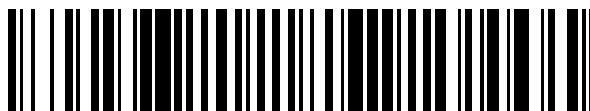


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11) Número de publicación: **2 802 048**

51) Int. Cl.:

<b>A61K 31/137</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/485</b>	(2006.01)
<b>A61K 9/20</b>	(2006.01)
<b>G01G 19/414</b>	(2006.01)
<b>G09B 5/06</b>	(2006.01)
<b>G09B 19/00</b>	(2006.01)
<b>A61P 3/04</b>	(2006.01)
<b>A61P 9/00</b>	(2006.01)
<b>A61P 9/04</b>	(2006.01)
<b>A61P 9/10</b>	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.06.2013 PCT/US2013/044368**
- 87) Fecha y número de publicación internacional: **12.12.2013 WO13184837**
- 96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.06.2013 E 13800883 (4)**
- 97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.03.2020 EP 2858640**

54) Título: **Composición para uso en un método para el tratamiento de sobrepeso y obesidad en pacientes con alto riesgo cardiovascular**

30) Prioridad:

**06.06.2012 US 201261656451 P**

45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**15.01.2021**

73) Titular/es:

**NALPROPION PHARMACEUTICALS LLC (100.0%)  
10 North Place Park, Suite 201  
Morristown, NJ 07960, US**

72) Inventor/es:

**KLASSEN, PRESTON y  
TAYLOR, KRISTIN**

74) Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 802 048 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Composición para uso en un método para el tratamiento de sobrepeso y obesidad en pacientes con alto riesgo cardiovascular

5

## ANTECEDENTES

Campo de la invención

10 **[0001]** La presente descripción se refiere a composiciones, kits, usos, sistemas y métodos para el tratamiento de sobrepeso y obesidad usando naltrexona más bupropion, preferiblemente en combinación con un programa de control de peso integral basado en la web y/o teléfono, y opcionalmente en sujetos con mayor riesgo de resultados cardiovasculares adversos.

15 Descripción de la técnica relacionada

**[0002]** El documento WO 2007/145863 se refiere a una forma de dosificación oral de liberación sostenida de naltrexona.

20 **[0003]** Annals of Medicine (2011) 43(4):249-258 se refiere a una liberación sostenida naltrexona y la terapia de combinación de bupropión de liberación sostenida para el tratamiento de la obesidad.

**[0004]** Drugs R&D (2010) 10(1):25-32 revisa el desarrollo clínico de naltrexona/bupropión (Contrave®).

25 **[0005]** La obesidad se ha definido en términos de índice de masa corporal (IMC). El IMC se calcula como peso (kg)/[altura (m)]<sup>2</sup>. De acuerdo con las pautas de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los EE.UU. (CDC) y la Organización Mundial de la Salud (OMS), para adultos mayores de 20 años, el IMC se clasifica de la siguiente manera: debajo de 18,5 se considera bajo de peso, 18,5-24,9 se considera normal, 25,0-29,9 se considera sobrepeso y 30,0 y más se considera obeso (World Health Organization. Physical status: The use and interpretation of anthropometry. Ginebra, Suiza: Organización Mundial de la Salud 1995. Serie de Informes Técnicos de la OMS).

30

**[0006]** La prevalencia de la obesidad ha aumentado notablemente en los últimos treinta años, con un 32% de los hombres y el 36% de las mujeres consideradas obesas. Estas personas tienen un mayor riesgo de una variedad de afecciones crónicas asociadas con la obesidad, que incluyen diabetes tipo 2, enfermedad coronaria, hipertensión, accidente cerebrovascular, dislipidemia, enfermedad de la vesícula biliar, apnea del sueño, ciertos tipos de cáncer y osteoartritis, así como un mayor riesgo de mortalidad por todas las causas (NHLBI Clinical Guidelines, 1998). El sobrepeso y la obesidad también se asocian con una mayor mortalidad por todas las causas.

35

**[0007]** La modificación del comportamiento basada en la dieta y el ejercicio es la base de la terapia de control de peso. Sin embargo, dicha intervención es a menudo de efectividad limitada y difícil de cumplir para las personas. Por lo tanto, la farmacoterapia se ha empleado como complemento de la dieta y el ejercicio. El orlistat, la lorcaserina y la fentermina/topiramato son actualmente los únicos tres medicamentos aprobados en los Estados Unidos para el tratamiento a largo plazo de la obesidad. Se ha determinado que una pérdida de peso del 5-10% conduce a beneficios médicos significativos. Si bien el orlistat tiene un perfil de seguridad favorable, puede causar heces blandas e incontinencia fecal, lo que dificulta la aceptación por parte de los pacientes. La cirugía bariátrica (específicamente bandas gástricas) ahora está indicada para sujetos con IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> que tienen al menos una comorbilidad relacionada con la obesidad. Si bien es efectivo en la mayoría de los casos, es invasivo con posibles complicaciones que incluyen infección, muerte, hipoglucemia, falta de pérdida de peso, síntomas gastrointestinales, deficiencias nutricionales, depresión, problemas sexuales y de relación, y el incumplimiento de las recomendaciones de comportamiento.

50

**[0008]** La patente de EE.UU. N<sup>os</sup> 7,375,111 y 7,462,626 describen la combinación de naltrexona y bupropión (NB) para la terapia de la pérdida de peso. Wadden y col. divulgan la combinación de naltrexona y bupropión como un complemento de un programa intensivo de modificación del comportamiento (BMOD) para la pérdida de peso. Obesidad (2011) 19: 110-120. El programa BMOD descrito por Wadden et al. fue entregado en persona a grupos de 10-20 personas. Las reuniones grupales duraron 90 minutos y se llevaron a cabo semanalmente durante las primeras 16 semanas, cada dos semanas durante las siguientes 12 semanas, y mensualmente a partir de entonces (con un total de 28 sesiones). Las sesiones grupales generalmente comenzaron con una revisión de los registros de alimentación y actividad de los participantes y otras tareas escolares. Luego, los líderes del grupo introdujeron un nuevo tema en el control de peso que, durante las primeras 16 semanas, incluyó la planificación de comidas, el control de estímulos, la ralentización de la alimentación, la resolución de problemas, el apoyo social y el manejo de situaciones de alto riesgo. Las sesiones posteriores cubrieron las habilidades requeridas para mantener el peso perdido.

60

**[0009]** Mientras que la combinación de naltrexona y bupropión es conocida por ser eficaz para el control de peso para algunas poblaciones de pacientes, solo o en combinación con un programa intensivo BMOD, existe una necesidad de un tratamiento eficaz de sobrepeso u obesidad en sujetos en riesgo aumentado de resultados cardiovasculares

65

adversos. Además, existe la necesidad de un programa de control de peso para su uso en combinación con naltrexona y bupropión que sea más fácil de cumplir para los pacientes que los programas existentes de BMOD, pero que sigue siendo eficaz, particularmente en sujetos con mayor riesgo de resultados cardiovasculares adversos.

## 5 RESUMEN

**[0010]** Tal como se define en las reivindicaciones, la invención proporciona una composición que comprende naltrexona de liberación sostenida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el bupropión de liberación sostenida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método de tratamiento de un sujeto en mayor riesgo de un resultado cardiovascular adverso para el sobrepeso o la obesidad, en donde dicho sujeto con sobrepeso u obesidad se identifica con un mayor riesgo de un resultado cardiovascular adverso si el sujeto: a.) se diagnostica una enfermedad cardiovascular con al menos un factor de riesgo seleccionado del grupo que consiste en: antecedentes de infarto de miocardio documentado >3 meses antes de identificar al sujeto; antecedentes de revascularización coronaria que incluye cirugía de revascularización coronaria, colocación de stent, angioplastia coronaria transluminal percutánea o aterectomía con láser; antecedentes de revascularización carotídea o periférica, incluyendo endarterectomía carotídea, aterectomía por enfermedad aterosclerótica de extremidades inferiores, reparación de aneurisma de aorta abdominal, derivación femoral o poplítea; angina con cambios isquémicos, cambios en el ECG en una prueba de ejercicio graduada o estudio de imagen cardíaca positivo; índice tobillo-brazo <0,9 evaluado por palpación simple dentro de los 2 años previos a la identificación del sujeto; y  $\geq 50\%$  de estenosis de una arteria coronaria, carótida o de la extremidad inferior dentro de los 2 años anteriores a la identificación; y/o b.) se diagnostica que tiene diabetes mellitus tipo 2 con al menos 2 factores de riesgo seleccionados del grupo que consiste en: hipertensión controlada con o sin farmacoterapia a <145/95 mm Hg; dislipidemia que requiere farmacoterapia; colesterol bajo HDL documentado, <50 mg/dL en mujeres o <40 mg/dL en hombres, dentro de los 12 meses previos a la identificación del sujeto; y fumador de tabaco actual.

**[0011]** En algunas realizaciones, la composición es para uso en como se describe en las reivindicaciones en un método que comprende además un periodo inicial de 2 semanas durante el cual el sujeto recibe tratamiento de acuerdo con una de las dos secuencias: 1 semana de medicación de estudio activa que comprende naltrexona de liberación sostenida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y bupropión de liberación sostenida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, una vez al día seguido de 1 semana de placebo una vez al día; o 1 semana de placebo seguido de 1 semana de medicación de estudio activa que comprende naltrexona de liberación sostenida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y bupropión de liberación sostenida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

**[0012]** En algunas realizaciones, el sujeto no tiene una o más características seleccionadas del grupo que consiste de: infarto de miocardio dentro de los 3 meses antes de identificar el sujeto; angina de pecho de grado III o IV según el esquema de clasificación de la Canadian Cardiovascular Society; una historia clínica de enfermedad cerebrovascular que incluye accidente cerebrovascular; antecedentes de taquiarritmia que no sea taquicardia sinusal; presión arterial  $\geq 145/95$  mm Hg, independientemente del tratamiento con agentes antihipertensivos; peso inestable dentro de los 3 meses previos a la identificación del sujeto; cirugía bariátrica planificada, cirugía cardíaca o angioplastia coronaria; insuficiencia renal grave definida por una TFG estimada <30 ml/min; historia clínica de insuficiencia hepática o ALT o AST documentada mayor de 3 veces el límite superior de lo normal; infección conocida con VIH o hepatitis; uso crónico o cribado positivo de opioides; abuso o dependencia reciente de drogas o alcohol, con la excepción de la dependencia a la nicotina, dentro de los 6 meses previos a la identificación del sujeto; antecedentes de convulsiones, incluidas convulsiones febriles, traumatismos craneales u otras afecciones que predisponen al sujeto a convulsiones; antecedentes de manía o diagnóstico actual de psicosis activa, bulimia activa o anorexia nerviosa, pero sin trastorno por atracón; riesgo de intentos de suicidio; enfermedad depresiva aguda que incluye un nuevo inicio de depresión o exacerbación aguda de los síntomas, pero no sujetos estables en tratamiento crónico para la depresión; cualquier afección con una expectativa de vida inferior a 4 años, incluida la insuficiencia cardíaca congestiva NYHA Clase 3 o 4; antecedentes de malignidad en los últimos 5 años, sin incluir cáncer de piel no melanoma o cáncer cervical curado quirúrgicamente; uso actual de otros productos que contienen bupropión o naltrexona; antecedentes de hipersensibilidad o intolerancia a la naltrexona o al bupropion; uso de inhibidores de la monoaminoxidasa dentro de los 14 días previos a la identificación del sujeto; uso de cualquier medicamento, dispositivo o procedimiento en investigación dentro de los 30 días anteriores a la identificación del sujeto; una mujer embarazada o en periodo de lactancia, o que actualmente está tratando de quedar embarazada, o en edad fértil, incluidas las mujeres perimenopáusicas que han tenido un período menstrual dentro de un año y no están dispuestas a practicar el control de la natalidad; e incapacidad para acceder constantemente a Internet de banda ancha.

**[0013]** En algunas realizaciones, la composición es para su uso como se define en las reivindicaciones en un método que comprende además proporcionar al sujeto con un programa basado en la web de control de peso, un programa de control de peso basado en el teléfono, o una combinación de los mismos.

**[0014]** Una realización de la invención incluye una composición para uso como se define en las reivindicaciones en un procedimiento de tratamiento de un sujeto para el sobrepeso o la obesidad que comprende: identificar un sobrepeso o sujeto obeso; y administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de naltrexona de liberación sostenida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y bupropión de liberación sostenida, o una sal farmacéuticamente

aceptable del mismo, en combinación con un programa de control de peso basado en la web, un control de peso basado en el programa de teléfono, o una combinación de los mismos.

**[0015]** En algunas realizaciones, el sujeto identificado tiene un IMC  $\geq 30$  y  $\leq 45$  kg/m<sup>2</sup>. En algunas realizaciones, el sujeto identificado tiene un IMC de  $\geq 27$  y  $\leq 45$  kg/m<sup>2</sup> con dislipidemia y/o hipertensión controlada, como se define en las reivindicaciones. En algunas realizaciones, el sujeto se trata durante al menos 26 semanas. En algunas realizaciones, el programa de control de peso basado en el teléfono comprende una o más llamadas de entrenamiento al sujeto. En algunas realizaciones, el programa de control de peso basado en el teléfono opcionalmente comprende una o más herramientas de entrenamiento web. En algunas realizaciones, el programa de control de peso basado en la web o por teléfono proporciona al sujeto una o más de educación conductual, nutricional o física.

