non sono disponibili dati farmacocinetici.

EFFICACIA

Dai diversi studi presenti in letteratura risulta che, dopo aver sottratto gli effetti del *placebo*, l'efficacia media dell'accoppiamento naltrexone-bupropione è stata di -6.15 kg (-9.78/-3.25) dopo 67 settimane. La successiva ripresa del peso è stata di 0.91 kg/anno (1).

INDICAZIONI TERAPEUTICHE

In associazione a dieta ipocalorica e aumentata attività fisica, Mysimba è indicato per la gestione del peso in pazienti adulti (≥ 18 anni) con indice di massa corporea (BMI) iniziale:

- ≥ 30 kg/m² (obesi);
- 27-30 kg/m² (sovrappeso) in presenza di una o più comorbidità correlate al peso (in particolare, diabete di tipo 2, dislipidemia e ipertensione arteriosa).

Il trattamento deve essere interrotto dopo 16 settimane se i pazienti non hanno perso almeno il 5% del loro peso iniziale.

POSOLOGIA

All'inizio del trattamento la dose deve essere incrementata nel corso di 4 settimane, come segue:

- 1° settimana: una compressa al mattino;
- 2° settimana: una compressa al mattino e una compressa la sera;
- 3° settimana: due compresse al mattino e una compressa la sera;
- dalla 4° settimana in poi: due compresse al mattino e due compresse la sera.

Negli adulti, la dose giornaliera massima raccomandata di Mysimba è di due compresse per due volte al giorno, per una dose complessiva di 32 mg di naltrexone cloridrato e 360 mg di bupropione cloridrato. La necessità di continuare il trattamento deve essere valutata dopo 16 settimane e rivalutata annualmente. Se non viene presa una dose, i pazienti non devono prendere una dose aggiuntiva, ma assumere la dose successiva prescritta all'ora abituale.

Le compresse devono essere deglutite intere con acqua e assunte preferibilmente con il cibo. Non devono essere tagliate, masticate o rotte.

È un medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti quali l'endocrinologo, il cardiologo, l'internista e lo specialista in scienza dell'alimentazione. La prescrizione richiede una ricetta non ripetibile limitativa.

Popolazioni particolari

Pazienti con più di 65 anni: deve essere usato con cautela in pazienti con più di 65 anni di età e non è raccomandato in pazienti con più di 75 anni di età.

Pazienti con compromissione epatica: controindicato in pazienti con compromissione grave, non raccomandato in pazienti con compromissione lieve o moderata.

Pazienti con compromissione renale: controindicato in pazienti con insufficienza renale allo stadio finale o con compromissione renale grave, non raccomandato in pazienti con compromissione renale moderata. Non è necessaria una riduzione del dosaggio in pazienti con compromissione renale lieve. Negli individui a elevato rischio di compromissione renale, in particolare nei pazienti con diabete o negli individui anziani, deve essere valutato il tasso di filtrazione glomerulare (eGFR) prima di iniziare la terapia con naltrexone/bupropione.

Popolazione pediatrica: non sono state stabilite sicurezza ed efficacia nei soggetti < 18 anni. Pertanto, non deve essere usato nei bambini e negli adolescenti.

CONTROINDICAZIONI

- Ipersensibilità al/i principio/i attivo/i o a uno qualsiasi degli eccipienti.
- Ipertensione non controllata.
- Patologie a carattere convulsivo in corso o con anamnesi di convulsioni.
- Patologia tumorale del SNC.
- Stato di astinenza da alcol o benzodiazepina.
- Anamnesi di disturbo bipolare.
- Trattamento con altri medicinali che contengano bupropione o naltrexone.
Diagnosi attuale o pregressa di bulimia o anoressia nervosa.
- Fase di dipendenza cronica da oppiacei o antagonisti degli oppiacei (a es. metadone) o sindrome acuta di astinenza da oppiacei.
- Terapie con inibitori della monoaminossidasi (devono trascorrere almeno 14 giorni dopo l'interruzione del trattamento prima di iniziare il trattamento con naltrexone/bupropione).
- Compromissione epatica grave.
- Insufficienza renale allo stadio finale o compromissione renale grave.

Il trattamento deve essere interrotto se vi sono dubbi sulla sicurezza e tollerabilità del trattamento in corso, compresa la preoccupazione riguardo all'aumento della pressione arteriosa.