**[0016]** En algunas realizaciones, la educación se administra por un asesor de salud o fitness formado y/o un dietista registrado. En algunas realizaciones, el entrenador capacitado en salud o estado físico y/o el dietista registrado aconsejan al sujeto a través del teléfono o un sitio web para el sujeto, y proporcionan uno o más de los temas seleccionados del grupo que consisten en consejos y mensajes motivadores; entrenamiento a través de preguntas y respuestas; horario de oficina semanal para respuestas en tiempo real a las consultas del sujeto a través del sitio web; materiales educativos semanales; lecciones en video; seguimiento de peso, ejercicio o dieta con recompensas de insignia; el establecimiento de metas; seguimiento de progreso; y comunicaciones para animar al sujeto a participar en el programa de control de peso.

**[0017]** En algunas realizaciones, 32 mg por día de naltrexona de liberación sostenida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y 360 mg por día de bupropión de liberación sostenida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra al sujeto. En algunas realizaciones, al sujeto se le administra la naltrexona de liberación sostenida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y el bupropión de liberación sostenida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en una tableta que contiene 8 mg de naltrexona de liberación sostenida y 90 mg de bupropión de liberación sostenida.

**[0018]** En algunas realizaciones, el tratamiento con naltrexona y bupropión no aumenta el riesgo del sujeto de un resultado cardiovascular adverso. En algunas realizaciones, el tratamiento con naltrexona y bupropión disminuye el riesgo del sujeto de un resultado cardiovascular adverso. En algunas realizaciones, el resultado cardiovascular adverso es muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal o accidente cerebrovascular no fatal. En algunas realizaciones, el sujeto alcanza un porcentaje de pérdida de peso de al menos 5%, al menos 10% o al menos 15%. En algunas realizaciones, el programa de control de peso tiene un periodo de al menos 52 semanas o al menos 78 semanas.

**[0019]** En algunas realizaciones, el sujeto no recibe asesoría personal como parte de un programa de control de peso. En algunas realizaciones, el sujeto no recibe más de 5 sesiones de asesoramiento personal como parte de un programa de control de peso. En algunas realizaciones, el sujeto no recibe un programa intensivo de modificación del comportamiento (BMOD) para perder peso.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA

**[0020]** La presente descripción se refiere a composiciones, kits, usos, sistemas y métodos para el tratamiento de sobrepeso y obesidad usando naltrexona más bupropion, preferiblemente en combinación con un programa de amplia intervención del estilo de vida (CLI) incluyendo un programa de control de peso basado en la web, un programa de control de peso por teléfono y una combinación de los mismos. Los sujetos que reciben tratamiento para el sobrepeso y la obesidad son sujetos con mayor riesgo de resultados cardiovasculares adversos como se define en las afirmaciones. En una realización preferida, el tratamiento de un sujeto con mayor riesgo de resultados cardiovasculares adversos con naltrexona más bupropión en combinación con un programa integral de control de peso basado en la web y/o por teléfono no produce más resultados cardiovasculares adversos importantes que el tratamiento con el programa de control de peso basado en el teléfono y/o web solo. En algunas realizaciones, el tratamiento de un sujeto con mayor riesgo de resultados cardiovasculares adversos con naltrexona más bupropión en combinación con un programa integral de control de peso basado en la web y/o por teléfono sorprendentemente produce menos resultados cardiovasculares adversos importantes que el tratamiento con el programa de control de peso basado en la web y/o por teléfono solo. Los principales resultados cardiovasculares adversos son la muerte cardiovascular (incluyendo infarto de miocardio fatal y accidente cerebrovascular fatal), infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal o angina inestable no fatal que requiere hospitalización.

**[0021]** Tal como se define en las reivindicaciones, el sujeto que está siendo tratado es un mayor riesgo de resultados cardiovasculares adversos. Los sujetos con mayor riesgo de resultados cardiovasculares adversos incluyen sujetos que tienen a.) Enfermedad cardiovascular (diagnóstico confirmado o con alta probabilidad de enfermedad cardiovascular) con al menos uno de los siguientes: antecedentes de infarto de miocardio documentado >3 meses antes de la detección; antecedentes de revascularización coronaria (es decir, cirugía de revascularización coronaria, colocación de stent, angioplastia coronaria transluminal percutánea o aterectomía con láser); antecedentes de revascularización carotídea o periférica (es decir, endarterectomía carotídea, aterectomía por enfermedad aterosclerótica de extremidades inferiores, reparación de aneurisma de aorta abdominal, derivación femoral o

poplítea); angina con cambios isquémicos (ECG en reposo), cambios en el ECG en una prueba de ejercicio gradual (GXT) o estudio de imagen cardíaca positivo; índice de tobillo braquial <0,9 (por palpación simple) dentro de los 2 años anteriores; ≥50% de estenosis de una arteria coronaria, carótida o de la extremidad inferior en los 2 años anteriores; y/o b. Diabetes mellitus tipo 2 con al menos 2 de los siguientes: hipertensión (controlada con o sin farmacoterapia a <145/95 mm Hg); dislipidemia que requiere farmacoterapia; colesterol bajo HDL documentado (<50 mg/dL en mujeres o <40 mg/dL en hombres) dentro de los 12 meses anteriores; fumador de tabaco actual.

[0022] En algunas realizaciones, el sujeto a tratar tiene sobrepeso y tiene la dislipidemia y/o hipertensión controlada, tal como se define en las reivindicaciones.

[0023] En algunas realizaciones, el tratamiento con naltrexona y bupropión como se define en las reivindicaciones se combina con un programa de control de peso. En algunas realizaciones, el programa de control de peso es un programa basado en la web. En algunas otras realizaciones, el programa de control de peso es un programa basado en el teléfono. En algunas otras realizaciones, el programa de control de peso es una combinación de programas basados en la web y en el teléfono. En algunas realizaciones, el sujeto no recibe más de 15, 10, 5, 4, 3, 2 o 1 sesiones de asesoramiento personal como parte de un programa de control de peso. En algunas realizaciones, el sujeto no recibe ninguna sesión de asesoramiento personal como parte de un programa de control de peso.

Programa de control de peso basado en la web

[0024] Preferentemente, el programa basado en la web proporciona un programa progresivo de nutrición y ejercicio con herramientas de fijación de objetivos y seguimiento. Cada asignatura se asigna a un profesional de la salud y el estado físico que los asesora en línea durante todo el programa. Las herramientas educativas adicionales incluyen recursos informativos, educativos y motivacionales semanales basados en la web complementados con lecciones en video (Tabla 1) presentadas a intervalos regulares. El contenido del programa consiste en: un correo electrónico semanal que anuncia los objetivos de la semana, proporciona motivación y fomenta la participación continua; objetivos semanales (del correo electrónico) que se alinean con el tema de cada semana (Tabla 1), junto con una explicación detallada y una estrategia para lograr estos objetivos, colocados en las páginas temáticas de MyWeightMate.com; tres secciones de contenido semanal adicional publicadas en las páginas de los usuarios (consejos e información educativa) para ayudar a los sujetos a alcanzar sus objetivos semanales; mensajes motivacionales a lo largo de la semana publicados en las páginas de los participantes; correos electrónicos de eventos activados enviados a los usuarios en función de comportamientos (es decir, ausencia de la actividad del programa, registro exitoso); lecciones en video proporcionadas en el sitio MyWeightMate.com para que los participantes las vean y archiven para acceso futuro: semanalmente durante las primeras 16 semanas, quincenalmente durante las siguientes 12 semanas, mensualmente durante la duración restante del estudio y dos campañas de actualización que incluyen 4 sesiones semanales cada año durante el tercer y cuarto año del juicio. Las lecciones en video se centran en temas relevantes y son desarrolladas por expertos en la materia.

Tabla 1. Temas semanales y temas de video durante las primeras 16 semanas del programa de control de peso

Semana	Tema	Tema de lección de video
1	Primeros pasos	Prepararse para el éxito: preparar la mente
2	Porciones perfectas	Metas SMART
3	Evitar trampas	Forma adecuada cuando se mueve
4	Obtenga más vitamina Zzz	Sustituciones saludables de alimentos y ejercicio
5	Mejora tu estado físico	Mitos del ejercicio
6	Secretos de comida flaca	Estrategias inteligentes para comer menos
7	Eliminar picos de azúcar	¿Cómo tener tiempo para su salud y por qué es psicológicamente importante?
8	Tome el espectáculo en el camino	Ejercicio accidental
9	Quitar algo de presión	Potenciar su ejercicio
10	Sobrealimentadores de metabolismo	Mantenerse en forma si se sienta
11	Reducir colesterol alto	Opciones saludables
12	Impulsores de motivación	Atravesar bloques de pérdida de peso
13	Mejora	Reemplazar los malos hábitos con unos saludables
14	Eliminadores de rutina	La trampa del bombo dietético
15	Mejorar su autoestima	Guía de vida saludable: vive su mejor vida
16	Revisar y renovar	Aumenta su metabolismo

[0025] El programa de control de peso basado en la web ofrece educación conductual, nutricional y de forma física proporcionada por los entrenadores de salud y fitness capacitados. El sitio web proporciona un "entrenador de WeightMate" que aconseja el tema a través de la página web individual del participante y ofrece uno o más de los siguientes: consejos y mensajes motivadores; entrenamiento a través de preguntas y respuestas; horario de oficina semanal para respuesta en tiempo real a través del sitio web; materiales educativos semanales; contenido desarrollado

con expertos en la materia; lecciones en video para complementar los temas semanales; seguimiento de peso, ejercicio y dieta con recompensas de insignia; actividad sugerida y consejo de entrenamiento; comunicación para alentar el compromiso; y un sitio web contemporáneo que es divertido e intuitivo.

5 **[0026]** En una realización, se introducen nuevos temas y objetivos de cada lunes, con 2-3 metas de la semana, relevante contenido y/o la(s) lección(s) de video (Tabla 1) se proporcionan, y mensajes de motivación están dispuestos en uno o más días de la semana. Opcionalmente, se proporcionan consejos adicionales uno o más días durante la semana. En algunas realizaciones, las lecciones en video complementan los temas educativos semanales. El contenido de video producido garantiza la calidad y la uniformidad del mensaje a los sujetos, y una función de preguntas y respuestas permite a los pacientes hacer preguntas con <24 horas de respuesta.

15 **[0027]** En algunas realizaciones, el asesoramiento individual basado en la web se proporciona por un entrenador; preferiblemente, el sujeto tiene el acceso ilimitado al entrenador. Preferiblemente, el entrenador proporciona un horario para el tema que incluye "horas de oficina" semanales para respuestas de preguntas y respuestas en tiempo real. El programa enfatiza pesarse semanalmente con seguimiento de comida diaria y actividades. Preferiblemente, el sitio web puede rastrear calorías para cada comida usando una base de datos de la computadora de calorías para comidas y/o comidas específicas, y guardar comidas y comidas favoritas. Se proporcionan cuatro menús de referencia basados en necesidades calóricas y preferencias alimentarias. En algunas realizaciones, el sujeto es recompensado con insignias para cumplir objetivos particulares (por ejemplo, durante 7 días de actividad registrada; durante 7 días de alimentos registrados; por 3 semanas de peso registrado; por las primeras 15 libras perdidas; por 12 semanas de participación en el programa; por 26 semanas de participación en el programa; por 52 semanas de participación en el programa; por 78 semanas de participación en el programa; por 5% de pérdida de peso; por 10% de pérdida de peso; por 15% de pérdida de peso). En una realización preferida, el sujeto establece periódicamente un objetivo de pérdida de peso que se registra como parte del programa. El progreso del sujeto hacia la(s) meta(s) del sujeto se puede proporcionar al sujeto a través de la página web del sujeto. El objetivo de pérdida de peso puede ser el objetivo durante un período de una semana, dos semanas, un mes, dos meses, seis meses, años o más. El programa brinda la opción para que el sujeto participante establezca una meta específica de pérdida de peso al comienzo del programa. El programa también ofrece la opción de rastrear y registrar la pérdida de peso, y el progreso hacia el logro de la meta específica de forma diaria o semanal. Opcionalmente, se proporciona una representación gráfica del progreso de la pérdida de peso al sujeto a través de la página web del sujeto. Se pueden proporcionar mensajes alentadores periódicos (por ejemplo, insignias y notas de adjudicación). Preferiblemente, se proporcionan mensajes automáticos basados en el comportamiento de los capacitadores para aumentar la motivación y la participación.

35 **[0028]** En algunas realizaciones, la porción de ejercicio del programa de control de peso basado en la web anima a 5 días de actividad y 2 días de reposo, preferiblemente en días no consecutivos (por ejemplo los lunes y viernes). En algunas realizaciones, el programa de ejercicios proporciona instrucciones sobre estiramientos, caminatas y otras actividades cardiovasculares ligeras. Los videoclips pueden proporcionar demostraciones educativas para estiramientos y maniobras de ejercicio. El sitio web puede rastrear las calorías quemadas por el sujeto a través de registros de ejercicio y actividad.

40 **[0029]** En una realización preferida, el programa de control de peso basado en la web no implica ninguna terapia en personal o reuniones en grupo.

45 Programa de control de peso basado en teléfono

**[0030]** En algunas realizaciones, el programa basado en teléfono comprende entrenamiento personalizado a través de una o más llamadas telefónicas. En una realización, las llamadas telefónicas son realizadas por un entrenador dedicado al sujeto que recibe tratamiento. En otra realización, las llamadas telefónicas son realizadas por un dietista registrado al sujeto que recibe tratamiento. En algunas de tales realizaciones, el programa telefónico incluye 6 a 15, preferiblemente 12 llamadas programadas durante los primeros 3 a 8, preferiblemente 6 meses de tratamiento. Los temas de dichas llamadas programadas pueden incluir entrenamiento cognitivo conductual y entrenamiento nutricional (ver, por ejemplo, la Tabla 2). En algunas de tales realizaciones, el programa basado en el teléfono incluye de 6 a 15, preferiblemente 12 llamadas adicionales durante los próximos 3 a 8, preferiblemente 6 meses de tratamiento.

55 **[0031]** En algunas realizaciones, el programa basado en el teléfono comprende opcionalmente herramientas en línea, entrenamiento tal como un soporte web integrado para el entrenamiento de web, incluyendo el programa basado en web descrito anteriormente. El coaching en la web puede incluir las prácticas esenciales para perder peso y mantener la pérdida de peso, el seguimiento del progreso y/o el coaching virtual. Los ejemplos no limitantes de las prácticas esenciales pueden incluir lecciones electrónicas, videos y podcasts, artículos y juegos relacionados con temas como la cocina saludable, el establecimiento de objetivos realistas y el control del estrés. Los ejemplos no limitantes de elementos que los rastreadores de progreso pueden rastrear incluyen peso, ingesta nutricional, actividad, estrés, biometría, llamadas de entrenamiento, etc. El ejemplo no limitante de recubrimiento virtual puede incluir generar y actualizar la lista de tareas para un sujeto que participa en el programa, el envío de correos electrónicos, etc.

65 **[0032]** En algunas realizaciones, el programa basado en teléfono puede también incluir opcionalmente uno o más dispositivos electrónicos para monitorizar la actividad inalámbrica. Un ejemplo no limitativo de dicho dispositivo

electrónico es FitLinxx®ActiPed para usarse junto con un punto de acceso USB para rastrear pasos, distancia, calorías y tiempo de actividad. Los dispositivos electrónicos pueden sincronizarse de forma inalámbrica con el soporte web. En una realización, el programa basado en el teléfono es el programa Weight Talk® disponible de Alere™.

5 [0033] Un sujeto que recibe el tratamiento de naltrexona y bupropión puede inscribirse en el programa basado en teléfono a través de varios métodos, incluyendo tanto el registro web como el registro telefónico. En algunas realizaciones, el programa basado en el teléfono también incluye soporte de primera línea para identificar a los pacientes que califican para el estudio clínico, discutir los beneficios del programa basado en el teléfono, establecer expectativas realistas, ayudar en la inscripción y remitir preguntas específicas a los entrenadores.

10 **Tabla 2. Temas ejemplares de llamadas del programa de control de peso basado en teléfono**

Llamada nº	Temas de llamadas
Llamada 1:	Primeros pasos: valores fundamentales, establecimiento de objetivos y seguimiento
Llamada 2:	Reducción de calorías y alimentación saludable (con dietista registrado)
Llamada 3:	Aumento de la actividad física
Llamada 4:	Gestión de estrés
Llamada 5:	Cambiar pensamientos no convenientes
Llamada 6:	Obtener control de su entorno (con dietista registrado)
Llamada 7:	Desarrollar capacidades de gestión de tiempo y mejorar el sueño
Llamada 8:	Navegar situaciones difíciles: situaciones sociales y restaurantes
Llamada 9:	Capacidades de mantenimiento del peso
Llamada 10:	Rebotar después de lapsos
Llamada 11:	Mantenimiento de la motivación
Llamada 12:	Asesoramiento y respuesta de los participantes

30 [0034] En una realización preferida, el tratamiento con una combinación de naltrexona de liberación sostenida (SR)/bupropión SR (NB) como se define en las reivindicaciones, solo o junto con un programa de control de peso basado en la web y/o por teléfono, no aumenta, o más preferiblemente disminuye, la ocurrencia de eventos cardíacos adversos mayores, definidos como muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal o accidente cerebrovascular no fatal en sobrepeso y sujetos obesos, en comparación con placebo o un programa de control de peso basado en la web o por teléfono solo. En algunas realizaciones, el tratamiento con NB como se define en las reivindicaciones, solo o junto con un programa de control de peso basado en la web y/o por teléfono, no aumenta, o más preferiblemente disminuye, la aparición de una o más muertes cardiovasculares, infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal o angina inestable no fatal que requiere hospitalización en sujetos con sobrepeso y obesidad, en comparación con placebo o un programa de control de peso basado en la web y/o por teléfono solo. En algunas realizaciones, el tratamiento con NB como se define en las reivindicaciones, solo o junto con un programa de control de peso basado en la web y/o por teléfono, no aumenta, o más preferiblemente disminuye, uno o más de: la ocurrencia de mortalidad en general; la aparición de angina inestable que requiere hospitalización; y la aparición de procedimientos de revascularización coronaria, en comparación con placebo o un programa de control de peso basado en la web y/o por teléfono solo. En algunas realizaciones, el tratamiento con NB como se define en las reivindicaciones, solo o junto con un programa de control de peso basado en la web y/o por teléfono, disminuye el peso corporal o mejora la presión arterial sistólica y/o diastólica, en comparación con placebo o solo un programa de control de peso basado en la web o por teléfono. El individuo tratado tiene sobrepeso u obesidad y tiene un mayor riesgo de resultados cardiovasculares adversos.

50 [0035] En algunas realizaciones, el tratamiento con una combinación de naltrexona de liberación sostenida (SR)/bupropión SR (NB) como se define en las reivindicaciones, solos o en conjunción con un programa de control de peso basado en la web y/o basado en el teléfono, aumenta uno o más de: el cambio porcentual en el peso corporal desde el inicio; el porcentaje de sujetos que logran una pérdida de al menos 5%, 10% y 15% del peso corporal inicial; y el cambio absoluto en el peso corporal desde el inicio, en comparación con la atención habitual (sin medicación del estudio y un programa mínimo de intervención en el estilo de vida). En algunas realizaciones, el tratamiento con NB como se define en las reivindicaciones, solo o junto con un programa de control de peso basado en la web y/o por teléfono, mejora uno o más de: factores de riesgo cardiovascular (uno o más de circunferencia de la cintura, triglicéridos en ayunas, colesterol LDL en ayunas y colesterol HDL en ayunas); signos vitales (uno o más de la presión arterial sistólica y/o diastólica y frecuencia cardíaca); medidas del metabolismo de la glucosa (una o más de glucosa en ayunas, insulina en ayunas y HOMA-IR); mediciones derivadas de los resultados informados por el paciente (uno o más de la conducta alimentaria (por ejemplo, BES), la función sexual (por ejemplo, la escala ASEX) y la calidad de vida relacionada con el peso (por ejemplo, IWQOL-Lite)), en comparación con la atención habitual (sin medicación del estudio y programa de intervención de estilo de vida mínimo). En algunas realizaciones, los aumentos o mejoras mencionados anteriormente se miden en la semana 26 de tratamiento en comparación con la línea de base, en algunas realizaciones las mediciones son en la semana 52 o 78 de tratamiento en comparación con la línea de base. En algunas realizaciones, el individuo tratado es femenino o masculino, con un IMC de  $\geq 27$  y  $\leq 45$  kg/m<sup>2</sup> para sujetos con sobrepeso u obesidad y que tienen dislipidemia y/o hipertensión controlada como se define en las reivindicaciones. En algunas realizaciones, el individuo tratado tiene sobrepeso u obesidad y tiene un mayor riesgo de resultados

cardiovasculares adversos.

5 **[0036]** En algunas realizaciones, el tratamiento con una combinación de naltrexona (SR)/bupropión SR (NB) de liberación sostenida tal como se define en las reivindicaciones, en combinación con un programa de control de peso basado en la web y/o basado en el teléfono, es igual o aumenta uno o más de: el cambio porcentual en el peso corporal desde el inicio; el porcentaje de sujetos que logran una pérdida de al menos 5%, 10% y 15% del peso corporal inicial; y el cambio absoluto en el peso corporal desde el inicio, en comparación con NB junto con un programa intensivo de modificación del comportamiento (BMOD) para la pérdida de peso proporcionado en persona. En algunas realizaciones, el tratamiento con NB como se define en las reivindicaciones, solo o junto con un programa de control de peso basado en la web y/o por teléfono, es el mismo o mejora uno o más de: factores de riesgo cardiovascular (uno o más de circunferencia de la cintura, triglicéridos en ayunas, colesterol LDL en ayunas y colesterol HDL en ayunas); signos vitales (uno o más de la presión arterial sistólica y/o diastólica y frecuencia cardíaca); medidas del metabolismo de la glucosa (uno o más de glucosa en ayunas, insulina en ayunas y HOMA-IR); mediciones derivadas de los resultados informados por el paciente (uno o más de la conducta alimentaria (p. ej., BES), la función sexual (p. ej., la escala ASEX) y la calidad de vida relacionada con el peso (p. ej., IWQOL-Lite), en comparación con NB junto con un programa de modificación del comportamiento intensivo (BMOD) para la pérdida de peso proporcionado personalmente. En algunas realizaciones, los aumentos o mejoras mencionados anteriormente se miden en la semana 26 de tratamiento en comparación con la línea de base, en algunas realizaciones las mediciones son en la semana 52 o 78 de tratamiento en comparación con la línea de base. En algunas realizaciones, el individuo tratado es femenino o masculino, con un IMC de  $\geq 27$  y  $\leq 45$  kg/m<sup>2</sup> para sujetos con sobrepeso u obesidad y que tienen dislipidemia y/o hipertensión controlada como se define en las reivindicaciones. En algunas realizaciones el individuo tratado es sobrepeso o son obesos, y un mayor riesgo de resultados cardiovasculares adversos.

25 **[0037]** En algunas realizaciones, el individuo tiene un índice de masa corporal (IMC) de al menos 25 kg/m<sup>2</sup>. En algunas realizaciones, el individuo tiene un IMC de al menos 30 kg/m<sup>2</sup>. En algunas realizaciones, el individuo tiene un IMC de al menos 40 kg/m<sup>2</sup>. En algunas realizaciones, el individuo tiene un IMC de menos de 25 kg/m<sup>2</sup>, o desarrolla un IMC de menos de 25 kg/m<sup>2</sup> durante el curso de la administración de naltrexona y bupropión. En estas realizaciones, puede ser beneficioso para propósitos de salud o cosméticos mitigar el aumento de peso posterior o promover la pérdida de peso, reduciendo así el IMC aún más. En algunas realizaciones, el médico ha diagnosticado al individuo con sobrepeso u obesidad. En algunas realizaciones, el individuo se identifica, incluso autoidentificado, como con sobrepeso u obeso, o se identifica como diagnosticado como sobrepeso u obeso. En algunas realizaciones, el individuo sufre de dislipidemia y/o hipertensión controlada tal como se define en las reivindicaciones, además de tener sobrepeso o ser obeso.

35 **[0038]** En algunas realizaciones, la promoción de la pérdida de peso se mide por un cambio porcentual de un peso corporal de línea de base. En algunas de estas realizaciones, la cantidad de pérdida de peso es, es aproximadamente, es al menos, es al menos aproximadamente 0,5%, 1%, 1,5%, 2%, 2,5%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 12%, 15% o más del peso corporal inicial, o un rango definido por cualquiera de los dos valores anteriores. En algunas realizaciones, la promoción de la pérdida de peso se mide como una reducción en el aumento de peso en relación con la cantidad de aumento de peso experimentado por el control relevante, y la cantidad de reducción en el aumento de peso es, es, es aproximadamente, es al menos, es al menos aproximadamente, 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 105%, 110%, 115%, 120% o más, o un rango definido por cualquiera de los dos valores anteriores.

45 **[0039]** En algunas realizaciones, la dosificación se ajusta de modo que el paciente pierde peso a un ritmo de alrededor de 3% del peso corporal de la línea de base cada seis meses. Sin embargo, la tasa de pérdida de peso para un paciente puede ser ajustada por el médico tratante en función de las necesidades particulares del paciente.

50 **[0040]** En algunas realizaciones, la mitigación de la ganancia de peso o la promoción de la pérdida de peso se produce mediante el aumento de la saciedad en el individuo. En algunas realizaciones, la mitigación del aumento de peso o la promoción de la pérdida de peso se produce suprimiendo el apetito del individuo. En algunas realizaciones, el tratamiento comprende instituir un régimen de dieta y/o actividad incrementada.

55 **[0041]** En algunas realizaciones, la terapia de combinación de naltrexona y bupropión para uso como se define en las reivindicaciones es en una cantidad suficiente para afectar a la pérdida de peso, reducir un factor de riesgo cardiovascular, aumentar la sensibilidad a la insulina, reducir antojos de los alimentos, tratar una condición grasa visceral, mitigar el aumento de peso o promover la pérdida de peso durante el abandono del hábito de fumar, o proporcionar terapia de pérdida de peso en pacientes con depresión mayor. Ejemplos no limitativos de tales métodos de tratamiento se describen en las patentes de EE.UU. N<sup>os</sup> 7.375.111 y 7.462.626; en las publicaciones de patente de EE.UU. números 2007/0275970, 2007/0270450, 2007/0117827, 2007/0179168, 2008/0214592, 2007/0128298 y 2007/0129283; en las solicitudes de patente de EE.UU. N<sup>os</sup> 12/751970, 61/167486 y 61/293844; y en el documento WO 2009/158114. En algunas realizaciones, el factor de riesgo cardiovascular incluye uno o más de los siguientes: nivel de colesterol total, nivel de colesterol LDL, nivel de colesterol HDL, nivel de triglicéridos, nivel de glucosa y nivel de insulina. En algunas realizaciones, el factor de riesgo cardiovascular incluye uno o más de los siguientes: nivel de colesterol total, nivel de colesterol HDL y nivel de triglicéridos.