AVVERTENZE SPECIALI E PRECAUZIONI D'IMPIEGO

Depressione e disturbi dell'umore

Il bupropione è simile ad alcuni principi attivi usati per il trattamento della depressione. Comportamento e ideazione suicidaria sono stati segnalati in soggetti di tutte le età trattati con naltrexone/bupropione. La terapia con naltrexone/bupropione deve essere associata a un'attenta supervisione dei pazienti, in particolare di quelli ad alto rischio, soprattutto all'inizio del trattamento e a seguito di modifiche del dosaggio.

In pazienti con disturbi dell'umore è stata segnalata l'attivazione di mania e ipomania in seguito a trattamento con altri medicinali simili somministrati per il trattamento di un disturbo depressivo importante. Naltrexone/bupropione deve essere usato con cautela in pazienti con anamnesi di mania.

Convulsioni

Bupropione è associato a un rischio di convulsioni dose-dipendente; l'incidenza di convulsioni non è stata maggiore della frequenza di convulsioni verificatesi con le dosi approvate di bupropione quale singolo agente. Deve essere usata cautela in pazienti con fattori predisponenti che possono aumentare il rischio di convulsioni:

- anamnesi di trauma cranico;
- eccessivo uso di alcol o dipendenza da cocaina o psico-stimolanti;
- ipoglicemia nei pazienti con diabete, in trattamento con insulina e/o farmaci stimolanti la secrezione pancreatica d'insulina;
- somministrazione di medicinali che possano ridurre la soglia convulsiva, inclusi anti-psicotici, anti-depressivi, anti-malarici, tramadolo, teofillina, steroidi sistemici, chinolonici e anti-istaminici sedativi.

Naltrexone/bupropione non deve essere somministrato a pazienti in terapia cronica con oppiacei.

Reazioni anafilattoidi/anafilattiche

Sono state segnalate con sintomi quali prurito, orticaria, angio-edema e dispnea che hanno richiesto trattamento medico. Ci sono state segnalazioni, anche se rare, di eritema multiforme, sindrome di Stevens Johnson e di shock anafilattico associati a bupropione.

Pressione arteriosa

Sono stati osservati aumenti transitori della pressione sistolica e diastolica. Con altri medicinali contenenti bupropione è stata segnalata ipertensione, in alcuni casi grave e che ha richiesto un trattamento acuto. La pressione arteriosa e la frequenza cardiaca devono essere misurati prima di iniziare la terapia e poi a intervalli regolari. Il trattamento va interrotto nei pazienti in cui si verifica aumento rilevante della pressione arteriosa o tachicardia. **Naltrexone/bupropione deve essere somministrato con cautela ai pazienti con ipertensione controllata e non deve essere somministrato ai pazienti con ipertensione arteriosa non controllata.**

Malattie cardio-vascolari

Non vi è esperienza clinica che stabilisca la sicurezza in pazienti con storia recente di infarto del miocardio, cardiopatia instabile di classe III o IV NYHA o insufficienza cardiaca congestizia. Deve essere usato con prudenza in pazienti con malattia coronarica attiva (a es. angina in corso o anamnesi recente di infarto del miocardio) o anamnesi di malattia cerebro-vascolare.

INTERAZIONI CON ALTRI MEDICINALI E ALTRE FORME D'INTERAZIONE

Inibitori della monoamminossidasi: non deve essere usato in associazione.

Analgesici oppiacei: è controindicato in pazienti dipendenti dagli oppiacei cronici o in terapia con agonisti degli oppiacei (a es. metadone) o in pazienti con astinenza acuta da oppiacei.

Farmaci metabolizzati dagli enzimi citocromo P450 (CYP): esiste la possibilità di interazione quando è somministrato con medicinali che inducono o inibiscono il CYP2B6.

Alcol: rare segnalazioni di eventi avversi neuro-psichiatrici o di ridotta tolleranza all'alcol in pazienti che assumevano bevande alcoliche durante il trattamento con bupropione.

Fattori favorevoli le convulsioni: deve essere usata cautela quando si prescrive il farmaco a pazienti con fattori predisponenti che possono aumentare il rischio di convulsioni:

- il trattamento può favorire la riduzione della glicemia, per cui la sua utilizzazione nei pazienti con diabete in trattamento con insulina e/o anti-diabetici orali va valutata attentamente per ridurre al minimo il rischio di ipoglicemia, che può predisporre i pazienti a convulsioni;
- trattamento concomitante con medicinali che possono ridurre la soglia delle convulsioni, come anti-psicotici, anti-depressivi, anti-malarici, tramadolo, teofillina, steroidi sistemici, chinolonici e anti-istaminici sedativi.