5 [0042] En algunas realizaciones, el aumento de la eficacia de un tratamiento de pérdida de peso descrito en el presente documento comprende una mejora en una medida de resultado. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la mayor eficacia aumenta la cantidad de pérdida de peso. En algunas realizaciones, el aumento de la eficacia disminuye la frecuencia o gravedad de los eventos adversos, que incluyen, entre otros, náuseas, estreñimiento, vómitos, mareos, boca seca, dolor de cabeza e insomnio. En algunas realizaciones, la mayor eficacia mejora otro criterio de valoración secundario, que incluye pero no se limita a la circunferencia de la cintura, niveles de proteína C reactiva de alta sensibilidad (hs-CRP), niveles de triglicéridos, niveles de colesterol HDL o la proporción de niveles de colesterol LDL/HDL. Como reconoce un experto en la materia, en algunas circunstancias, es deseable disminuir la circunferencia de la cintura, los niveles de hs-CRP, los niveles de triglicéridos y la proporción de los niveles de colesterol LDL/HDL, y aumentar los niveles de colesterol HDL. En algunas realizaciones, la mejora en la medida de resultado es, es aproximadamente, es al menos, o es al menos aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 7, 10, 12, 15, 20 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 o 100%, o dentro de un rango definido por cualquiera de estos dos valores en comparación con la línea de base o el control relevante.

15 [0043] En algunas realizaciones, la naltrexona o naltrexona y bupropión son cada uno administrado una vez por día. En algunas realizaciones, la naltrexona y el bupropión se dividen cada uno en dosis iguales y se administran más de una vez al día. En algunas realizaciones, la naltrexona y el bupropión se dividen cada uno en dosis desiguales y se administran más de una vez al día. En algunas realizaciones, la naltrexona y el bupropión se dividen en un número diferente de dosis y se administra un número diferente de veces por día. En una de tales realizaciones, la dosis de una de naltrexona o bupropión está dividida, mientras que la dosis de la otra no.

25 [0044] En algunas realizaciones, uno o ambos de naltrexona y bupropión se administra uno, dos, tres, cuatro, o más veces por día. Cualquiera o ambos compuestos se pueden administrar menos de una vez al día, por ejemplo, una vez cada 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 días, o cada 1 o 2 semanas, o un rango definido por cualquiera de los dos valores anteriores. En algunas realizaciones, el número de administraciones por día es constante (por ejemplo, una vez por día). En otras realizaciones, el número de administraciones es variable. El número de administraciones puede cambiar según la efectividad de la forma de dosificación, los efectos secundarios observados, los factores externos (p. ej., un cambio en otro medicamento) o el período de tiempo que la forma de dosificación ha sido administrada.

30 [0045] En algunas realizaciones, la dosis diaria de naltrexona puede variar de aproximadamente 4 mg a aproximadamente 50 mg, o aproximadamente 4 mg a aproximadamente 32 mg, o aproximadamente 8 mg a aproximadamente 32 mg, o aproximadamente 8 mg a aproximadamente 16 mg. En algunas realizaciones, la dosis diaria es de aproximadamente 4 mg, aproximadamente 8 mg, aproximadamente 12 mg, aproximadamente 16 mg, aproximadamente 32 mg o aproximadamente 48 mg de naltrexona, o un intervalo definido por cualquiera de los dos valores anteriores. La selección de una dosis particular puede basarse en el peso del paciente. La selección de una dosificación particular puede basarse en la identidad, la dosificación y/o el programa de dosificación de otro compuesto coadministrado. Sin embargo, en algunas realizaciones, puede ser necesario usar dosis fuera de estos intervalos. En algunas realizaciones, la dosis diaria se administra en una sola forma de dosificación oral. En algunas realizaciones, la dosis diaria de naltrexona es la misma, y en algunas realizaciones, la dosis diaria es diferente.

45 [0046] En algunas realizaciones, la dosis diaria de bupropión puede variar de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 500 mg, o aproximadamente 30 mg a aproximadamente 360 mg, o aproximadamente 90 mg a aproximadamente 360 mg. En algunas realizaciones, la dosis diaria es de aproximadamente 30 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 180 mg, aproximadamente 360 mg o aproximadamente 450 mg de bupropión, o un intervalo definido por cualquiera de los dos valores anteriores. La selección de una dosis particular puede basarse en el peso del paciente. La selección de una dosificación particular puede basarse en la identidad, la dosificación y/o el esquema de dosificación de otro compuesto coadministrado. Sin embargo, en algunas realizaciones, puede ser necesario usar dosis fuera de estos intervalos. En algunas realizaciones, la dosis diaria se administra en una sola forma de dosificación oral. En algunas realizaciones, la dosis diaria de bupropion es la misma, y en algunas realizaciones, la dosis diaria es diferente.

50 [0047] Las composiciones descritas en este documento pueden ser distribuidas, proporcionadas a un paciente para la auto-administración, o se administra a un individuo. En algunas realizaciones, las terapias combinadas de naltrexona/bupropión incluyen un tercer compuesto.

55 [0048] En algunas realizaciones, la naltrexona y/o bupropión se proporcionan o se administran como una forma de dosificación oral. En algunas realizaciones, la forma de dosificación oral está en forma de píldora, tableta, núcleo, cápsula, comprimido, polvo suelto, solución o suspensión. En una realización preferida, la forma de dosificación oral está en forma de píldora, tableta o cápsula. En algunas realizaciones, la terapia combinada de naltrexona/bupropión se proporciona en una única forma de dosificación oral. En algunas realizaciones, la forma de dosificación oral está en forma de una tableta de tres capas como se describe en la Publicación de Patente de EE.UU. N° 2008/0113026.

60 [0049] En algunas realizaciones, al menos uno de naltrexona y bupropión se administra con frecuencia variable durante el tratamiento. En algunas de estas realizaciones, la frecuencia variable comprende una frecuencia disminuida con el tiempo. Por ejemplo, uno o ambos de naltrexona y bupropión se pueden administrar inicialmente más de una

vez al día, seguido de la administración solo una vez al día en un momento posterior del tratamiento. En algunas realizaciones, la dosificación diaria de al menos uno de naltrexona y bupropión es consistente a pesar de la frecuencia variable de administración. Por ejemplo, en algunas realizaciones, dos tabletas de cada uno de naltrexona y bupropion se administran inicialmente dos veces al día, mientras que cuatro tabletas de cada uno de naltrexona y bupropion se administran una vez al día en un punto posterior del tratamiento. Alternativamente, en algunas realizaciones, una o dos tabletas de cada uno de naltrexona y bupropión se administran en un punto posterior del tratamiento, donde la una o dos tabletas tienen una dosis diaria total equivalente a las dos tabletas de naltrexona y bupropión administradas inicialmente dos veces por día.

5  
10 **[0050]** En algunas realizaciones en las que uno o ambos de naltrexona y bupropión se administran menos de una vez por día en una liberación controlada o formulación de liberación sostenida (SR), la dosis se selecciona de manera que el paciente recibe una dosis diaria que es aproximadamente la misma como una dosis diaria descrita aquí.

15 **[0051]** En algunas realizaciones, la naltrexona en un tratamiento de combinación, no es una forma secuestrada de naltrexona. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la naltrexona está en una formulación de liberación controlada no secuestrada. En algunas realizaciones, la naltrexona es una formulación de liberación sostenida no secuestrada. En realizaciones preferidas, al menos el 50% de la naltrexona se libera dentro de las 24 horas de la administración.

20 **[0052]** En algunas realizaciones, al menos uno de naltrexona o bupropión se administra en dosis diarias consistentes durante todo el período de tratamiento. En algunas realizaciones, al menos uno de naltrexona o bupropión se administra en dosis diarias variables durante el período de tratamiento. En algunas de estas realizaciones, las dosis diarias comprenden dosis diarias crecientes con el tiempo. En algunas de estas realizaciones, las dosis diarias comprenden dosis diarias decrecientes con el tiempo.

25 **[0053]** En algunas realizaciones, la naltrexona y bupropión se administran individualmente. En algunas realizaciones, la naltrexona y el bupropión se administran en una única composición farmacéutica que comprende naltrexona y bupropión. En algunas realizaciones, al menos uno de naltrexona o bupropión está en una formulación de liberación sostenida o de liberación controlada. Por ejemplo, las formas de liberación sostenida de naltrexona se describen en la publicación de patente de EE.UU. N° 2007/0281021. En algunas realizaciones, al menos uno de naltrexona o bupropión se administra con un vehículo, diluyente fisiológicamente aceptable, o un excipiente, o una combinación de los mismos. Los ejemplos no limitativos de combinaciones de naltrexona/bupropión, formulaciones de los mismos y métodos para administrarlos se describen en las patentes de EE.UU. N°s 7.375.111 y 7.462.626. La referencia aquí al uso o administración de combinaciones de naltrexona y naltrexona/bupropión incluye todos los modos de administración descritos o mencionados en el presente documento, que incluyen, entre otros, administración por separado, administración en una forma de dosificación única, administración en forma de sales y/o metabolitos, y/o administración en formas de liberación sostenida. Las técnicas para la formulación y administración de los compuestos de la presente solicitud se pueden encontrar en "Remington's Pharmaceutical Sciences", Mack Publishing Co., Easton, PA, 18ª edición, 1990.

30  
35  
40 **[0054]** En algunas realizaciones, la naltrexona se administra antes de bupropión. En algunas realizaciones, la naltrexona se administra después del bupropión. En algunas realizaciones, la naltrexona y el bupropión se administran conjuntamente. Como se usa en el presente documento, la administración conjunta incluye la administración en una forma de dosificación única, o formas de dosificación separadas que se administran al mismo tiempo, o casi al mismo tiempo.

45 **[0055]** En algunas realizaciones, la administración de naltrexona y bupropión se continúa durante un período de, o de alrededor de, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24, 36, 48, o 52 semanas, o un rango definido por cualquiera de los dos valores anteriores. En algunas realizaciones, la administración de naltrexona y bupropión continúa hasta que la reducción de los síntomas de una enfermedad, trastorno o afección se estabiliza durante un período de 1, 2, 3, 4, 5, 6 o más semanas, o un rango definido por cualquiera de los dos valores anteriores. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la administración de una terapia combinada de naltrexona/bupropión continúa hasta que la mitigación del aumento de peso o la promoción de la pérdida de peso en un individuo se establece durante un período de 1, 2, 3, 4 o aproximadamente, 5, 6 o más semanas, o un rango definido por cualquiera de los dos valores anteriores. En algunas realizaciones, la administración de naltrexona, o naltrexona y bupropión, continúa hasta que el individuo ya no necesita un tratamiento.

50  
55 **[0056]** En algunas realizaciones, "administrar" un fármaco incluye que un individuo obtenga y tome un medicamento por su cuenta. Por ejemplo, en algunas realizaciones, un individuo obtiene un medicamento de una farmacia y se autoadministra el medicamento de acuerdo con los métodos proporcionados aquí.

60 **[0057]** En algunos aspectos, la presente descripción se refiere a un kit. El kit puede incluir una o más formas de dosificación unitarias que comprenden naltrexona, bupropión o naltrexona y bupropión. Las formas de dosificación unitarias pueden ser de formulación oral. Por ejemplo, las formas de dosificación unitarias pueden comprender píldoras, tabletas o cápsulas. El kit puede incluir una pluralidad de formas de dosificación unitarias. Las formas de dosificación unitarias pueden estar en un recipiente. Las formas de dosificación pueden ser formas de dosificación oral única que comprenden naltrexona y bupropión o sales farmacéuticamente aceptables de las mismas.

65

5 [0058] Las composiciones para usar en los métodos definidos en las reivindicaciones pueden incluir información. La información puede estar en una forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, uso o venta de productos farmacéuticos, cuyo aviso refleja la aprobación por parte de la agencia de la forma del medicamento para la administración humana o veterinaria. Dicha información, por ejemplo, puede ser el etiquetado aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos de los EE.UU. Para medicamentos recetados, o el prospecto aprobado del producto. La información puede incluir información requerida sobre dosis y formas de dosificación, programas de administración y vías de administración, eventos adversos, contraindicaciones, advertencias y precauciones, interacciones de medicamentos y uso en poblaciones específicas (*ver, p. ej., 21 C.F.R. § 201.57*), y en algunas realizaciones se requiere que estén presentes o asociadas con el medicamento para la venta del medicamento. Las formas de dosificación que comprenden una formulación de naltrexona de liberación sostenida como se define en las reivindicaciones formuladas en un vehículo farmacéutico compatible también se pueden preparar, colocar en un recipiente apropiado y etiquetar para el tratamiento de una afección indicada.

15 [0059] La información puede comprender instrucciones para administrar la forma de dosificación unitaria en una dosis de aproximadamente 4 mg, aproximadamente 8 mg, aproximadamente 12 mg, aproximadamente 16 mg, aproximadamente 32 mg, o aproximadamente 48 mg de naltrexona o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. La información puede comprender instrucciones para administrar la forma de dosificación unitaria a una dosis de aproximadamente 30 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 180 mg, aproximadamente 360 mg o aproximadamente 450 mg de bupropión o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Estas instrucciones se pueden proporcionar de varias maneras. La información puede comprender instrucciones sobre cuándo administrar las formas de dosificación unitarias. Por ejemplo, la información puede comprender instrucciones sobre cuándo administrar las formas de dosificación unitarias en relación con la administración de otro medicamento o alimento. En realizaciones preferidas, la información instruye a un individuo a tomar naltrexona, o naltrexona y bupropión, con alimentos, preferiblemente una comida.

25 [0060] Algunas realizaciones incluyen información, preferiblemente impresa, que la toma de naltrexona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma con los resultados de los alimentos en un aumento en la biodisponibilidad de naltrexona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en comparación con tomar la misma cantidad de naltrexona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma sin comida. Algunas realizaciones incluyen información, preferiblemente impresa, de que tomar bupropión o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con alimentos da como resultado un aumento en la biodisponibilidad de bupropión o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en comparación con tomar la misma cantidad de bupropión o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo sin alimentos. Algunas realizaciones incluyen información, preferiblemente impresa, de que tomar naltrexona y bupropión, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, con alimentos da como resultado un aumento en la biodisponibilidad de naltrexona y/o bupropión, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en comparación con tomar la misma cantidad de naltrexona y bupropión, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, sin alimentos. Algunas realizaciones incluyen información, preferiblemente impresa, de que tomar naltrexona y/o bupropión o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos con alimentos da como resultado eventos adversos asociados a fármacos menos o menos graves que tomar la misma cantidad de naltrexona y bupropión, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, sin alimentos. En algunas realizaciones, los eventos adversos son eventos gastrointestinales. En algunas realizaciones, se proporciona al sujeto información sobre biodisponibilidad, eventos adversos o instrucciones sobre los regímenes de administración, se proporciona al sujeto una forma de dosificación que comprende el medicamento descrito en la información, y la forma de dosificación se administra de acuerdo con la información. En algunas realizaciones, el sujeto es un paciente que necesita la medicación. En algunas realizaciones, la medicación se administra como una terapia para una enfermedad como se describe en el presente documento.

50 [0061] En algunas realizaciones, las composiciones para uso como se define en las reivindicaciones puede incluir información con respecto a la inscripción y/o el acceso a un programa de control de peso basado en la web y/o basado en el teléfono. En algunas realizaciones, la inscripción en un programa de control de peso basado en la web y/o en el teléfono es un requisito para obtener la medicación de tratamiento. En algunas realizaciones, la inscripción en un programa de control de peso basado en la web y/o por teléfono se permite solo después de obtener una receta para el medicamento de tratamiento o el medicamento real. En algunas realizaciones, el tratamiento comprende inscribirse en un programa de control de peso basado en la web y/o en el teléfono antes y/o como condición para recibir el medicamento de tratamiento. En algunas realizaciones, la información incluye una clave de inicio de sesión o inscripción única para inscribirse y/o acceder a un programa de control de peso basado en la web y/o por teléfono.

60 [0062] Las instrucciones y/o información pueden estar presentes en una variedad de formas, incluida la información impresa en un medio o sustrato adecuado (por ejemplo, un trozo o trozos de papel en donde se imprime la información), medio legible por computadora (por ejemplo, disquete, CD, etc. en donde se ha grabado la información), o una dirección de sitio web a la que se pueda acceder a través de Internet. La información impresa puede, por ejemplo, proporcionarse en una etiqueta asociada con un producto farmacéutico, en el envase de un producto farmacéutico, empaquetarse con un producto farmacéutico, o entregarse por separado al paciente aparte de un producto farmacéutico, o proporcionarse de manera que el paciente puede obtener la información de forma independiente (p. ej., un sitio web). La información impresa también se puede proporcionar a un cuidador médico involucrado en el tratamiento del paciente. En algunas realizaciones, la información se proporciona a una persona por vía oral.

5 [0063] En este documento se describe un paquete terapéutico adecuado para la venta comercial. El paquete puede comprender un contenedor. El contenedor puede tener cualquier forma o forma convencional como se conoce en la técnica que esté hecha de un material farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, una caja de papel o cartón, una botella o frasco de vidrio o plástico, una bolsa resellable (*p. ej.*, para sostener una "recarga" de tabletas para colocarlas en un recipiente diferente), o un paquete de ampolla con dosis individuales para extraer el paquete de acuerdo con un programa terapéutico. El contenedor empleado puede depender de la forma de dosificación exacta involucrada, por ejemplo, una caja de cartón convencional generalmente no se usaría para contener una suspensión líquida. Es factible que se pueda usar más de un contenedor en un solo paquete para comercializar una sola forma de dosificación. Por ejemplo, las tabletas pueden estar contenidas en una botella que a su vez está contenida dentro de una caja. Ejemplos no limitativos de envases y dispensadores, así como formas de dosificación oral, se describen en las publicaciones de patentes de EE.UU. números 2008/0110792 y 2008/0113026.

15 [0064] La información puede ser asociada con el recipiente, por ejemplo, por estar: escrita en una etiqueta (*p. ej.*, la etiqueta de la receta o una etiqueta separada) fijada de forma adhesiva a una botella que contiene una forma de dosificación descrita en el presente documento; incluido dentro de un contenedor como un inserto de paquete escrito, como dentro de una caja que contiene paquetes de dosis unitarias; aplicada directamente al contenedor, como ser impreso en la pared de una caja; o unido como atado o pegado con cinta adhesiva, por ejemplo, como una tarjeta de instrucciones fijada al cuello de una botella a través de una cuerda, cordón u otra línea, cordón o dispositivo de sujeción. La información puede imprimirse directamente en un paquete de dosis unitaria o en un blíster o en una tarjeta blíster.

25 [0065] El término "bupropion" puede ser utilizado de manera general en el presente documento para referirse a una base libre de bupropión, una sal de bupropion farmacéuticamente aceptable (incluyendo formas anhidras, *p. ej.*, bupropión anhidro), un isómero bupropión, o mezclas de los mismos.

30 [0066] El término "naltrexona" puede ser utilizado de manera general en el presente documento para referirse a una base libre de naltrexona, una sal de naltrexona farmacéuticamente aceptable (incluyendo hidratos y formas anhidras, *p. ej.*, dihidrato de clorhidrato de naltrexona y clorhidrato de naltrexona anhidro), un isómero de naltrexona, o mezclas de los mismos.

35 [0067] El término "sal farmacéuticamente aceptable", como se usa aquí, se refiere a una formulación de un compuesto que hace que no causa irritación significativa a un organismo al que se administra y no abroga la actividad biológica y propiedades del compuesto. Las sales farmacéuticas se pueden obtener mediante experimentación de rutina. Ejemplos no limitantes de sales farmacéuticamente aceptables incluyen hidrocloreuro de bupropión.

40 [0068] En toda la presente descripción, cuando se menciona un compuesto particular por su nombre, por ejemplo, bupropión o naltrexona, se entiende que el alcance de la presente divulgación abarca sales, ésteres o amidas farmacéuticamente aceptables del compuesto mencionado. Por ejemplo, en cualquiera de las realizaciones de la presente memoria, se puede usar un metabolito activo de naltrexona (*p. ej.*, 6-β naltrexol) en combinación con naltrexona. En cualquiera de las realizaciones de la presente memoria, el metabolito activo de bupropion, S,S-hidroxibupropion (es decir, radafaxina), puede usarse en combinación con bupropion.

45 [0069] El término "liberación sostenida", como se usa aquí, tiene su significado ordinario tal como se entiende por los expertos en la técnica y por lo tanto incluye, a modo de ejemplo no limitativo, la liberación controlada de un fármaco desde una forma de dosificación a través de un periodo de tiempo extendido. *P. ej.*, en algunas realizaciones, las formas de dosificación de liberación sostenida son aquellas que tienen una velocidad de liberación que es más lenta que la de una forma de liberación inmediata comparable, *p. ej.*, menos del 80% de la velocidad de liberación de una forma de dosificación de liberación inmediata.

50 [0070] Una formulación de naltrexona de liberación inmediata apropiada para su uso como un estándar de referencia es la formulación de naltrexona de liberación inmediata, ampliamente disponible comercialmente como la marca ReVia® de clorhidrato de naltrexona, o un equivalente del mismo. Una formulación de bupropión de liberación inmediata apropiada para su uso como estándar de referencia es la formulación de bupropión de liberación inmediata, ampliamente disponible comercialmente como la marca de bupropión WELLBUTRIN®, o un equivalente de la misma. El gobierno de EE.UU. regula la forma en que los medicamentos recetados pueden etiquetarse y, por lo tanto, hace referencia aquí a la marca REVIA® de clorhidrato de naltrexona y a la marca WELLBUTRIN® de bupropión que tienen un significado bien conocido, fijo y definido para los expertos en la materia.

60 [0071] El término "forma de dosificación oral", como se usa aquí, tiene su significado ordinario como es entendido por los expertos en la técnica y, por lo tanto, incluye, a modo de ejemplo no limitativo, una formulación de un fármaco o fármacos en una forma administrable a un ser humano, que incluye píldoras, tabletas, núcleos, cápsulas, comprimidos, polvo suelto, soluciones y suspensiones.

65 [0072] Los términos "mitigar" o "mitigación" de aumento de peso, como se usa aquí, incluyen la prevención o disminución de la cantidad de aumento de peso asociado, *p. ej.*, con la administración de un fármaco o un cambio en la actividad de la vida. En algunas realizaciones, la mitigación del aumento de peso se mide en relación con la cantidad

de aumento de peso que se experimenta típicamente cuando solo se administra una o ninguna de naltrexona o bupropión.

[0073] El término "promoción" de la pérdida de peso, como se usa aquí, incluye causar la pérdida de peso con relación a un peso basal de al menos una parte del período de tratamiento. Esto incluye a un individuo que inicialmente gana algo de peso, pero durante el curso del tratamiento pierde peso en relación con una línea de base antes de comenzar el tratamiento, así como a individuos que recuperan una parte o todo el peso que se pierde al final del período de tratamiento. En una realización preferida, al final del período de tratamiento, el individuo ha perdido peso en relación con una línea base. En una realización preferida, la mitigación del aumento de peso o la promoción de la pérdida de peso en un paciente que recibe naltrexona y bupropión es mayor que cuando no se administra ni uno o solo uno de naltrexona o bupropión, y más preferiblemente al menos un efecto aditivo, o mejor que aditivo, o sinérgico, se logra el efecto de administrar los dos compuestos.

EJEMPLOS

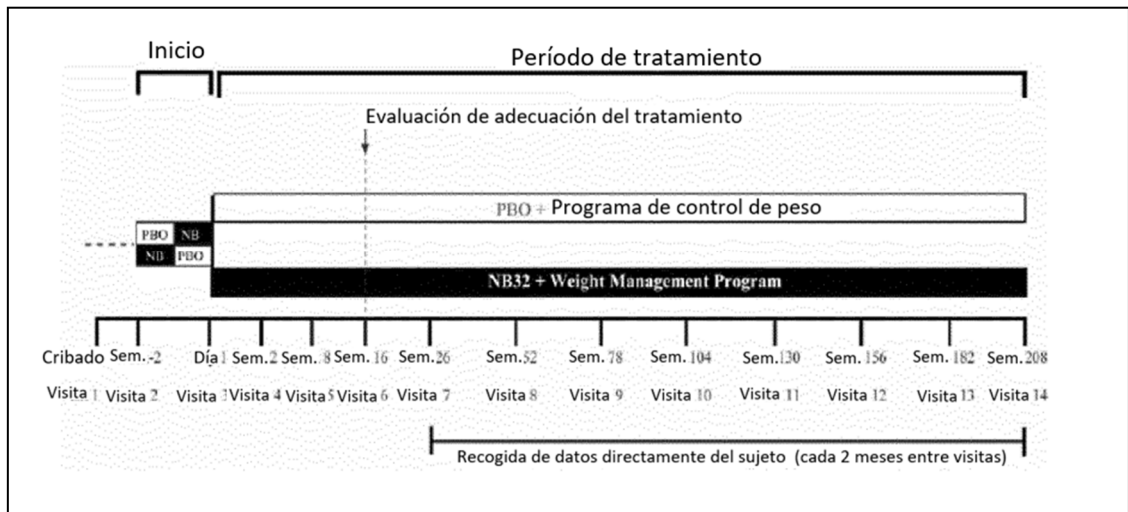
[0074] Los siguientes ejemplos no son limitantes y son meramente representativos de varios aspectos de la invención.

[0075] El ejemplo 1 resume el protocolo para un estudio clínico que demuestra que el tratamiento con Naltrexona SR/Bupropion SR no aumenta ni disminuye la aparición de eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE) en sujetos con sobrepeso y obesidad con factores de riesgo cardiovascular.