Altri farmaci

- Assunzione contemporanea di L-DOPA o amantadina: cautela.
- Bloccanti alfa-adrenergici e clonidina: mancano dati.
- Poiché il bupropione viene ampiamente metabolizzato, si consiglia cautela quando naltrexone/bupropione è somministrato insieme a medicinali che ne inibiscono il metabolismo (es. valproato).

Fertilità, gravidanza e allattamento: non deve essere usato durante la gravidanza, in donne che stanno pianificando una gravidanza e durante l'allattamento.

Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari: si possono verificare vertigini durante il trattamento ma la capacità di guidare o di utilizzare macchinari è alterata solo in modo trascurabile.

EFFETTI INDESIDERATI

La sicurezza di naltrexone/bupropione è stata valutata in cinque studi in doppio cieco controllati vs *placebo* su 4.754 soggetti sovrappeso o obesi: 3.239 soggetti trattati con naltrexone/bupropione e 1.515 soggetti trattati con placebo per un periodo di trattamento fino a 56 settimane.

Negli studi clinici, il 23.8% dei soggetti che hanno ricevuto naltrexone/bupropione e l'11.9% dei soggetti che hanno ricevuto *placebo* hanno interrotto il trattamento a causa di un evento avverso.

Le reazioni avverse più frequenti sono risultate nausea, costipazione, vomito, vertigini e xerostomia, mentre le reazioni avverse più frequenti che hanno portato all'interruzione sono state nausea, cefalea, vertigini e vomito. I pazienti con diabete di tipo 2 trattati con naltrexone/bupropione hanno un'incidenza maggiore di eventi avversi gastro-intestinali: possono essere più predisposti per l'uso di medicinali concomitanti (a es. metformina) o hanno maggiore probabilità di avere una patologia gastro-intestinale simultanea (es. gastroparesi) che li predisponga ai sintomi gastro-intestinali.

Sovradosaggio nell'uomo

Non vi è esperienza clinica di sovradosaggio con l'uso combinato di bupropione e naltrexone.

Bupropione: è stata segnalata l'ingestione di dosi > 10 volte la dose massima terapeutica di bupropione (equivalente a circa 8 volte la dose giornaliera raccomandata di naltrexone/bupropione). Sono state riportate convulsioni in circa un terzo di questi casi di sovradosaggio. Altre reazioni importanti riportate comprendevano allucinazioni, perdita di coscienza, tachicardia sinusale, modifiche dell'ECG (disturbi della conduzione incluso allungamento del QRS) o aritmie.

Naltrexone: l'esperienza clinica con il sovradosaggio da naltrexone in monoterapia è limitata. In uno studio, i soggetti hanno ricevuto 800 mg/die di naltrexone cloridrato (equivalente a 25 volte la dose giornaliera raccomandata di naltrexone/bupropione) per 1 settimana, non mostrando alcuna evidenza di tossicità.

LISTA DI CONTROLLO PER IL MEDICO PRESCRIVENTE

Il medico prescrivente dovrebbe utilizzare una lista di controllo **prima della prescrizione**. La lista mostra le indicazioni del Mysimba, suggerisce di porre attenzione all'eventuale presenza di gravidanza ed evidenzia le controindicazioni, come ipertensione non controllata, patologie a carattere convulsivo in corso, anamnesi positiva per convulsioni, patologia tumorale del SNC, diagnosi attuale o pregressa di bulimia o anoressia, dipendenza da oppiacei cronici o agonisti degli oppiacei, trattamento per astinenza acuta da alcol o benzodiazepine o oppiacei, trattamento attuale con bupropione o naltrexone, anamnesi positiva per disturbo bipolare, trattamento con IMAO negli ultimi 14 giorni, grave compromissione della funzione epatica o renale o insufficienza renale terminale. Nei pazienti con diabete o anziani o a rischio per compromissione renale, prima di iniziare il trattamento con Mysimba andrebbe determinata l'eGFR.

Il trattamento deve essere interrotto se vi sono dubbi sulla sua sicurezza e la sua tollerabilità, che derivano dai seguenti eventuali fattori: compromissione della funzione renale moderata, compromissione della funzione epatica lieve o moderata, ipertensione arteriosa controllata, angina o storia recente d'infarto del miocardio, anamnesi di mania, ideazione suicidaria o anamnesi di tentativi di suicidi, depressione, fattori di rischio di convulsioni.

BIBLIOGRAFIA

1. Dong Z, Xu L, Liu H, et al. Comparative efficacy of five long-term weight loss drugs: quantitative information for medication guidelines. *Obes Rev* [2017, 18: 1377-85](#).