<b>Ejemplo 1</b>	
25	<p><b>TÍTULO</b> Un estudio multicentro, aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo evaluando la ocurrencia de eventos cardiovasculares adversos grandes (MACE) en sujetos con sobrepeso y obesos con factores de riesgo cardiovascular que reciben Naltrexona SR/Bupropión SR</p>
30	<p><b>OBJETIVO PRIMARIO</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Demuestre que 32 mg de naltrexona de liberación sostenida (SR)/360 mg de bupropion SR (NB32) no es peor, o mejor en comparación con el placebo en la aparición de MACE, definida como muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal o accidente cerebrovascular no fatal en sobrepeso y sujetos obesos</li> </ul>
35	<p><b>OBJETIVOS SECUNDARIOS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Demostrar que NB32 no es peor o mejor en comparación con el placebo en la aparición de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal o angina inestable no fatal que requiere hospitalización en sujetos con sobrepeso y obesidad.</li> <li>• Demostrar que NB32 no es peor ni mejor en comparación con el placebo en la aparición de cada uno de los componentes del objetivo primario en sujetos con sobrepeso y obesidad.</li> </ul>
40	<p><b>OTROS OBJETIVOS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Demuestre que NB32 no es peor ni mejor que el placebo en:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>o la aparición de todas las causas de mortalidad</li> <li>o la aparición de angina inestable que requiere hospitalización</li> <li>o la aparición de procedimientos de revascularización coronaria</li> <li>o cambio en el peso corporal</li> <li>o cambio en la presión arterial sistólica y diastólica</li> </ul> </li> </ul>
45	<p><b>DISEÑO DEL ESTUDIO</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Este es un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que mide la aparición de MACE en sujetos con sobrepeso y obesidad con mayor riesgo de resultados cardiovasculares adversos que reciben NB32.</li> <li>• Aproximadamente 9.880 sujetos se inscriben en un período de entrada doble ciego para identificar a los sujetos que no toleran bien el tratamiento con dosis bajas de NB o que exhiben otras características predictivas de falta de cumplimiento. Al inicio del período inicial, los sujetos se asignan aleatoriamente en una proporción 1:1 a una de dos secuencias de tratamiento: 1 semana de medicación de estudio activa (1 tableta por día) seguida de 1 semana de placebo (1 tableta por día), o 1 semana de placebo seguido de 1 semana de medicación activa del estudio. Los sujetos elegibles se asignan al azar al tratamiento con NB32 o placebo en una proporción 1:1. La duración del período de tratamiento aleatorizado (o período de seguimiento del sujeto para aquellos que suspenden la medicación del estudio temprano) se estima entre 2-4 años para la mayoría de los sujetos.</li> </ul>
50	
55	
60	

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

- La inscripción de sujetos puede ocurrir en dos etapas, con aproximadamente 6.850 sujetos inscritos para apoyar la acumulación de eventos suficientes en sujetos aleatorizados para el análisis intermedio, y aproximadamente 3.030 sujetos posteriormente inscritos para completar el estudio. Los eventos en sujetos aleatorizados de ambas etapas de inscripción respaldan el análisis final. Se pueden reclutar sujetos adicionales si las tasas de retiro durante el período inicial son mayores de lo anticipado.
  - El estudio se realiza en aproximadamente 300 centros.
  - El estudio consta de tres períodos:
- 1) **Período de evaluación** (a partir de la visita 1, evaluación, con consentimiento informado): hasta 2 semanas hasta la verdadera elegibilidad antes de la primera dosis de medicación del estudio en el período inicial.
- 2) **Período inicial** (a partir de la visita 2, semana -2): doble ciego, período de 2 semanas durante el cual los sujetos reciben tratamiento de acuerdo con una de dos secuencias: 1 semana de medicación activa del estudio (8 mg de naltrexona SR/90 mg de bupropion SR [NB]) una vez al día seguido de 1 semana de placebo una vez al día; o 1 semana de placebo seguido de 1 semana de medicación activa del estudio. Los sujetos se asignan aleatoriamente a NB o placebo para el período inicial utilizando un sistema de respuesta web o de voz interactiva centralizada (IVRS/IWRS). Los sujetos también deben registrar diariamente la información de la ingesta alimentaria durante este período inicial de 2 semanas. Uso regular de diarios de alimentos (p. ej., entradas registradas por un mínimo de 10 de 14 días) y se requiere cumplimiento de medicación de estudio (p. ej., 10 de las 14 píldoras tomadas) para la aleatorización al tratamiento. Los sujetos quienes suspenden el tratamiento de medicación del estudio o quienes sospecharon un evento MACE durante el período inicial no son elegibles para la asignación al azar al tratamiento o participación en los procedimientos posteriores del estudio.
- 3) **Período de tratamiento** (comenzando en la visita 3, día 1): período doble ciego, aleatorizado durante el cual los sujetos que completaron el período inicial y cumplieron los criterios de inclusión/exclusión reciben medicación activa del estudio o placebo. El período de tratamiento comienza con la aleatorización en la visita 3 (día 1). La asignación al azar del tratamiento se realiza a través de un IVRS/IWRS centralizado. Cada sitio está identificado por un número único, y cada sujeto tiene un identificador único asignado.
- a) En la visita 6 (semana 16) hay una evaluación de la pérdida de peso y los cambios en la presión arterial en relación con las observaciones de referencia. La pérdida de peso objetivo es >5% con la pérdida de peso mínima esperada a las 16 semanas de >2%. Los sujetos deben interrumpirse de la medicación del estudio en la semana 16 si:  
no han perdido al menos el 2% de su peso corporal o  
están experimentando aumentos sostenidos (p. ej., en 2 o más visitas) en la presión arterial (sistólica o diastólica) de >10 mm Hg. Si el investigador sospecha que una medición de presión arterial elevada puede ser espuria, los sujetos no deben interrumpirse hasta que se confirme la medición elevada dentro de las 4 semanas.
- b) Todos los sujetos participan en un programa integral de control de peso basado en la web como se detalla anteriormente. Los sujetos participan en el programa de control de peso a través de la finalización de los procedimientos del estudio, independientemente de si están tomando medicamentos del estudio.
- c) Cada dos meses, entre las visitas anteriores a la Visita 7 (Semana 26), se les pide a los sujetos que respondan a preguntas específicas relacionadas con el cumplimiento y las hospitalizaciones (MACE potencial o eventos adversos graves [SAE]), utilizando un sistema de recolección de datos por Internet o por teléfono.
- d) Todos los sujetos asignados al azar que suspenden la medicación del estudio antes de tiempo completan los procedimientos de la visita de finalización del tratamiento y continúan participando en el estudio durante el resto del ensayo para la recolección de datos de MACE. Se les pide a los sujetos que visiten el sitio del estudio en sus visitas programadas y completen la recolección de datos por Internet o por teléfono cada dos meses entre las visitas anteriores a la Visita 7 (Semana 26) a pesar de que ya no están tomando medicamentos del estudio.



**ESTUDIO DE POBLACIÓN**

Los sujetos con sobrepeso y obesidad con mayor riesgo de resultados cardiovasculares adversos son elegibles para participar en este estudio. Aproximadamente 9.880 sujetos están inscritos en el período de entrada doble ciego, y de ellos se anticipa que 9.190 son asignados al azar al período de tratamiento doble ciego (es decir, se espera que aproximadamente el 7% de los sujetos suspendan el estudio durante el período inicial). en período).

**Criterios de inclusión**

Los sujetos deben cumplir con todos los siguientes criterios de inclusión para ser elegibles para participar en este estudio.

1.  $\geq 50$  años (mujeres) o  $\geq 45$  años (hombres)
2. Índice de masa corporal (IMC)  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> y  $\leq 50$  kg/m<sup>2</sup>
3. Circunferencia de la cintura  $\geq 88$  cm (mujeres) o  $\geq 102$  cm (hombres)
4. Con mayor riesgo de resultados cardiovasculares adversos:
  - a. Enfermedad cardiovascular (diagnóstico confirmado o con alta probabilidad de enfermedad cardiovascular) con al menos uno de los siguientes:
    - Historia de infarto de miocardio documentado  $>3$  meses antes de la detección
    - Antecedentes de revascularización coronaria (es decir, cirugía de revascularización coronaria, colocación de stent, angioplastia coronaria transluminal percutánea o aterectomía con láser)
    - Antecedentes de revascularización carotídea o periférica (es decir, endarterectomía carotídea, aterectomía por enfermedad aterosclerótica de extremidades inferiores, reparación de aneurisma de aorta abdominal, derivación femoral o poplítea)
    - Angina con cambios isquémicos (ECG en reposo), cambios en el ECG en una prueba de ejercicio gradual (GXT) o estudio de imagen cardíaca positivo
    - Índice de tobillo braquial  $<0,9$  (por palpación simple) dentro de los 2 años anteriores
    - $\geq 50\%$  de estenosis de una arteria coronaria, carótida o de la extremidad inferior en los 2 años anteriores

**y/o**

- b. Diabetes mellitus tipo 2 con al menos 2 de los siguientes:
  - Hipertensión (controlada con o sin farmacoterapia a  $<145/95$  mm Hg)
  - Dislipidemia que requiere farmacoterapia.
  - Documentado bajo colesterol HDL ( $<50$  mg/dL en mujeres o  $<40$  mg/dL en hombres) dentro de los 12 meses anteriores
  - Fumador de tabaco actual.

La asignación al azar de sujetos con enfermedad cardiovascular está destinada a ser aproximadamente el 30% de todos los sujetos asignados al azar para estudiar la medicación. La aleatorización de los hombres con edad  $\geq 45$  a  $<50$  está destinada a ser aproximadamente el 25% de todos los sujetos masculinos asignados al azar para estudiar la medicación, y la asignación al azar de las mujeres con edad  $\geq 50$  a  $<55$  está destinada a ser aproximadamente el 25% de todas las mujeres asignadas al azar al estudio medicamento. El Comité de Monitoreo de Datos (DMC) puede recomendar ajustar estos porcentajes, u otros criterios de inscripción, durante la realización del estudio en función de la tasa de eventos real observada y la distribución general de la población de estudio a medida que se acumula.



**Criterio de exclusión**

1. Infarto de miocardio dentro de los 3 meses previos a la detección
2. Angina de pecho de grado III o IV según el esquema de clasificación de la Canadian Cardiovascular Society (Tabla 3)
3. Historia clínica de enfermedad cerebrovascular (accidente cerebrovascular)
4. Historia de taquiarritmia que no sea taquicardia sinusal
5. Presión arterial  $\geq 145/95$  mm Hg, independientemente del tratamiento con agentes antihipertensivos
6. Peso inestable dentro de los 3 meses previos al examen (p. ej., aumento o pérdida de peso  $>3\%$ )
7. Cirugía bariátrica planificada, cirugía cardíaca o angioplastia coronaria.
8. Insuficiencia renal grave definida por una TFG estimada  $<30$  ml/min.
9. Historia clínica de insuficiencia hepática o ALT o AST documentada mayor de 3 veces el límite superior de la normalidad (ULN)
10. Infección conocida con VIH o hepatitis.
11. Uso crónico o detección positiva de opioides.
12. Abuso o dependencia reciente de drogas o alcohol (con la excepción de la dependencia a la nicotina) dentro de los 6 meses previos a la detección
13. Antecedentes de convulsiones (incluidas convulsiones febriles), traumatismos craneales u otras afecciones que predisponen al sujeto a convulsiones.
14. Antecedentes de manía o diagnóstico actual de psicosis activa, bulimia activa o anorexia nerviosa (el trastorno por atracón no es excluyente)
15. En riesgo de intentos de suicidio basados en el juicio del investigador
16. Enfermedad depresiva aguda que incluye un nuevo inicio de depresión o exacerbación aguda de los síntomas (no se excluyen los sujetos estables en tratamiento crónico para la depresión)
17. Cualquier condición con una expectativa de vida de menos de 4 años (p. ej., insuficiencia cardíaca congestiva NYHA Clase 3 o 4; Tabla 4)
18. Historia de malignidad en los 5 años anteriores, con excepción de cáncer de piel no melanoma o cáncer cervical curado quirúrgicamente
19. Uso actual de otros productos que contienen bupropión o naltrexona
20. Historia de hipersensibilidad o intolerancia a la naltrexona o al bupropion
21. Uso de inhibidores de la monoaminoxidasa dentro de los 14 días previos a la selección
22. Uso de cualquier medicamento, dispositivo o procedimiento en investigación dentro de los 30 días previos a la detección
23. Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia las mujeres, o actualmente tratando de quedar embarazada o del niño potencial de apoyo
24. Incapacidad para acceder constantemente a internet de banda ancha
25. Empleo por parte del Patrocinador o del sitio de estudio, o cohabitación con otra persona. inscrito en el estudio

**ESTUDIO DE MEDICAMENTOS**

- La medicación del estudio (NB y placebo) se proporciona en tabletas. Cada comprimido activo contiene 8 mg de naltrexona SR/90 mg de bupropion SR (8/90). Todas las tabletas, incluido el placebo, son idénticas en apariencia para mantener el cegamiento. El aumento de la dosis ocurre durante las primeras 4 semanas del período de tratamiento, como se muestra en la tabla a continuación.
- Vía de administración: oral. Las dosis se pueden tomar con o sin alimentos.

Calendario de dosificación	Período inicial		Período de tratamiento			
	Semana 2	Semana 1	Semana 1 (Días 1-7)	Semana 2 (Días 8-14)	Semana 3 (días 15-21)	Semana 4 hasta final del estudio
Dosis diaria total*	8/90 NB	8/90 NB	8/90 NB	16/180 NB	24/270 NB	32/360 NB
Mañana	1 tab NB o PBO	1 tab PBO o NB	1 tab NB o PBO	1 tab NB o PBO	1 tab NB o PBO	1 tab NB o PBO
Tarde	--	--	--	1 tab NB o PBO	1 tab NB o PBO	1 tab NB o PBO

\* Dosis mostradas son de naltrexona SR/bupropión SR (NB); tab=tableta; PBO=placebo

**PROCEDIMIENTOS DE ESTUDIO**

Ver Calendario de Procedimientos de Estudio (Apéndice 1)

**COLECCIÓN DE EVENTOS ADVERSOS**

Los posibles eventos cardiovasculares que ocurren durante el período de tratamiento inicial y aleatorizado del estudio son recopilados y sometidos a adjudicación por un Comité de Criterios Clínicos (CEC) independiente para identificar aquellos eventos que cumplen con la definición del criterio de valoración MACE. Las muertes y los eventos cardiovasculares potenciales especificados en este ensayo como eventos de punto final están exentos de los requisitos habituales de informes reglamentarios acelerados, de conformidad con 21 CFR 312,32 (c) (5). Todas las partes involucradas con la conducta de prueba en el sitio deben permanecer cegadas a la asignación de tratamiento para los sujetos que tienen tales eventos. De acuerdo con el perfil de seguridad general bien establecido del programa de fase 3 de NB y la amplia experiencia clínica de ambos componentes individuales de NB, la recopilación de datos de seguridad de rutina se limita a los eventos adversos que conducen a la interrupción de la medicación del estudio y los SAE. También se recopila información sobre cualquier exposición en el útero y resultados del embarazo. Los datos de seguridad son revisados de manera continua por un DMC independiente.

**ANÁLISIS ESTADÍSTICO Punto final primario:**

- Tiempo desde la aleatorización del período de tratamiento hasta la primera aparición confirmada de MACE, definida como muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal o accidente cerebrovascular no fatal.

**Análisis de poblaciones y consideraciones de datos:**

- **Inscritos:** sujetos que toman al menos una dosis de medicación del estudio durante el período inicial. Los datos de esta población no se utilizan en ningún análisis estadístico formal.
- **Intención de tratamiento (ITT):** Sujetos que se someten a aleatorización en el período de tratamiento y reciben medicación del estudio. Todos los datos posteriores a la aleatorización en el período de tratamiento se incluyen en los análisis estadísticos para esta población. La población ITT es la población de análisis primario para el punto final primario y todos los puntos finales secundarios.
- **Protocolo:** Sujetos ITT que toman al menos una dosis de medicación del estudio en el período de tratamiento de acuerdo con el protocolo del estudio. Los valores de datos observados hasta 30 días después de la última fecha de dosis del período de tratamiento confirmado de un sujeto se incluyen en todos los análisis para la población por Protocolo (referidos como datos en tratamiento), mientras que los valores de datos fuera de esta ventana están excluidos. La población por protocolo se utiliza para análisis de sensibilidad.

**Hipótesis para el criterio de valoración principal y el procedimiento de prueba:**

Con respecto al punto final primario, se prueban las siguientes 3 hipótesis nulas:

- H01: La razón de riesgo para NB32 en relación con placebo es  $\geq 2,0$
- H02: La razón de riesgo para NB32 en relación con placebo es  $\geq 1,4$
- H03: La razón de riesgo para NB32 en relación con el placebo es  $\geq 1,0$  (prueba de superioridad)

Para controlar la tasa de error Tipo 1 en el nivel unilateral  $\alpha=0,025$ , se utiliza el procedimiento de prueba secuencial. El procedimiento de prueba se describe a continuación y se basa en MACE confirmado por adjudicación.

- Acumula al menos 87 eventos.
- Realizar un análisis para descartar un margen de no inferioridad (NI) de 2,0 utilizando todo alfa (prueba H01).
- La prueba debe detenerse si no se cumple el margen de NI de 2.0. Tenga en cuenta que cuando la verdadera razón de riesgo subyacente es igual a 1, la estimación puntual de la razón de riesgo menos favorable que todavía resulta en no inferioridad para esta prueba es 1,314.
- Si se cumple el margen NI de 2,0, se recupera todo el alfa; el ensayo continúa con al menos 371 eventos para descartar el margen de NI de 1,4 al final del estudio (prueba H02).
- El análisis final para descartar el margen de NI de 1,4 se realiza utilizando todo alfa sin ajuste, ya que es el primer análisis contra el margen de NI de 1,4. El primer análisis con 87 eventos no se utiliza para descartar el margen NI de 1,4 y, por lo tanto, no se necesita un control de multiplicidad entre este análisis y los análisis contra el margen NI de 2,0. Tenga en cuenta que cuando la verdadera razón de riesgo subyacente es igual a 1, la estimación puntual de la razón de riesgo menos favorable que aún resultará en no inferioridad para esta prueba es 1,142.
- Si H02 se rechaza con éxito, el análisis procede a probar H03 utilizando todo alfa. Esto es La prueba cerrada de superioridad.

**Elección del margen de NI:**

En una población de estudio con una tasa anual MACE de fondo de 1,0-1,5%:

- El margen NI de aprobación previa de 2.0 corresponde a descartar un exceso de 10-15 eventos adicionales por 1,000 años-sujeto con una diferencia de riesgo absoluta de 1,0-1,5%.
- El margen de NI posterior a la aprobación de 1.4 corresponde a descartar un exceso de 4-6 eventos adicionales por 1,000 años-sujeto con una diferencia de riesgo absoluta de 0,4-0,6%.

**Puntos finales secundarios:**

- Tiempo desde la aleatorización del período de tratamiento hasta la primera aparición confirmada de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal o angina inestable no fatal que requiere hospitalización
- Tiempo desde la aleatorización del período de tratamiento hasta la aparición confirmada de muerte cardiovascular (incluido infarto de miocardio fatal, accidente cerebrovascular fatal)
- Tiempo desde la aleatorización del período de tratamiento hasta la primera aparición confirmada de infarto de miocardio (no mortal o mortal)
- Tiempo desde la aleatorización del período de tratamiento hasta la primera aparición confirmada de accidente cerebrovascular (no mortal o mortal)

**Otros puntos finales:**

- Tiempo desde la aleatorización del período de tratamiento hasta la ocurrencia confirmada de muerte por cualquier causa
- Tiempo desde la aleatorización del período de tratamiento hasta la primera aparición confirmada de angina inestable que requiere hospitalización (no mortal o mortal)
- Tiempo desde la aleatorización del período de tratamiento hasta la primera aparición del procedimiento de revascularización coronaria.
- Cambio porcentual en el peso corporal desde el inicio hasta la semana 52
- Proporción de sujetos que logran > 10% de reducción de peso corporal desde el inicio en la semana 52
- Cambio en la presión arterial desde el inicio hasta la semana 52

**Tamaño de la muestra:**

Los siguientes supuestos se usaron para determinar la cantidad de MACE confirmada requerida para el análisis final contra un margen de NI de 1,4 para la hipótesis primaria en la población de análisis primario (ITT).

- Relación de riesgo subyacente de activo a control: 1
- Margen NI: 1.4
- Unilateral  $\alpha = 0,025$
- Al menos 90% de potencia en el análisis final para establecer que el límite superior de un intervalo de confianza de 97.5% unilateral para la relación de riesgo caerá por debajo del margen NI especificado previamente.

Bajo estos supuestos, el juicio requiere 371 eventos. Del mismo modo, 87 eventos proporcionan una potencia del 90% para el margen de NI de 2,0.

Para estimar el tamaño de la muestra para la población de ITT, se utilizan los siguientes supuestos además de los enumerados anteriormente. Estas suposiciones son necesarias para permitir que se calcule un tamaño de muestra. Sin embargo, dado que este es un estudio basado en eventos, el poder del estudio se basa en el número de MACE en lugar del número de sujetos. Los supuestos utilizados a continuación representan una sola cohorte de sujetos asignados al azar en una etapa para el análisis final y no incorporan variaciones potenciales como la inscripción de sujetos en más de una etapa. En consecuencia, el tamaño real de la muestra puede variar del cálculo del tamaño de la muestra proporcionado en este protocolo dependiendo de la acumulación real de eventos.

- Período de reclutamiento: 1,5 años.
- aleatorización 1:1
- Seguimiento máximo de la asignatura: 4 años.
- Tasa de pérdida durante el seguimiento (LTFU): 0,012 LTFU anual
- Tasa de evento anualizado de punto final primario de MACE: 1.5% en el grupo de control

Bajo estos supuestos, el ensayo requiere  $N = 3,955$  sujetos por grupo de tratamiento. Sin embargo, el número de sujetos planificados es  $N = 4.593$  por grupo de tratamiento para permitir la acumulación de un número suficiente de eventos en caso de desviaciones menores de la tasa de eventos, las tasas de reclutamiento y retención, y los supuestos subyacentes de la razón de riesgo.

Este estudio basado en eventos se detiene cuando al menos 371 MACE han sido confirmados. La acumulación de 371 MACE confirmados proporciona una potencia del 90% para el análisis primario con un margen de NI de 1,4 en la población de ITT (H02). La razón de riesgo menos favorable que aún puede dar como resultado un resultado de no inferioridad para H02 es 1,142 cuando la verdadera razón de riesgo subyacente es igual a 1. Con este número de eventos y la tasa de interrupción esperada de la medicación del estudio, hay un número suficiente de MACE confirmado durante el tratamiento para proporcionar una alta probabilidad de que la estimación de la razón de riesgo en la población por Protocolo sea inferior a 1.142 suponiendo que la verdadera razón de riesgo subyacente sea igual a 1.

Apéndice 1

**[0076]**

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Apéndice 1: Calendario de procedimientos de estudio													
Períodos	Cribado		Inicio				Tratamiento				Fin de estudio <sup>5</sup>	Contactos remotos <sup>7</sup>	
	Visita 1 (cribado)	Visita 2 (sem. 2)	Visita 3 (Día 1) (Línea de base)	Visita 4 (sem. 2)	Visita 5 (sem. 8)	Visita 6 (sem. 16)	Visitas 7-13 (sem. 26, 52, 78, 104, 130, 156, 182)	Visita 14 (sem. 208, fin de estudio) <sup>5</sup>					
Consentimiento informado	X												
Criterios de idoneidad	X	X	X (labs)										
Demográfica	X												
Antecedentes médicos	X												
Altura	X												
Peso	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Circunferencia de cintura	X												
Constantes vitales (BP y HR)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Medicamentos concomitantes	X												
Prueba de embarazo (orina) <sup>2</sup>	X	X	X							X <sup>1</sup>	X	X	X
Cribado de fármacos (orina)		X											
Química, hematología, análisis de orina, lípidos, HbA1c, hsCRP		X											
Electrocardiograma		X											
Inscripción y aleatorización inicial		X											
Entrenamiento del estudio		X	X							X <sup>3</sup>			
Evaluación de medicamento del estudio y cumplimiento con el diario alimenticio		X	X	X									
Aleatorización del tratamiento			X										
MACE			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
SAEs, Aes que llevan a la suspensión, embarazos			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Programa de control del peso													
Evaluación para continuar el tratamiento		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Admin. medicamento estudio/retorno <sup>4</sup>		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Cumplimiento con medicamento estudio	D	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

La ventana de visita para Visita 3 (Día 1) es de 3 días relativos a Semana -2). Ventanas de visita post-línea de base son de 3 días a Visita 4, 1 semana a Visita 5 y 6, 2 semanas para visitas posteriores.

<sup>1</sup>Para Visitas 8, 10 y 12 solo.

<sup>2</sup>Mujeres con potencial de embarazo (incluyendo mujeres peri-menopáusicas que tienen un período menstrual dentro de un año) solo.

<sup>3</sup>Visita 7 entrenamiento se centrará en procedimientos de internet remoto o contacto por teléfono.

<sup>4</sup>Visita 2 = dispensa solo; Visita 14/Visita fin de estudio y visita fin de tratamiento=solo retorno.

<sup>5</sup>Sujetos con una Visita fin de tratamiento no devolverán medicamentos del estudio ni tendrán cumplimiento ni medicamentos concomitantes registrados en Visita 14/Visita fin de estudio.

<sup>6</sup>Sujetos que suspenden medicamentos de estudio antes de semana 208 volverán al sitio de estudio para las evaluaciones indicadas de fin de tratamiento y se les pedirá volver para sus visitas restantes en semana 208 para seguimiento.

<sup>7</sup>Después de Visita 7 y a lo largo del resto del estudio, los sujetos responderán a preguntas específicas relacionadas con el cumplimiento y hospitalizaciones mediante un sistema de recogida de datos basado en internet o teléfono cada 2 meses entre visitas. La información de hospitalización será utilizada para identificar MACE o SAEs potenciales.

[0077] El ejemplo 2 resume el protocolo para un estudio clínico que demuestre el efecto beneficioso de Naltrexona SR/Bupropión SR sobre el peso corporal y los factores de riesgo cardiovascular en sujetos con sobrepeso y obesidad junto con un programa de intervención de estilo de vida integral (CLI) en comparación con el programa de intervención de estilo de vida mínimo.

5

10

15

20

25

30

35

40

<b>Ejemplo 2</b>	
<b>TÍTULO</b>	Un estudio multicéntrico, aleatorizado, abierto, controlado, método de uso que evalúa el efecto de la naltrexona SR/Bupropion SR sobre el peso corporal y los factores de riesgo cardiovascular en sujetos con sobrepeso y obesidad
<b>OBJETIVO PRIMARIO</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluar el efecto del método clínico previsto de uso de 32 mg de liberación sostenida de naltrexona (SR)/360 mg de bupropion SR (NB) junto con un programa integral de intervención en el estilo de vida (CLI) en comparación con el Cuidado Usual (programa mínimo de intervención en el estilo de vida) en peso corporal en la semana 26 en sujetos con sobrepeso con dislipidemia y/o hipertensión controlada u obesidad</li> </ul>
<b>OBJETIVOS SECUNDARIOS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluar el efecto de NB y CLI en comparación con la atención habitual en:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>o El porcentaje de sujetos que logran una pérdida de al menos 5%, 10% y 15% del peso corporal basal en la semana 26</li> <li>o Cambios en los factores de riesgo cardiovascular (circunferencia de la cintura y lípidos) en la semana 26</li> <li>o Cambios en los signos vitales (presión arterial sistólica y diastólica y frecuencia cardíaca) en la semana 26</li> <li>o Cambios en las medidas del metabolismo de la glucosa (evaluación del modelo de glucosa en ayunas, insulina y homeostasis)-resistencia a la insulina [HOMA-IR] en la semana 26</li> <li>o Cambios en las medidas de comportamiento alimentario informadas por el paciente (Binge Eating Scale [BES]), función sexual (Escala de Experiencias Sexuales de Arizona [ASEX]) y calidad de vida relacionada con el peso de (Impact of Weight on Quality of Life-Lite Questionnaire [IWQOL-Lite]) en la semana 26.</li> </ul> </li> </ul>
<b>OBJETIVOS ADICIONALES</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluar el efecto de NB y CLI en comparación con la atención habitual sobre el cambio en el peso corporal desde las visitas iniciales hasta las posteriores a la semana 20</li> <li>• Evaluar el efecto de NB y CLI en comparación con la atención habitual sobre los cambios en las medidas informadas por los pacientes sobre el comportamiento alimentario, la función sexual y la calidad de vida relacionada con el peso en la semana 16</li> <li>• Para evaluar los efectos a largo plazo de NB y CLI (más de 26 semanas) sobre el peso corporal,</li> <li>• Factores de riesgo cardiovascular, signos vitales y metabolismo de la glucosa.</li> </ul>

**DISEÑO DEL ESTUDIO**

- Este es un estudio controlado, aleatorizado, abierto, multicéntrico y de fase 3b para evaluar los efectos del NB, utilizado de manera consistente con su uso previsto después de la aprobación de comercialización, sobre el peso corporal y los factores de riesgo cardiovascular en comparación con los efectos de Usual Atención en sujetos con sobrepeso con dislipidemia y/o hipertensión controlada u obesidad.
- Un mínimo de 198 y hasta 242 sujetos serán asignados aleatoriamente a NB o Atención habitual en una proporción de 1,75:1 en aproximadamente 15 centros en los Estados Unidos. Los sujetos asignados al azar para recibir NB también participarán en un programa de CLI basado en Internet que incluye un programa progresivo de nutrición y ejercicio con herramientas de fijación de objetivos y seguimiento. Los sujetos asignados al azar para recibir atención habitual participarán en un programa de intervención de estilo de vida mínimo que consiste en educación/asesoramiento periódico del personal del sitio de estudio. Después de 26 semanas, todas las materias recibirán NB y CLI hasta la semana 78.
- El estudio consta de tres períodos:

1) **Período de evaluación** (a partir de la visita 1): hasta 2 semanas para verificar la elegibilidad antes de

aleatorización

2) **Período de tratamiento controlado** ((Visita 2 [Día 1] a Visita 8 [Semana 26]): período abierto durante el cual los sujetos que cumplieron con los criterios de inclusión/exclusión recibirán medicación de estudio activa (NB) y CL1 o Atención habitual (no medicación de estudio y programa mínimo de intervención en el estilo de vida). Los sujetos serán asignados aleatoriamente a su grupo de tratamiento utilizando un sistema centralizado de respuesta interactiva de voz o web (1VRS/1WRS)

a) Los sujetos en cualquiera de los grupos de tratamiento que suspendan su participación total no continuarán con los procedimientos programados del estudio, pero se les indicará que regresen al sitio del estudio en las semanas 26, 52 y 78 para medir su peso. Los sujetos asignados al azar a NB que suspendan su participación total también suspenderán la medicación del estudio, pero se les permitirá continuar participando en el programa CL1 durante el resto del estudio.

b) En la visita 6 (semana 16) se evaluará la pérdida de peso y los cambios en la presión arterial en relación con las observaciones iniciales para los sujetos asignados al azar a NB. Los sujetos tratados con NB deben ser descontinuados de la participación total en la Semana 16 si:

- o que no han perdido al menos 5% de su peso corporal de línea de base o
- o que están experimentando aumentos sostenidos (es decir, en la Visita 5 [Semana 10]

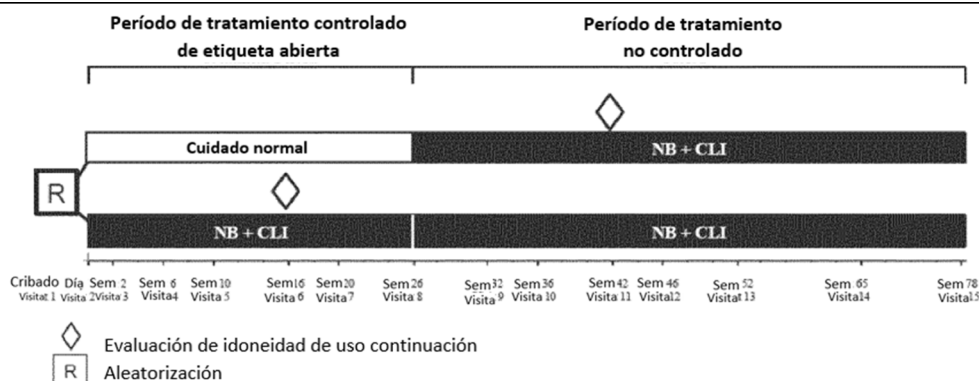
y Visita 6 [Semana 16]) en la presión arterial (sistólica o diastólica) de >10 mm Hg

3) **Período de tratamiento no controlado** (Visita 8 [Semana 26] a Visita 15 [Semana 78]): período de tratamiento abierto.

a) Los sujetos asignados al azar originalmente y que todavía toman NB según las indicaciones continuarán su medicación de estudio y continuarán participando en el programa CL1.

b) Los sujetos asignados al azar originalmente a Atención habitual cambiarán a NB, junto con CL1 en la semana 26. Los sujetos que cambien a NB y CL1 seguirán el mismo programa de dosificación de NB, el plan de estudios CL1 y la evaluación de la pérdida de peso y los cambios en la presión arterial para continuar con terapia como sujetos originalmente asignados al azar a NB y CL1, solo 26 semanas después en el estudio.

c) Los sujetos que interrumpen su participación total no continuarán con los procedimientos de estudio programados, pero se les indicará que regresen al sitio de estudio en las Semanas 52 (si corresponde) y 78 para que se mida su peso. Los sujetos que suspendan su participación total también suspenderán la medicación del estudio, pero se les permitirá continuar participando en el programa CL1 durante el resto del estudio.



**ESTUDIO DE POBLACIÓN**

Se asignará al azar a un mínimo de 198 y hasta 242 sujetos con sobrepeso u obesidad que sean elegibles para participar en el estudio.

**Criterios de inclusión**

Los sujetos deben cumplir con todos los siguientes criterios de inclusión para ser elegibles para participar en este estudio.

1. Sujetos femeninos o masculinos, de 18 a 60 años, inclusive, de edad.
2. Índice de masa corporal (IMC)  $\geq 30$  y  $\leq 45$  kg/m<sup>2</sup> para sujetos con obesidad no complicada, e IMC de  $\geq 27$  y  $\leq 45$  kg/m<sup>2</sup> para sujetos con sobrepeso u obesidad y dislipidemia y/o hipertensión controlada

5

10



**Criterio de exclusión**

Los sujetos que cumplan cualquiera de los siguientes criterios de exclusión **no** serán elegibles para participar en este estudio.

1. Antecedentes de diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 o tipo 2
2. Infarto de miocardio dentro de los 6 meses previos a la detección (Visita 1)
3. Angina de pecho de grado III o IV según el esquema de clasificación de la Sociedad Cardiovascular de Canadá (Tabla 3)
4. Historial clínico de accidentes cerebrovasculares corticales de grandes vasos, incluidos los accidentes cerebrovasculares isquémicos y hemorrágicos (es decir, el ataque isquémico transitorio no es excluyente)
5. Presión arterial  $\geq 145/95$  mm Hg en el cribado (Visita 1) o aleatorización (Visita 2)
6. Inicio o alteración de la dosis de agentes hipolipemiantes dentro de las 4 semanas previas a la selección (Visita 1)
7. Antecedentes (en los últimos 20 años) de convulsiones, traumatismos craneales, bulimia, anorexia nerviosa u otras afecciones que predispongan al sujeto a convulsiones.
8. Peso inestable (es decir, aumento o pérdida de peso  $>3\%$ ) dentro de los 3 meses previos a la evaluación (Visita 1)
9. Uso de medicamentos recetados o de venta libre destinados a la pérdida de peso, o participación en un programa de pérdida de peso dentro de un mes antes de la evaluación (Visita 1)
10. Intervención quirúrgica o de dispositivo planificada para la obesidad (p. ej., Banda gástrica)
11. Actual o antecedentes de insuficiencia renal grave, definida por una tasa de filtración glomerular (TFG) estimada  $<30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>
12. Historial clínico de insuficiencia hepática o aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) documentadas actualmente  $>3$  veces el límite superior de la normalidad (ULN) en la detección (visita 1)
13. Glucosa en ayunas  $\geq 126$  mg/dL o triglicéridos en ayunas  $\geq 400$  mg/dL en el cribado (Visita 1)
14. Infección actual conocida con VIH o hepatitis (se requiere documentación de virus no detectable para sujetos con una infección previa de hepatitis B o C)
15. Uso crónico o cribado positivo de opioides en el cribado (Visita 1)
16. Abuso o dependencia de drogas o alcohol dentro de los 6 meses previos a la detección (Visita 1) o detección positiva de drogas en orina
17. Uso regular de productos de tabaco (un promedio de al menos 1 producto por día) incluyendo tabaco inhalado (como cigarrillos, cigarrillos, pipas, etc.), tabaco de mascar o tabaco, o productos de reemplazo de nicotina en los 6 meses previos a la detección. (Visita 1)
18. Historia de manía o diagnóstico actual de psicosis activa.
19. En riesgo de intentos de suicidio basados en el juicio del investigador
20. Enfermedad depresiva aguda, incluido un nuevo inicio de depresión o exacerbación aguda de los síntomas (no se excluyen los sujetos estables en tratamiento crónico para la depresión)
21. Uso actual de otros productos que contienen bupropion o naltrexona o antecedentes de hipersensibilidad o intolerancia a la naltrexona o bupropion
22. Uso actual de agentes anticonvulsivos, agonistas de dopamina, teofilina o corticosteroides orales o uso de inhibidores de la monoaminoxidasa dentro de los 14 días previos a la detección (Visita 1)
23. Uso de cualquier medicamento, dispositivo o procedimiento en investigación dentro de los 30 días previos a la detección (Visita 1)
24. Embarazada o intentando quedar embarazada, actualmente en periodo de lactancia o en edad fértil (incluidas las mujeres perimenopáusicas que han tenido un período menstrual dentro de un año) y no dispuesta a practicar el control de la natalidad utilizando un método de doble barrera (los criterios se aplican solo a las mujeres)
25. Cualquier electrocardiograma, laboratorio, hematología, examen físico, historial médico o análisis de orina clínicamente significativo que, en opinión del investigador, prohíba la participación en el estudio.
26. Incapacidad o falta de voluntad para realizar ejercicio regular de intensidad moderada, como caminar a paso ligero
27. Incapacidad para acceder a Internet de banda ancha o correo electrónico diariamente (no se acepta acceso analógico o de acceso telefónico)
28. Incapacidad para completar una prueba de uso de correo electrónico y acceso al programa CLI antes de la aleatorización (Visita 2)
29. Incapacidad para cumplir con todos los procedimientos y horarios de estudio requeridos, incapacidad para hablar y leer inglés, o falta de voluntad o incapacidad para dar un consentimiento informado por escrito
30. Empleado o miembro de la familia inmediata del Patrocinador o miembro del personal de investigación del sitio del estudio, o convivir con otro individuo aleatorizado en el estudio.

**ESTUDIO DE MEDICAMENTOS**

- La medicación del estudio (NB) se proporcionará en tabletas. Cada tableta contendrá 8 mg de naltrexona SR/90 mg de bupropion SR. El aumento de la dosis ocurrirá durante las primeras 4 semanas del Período de tratamiento controlado para los sujetos asignados al azar inicialmente a NB y durante las primeras 4 semanas del Período de tratamiento no controlado para los sujetos asignados al azar inicialmente al grupo de Atención habitual, como se muestra en la tabla a continuación.
- Vía de administración: oral. Las dosis se pueden tomar con o sin alimentos. Las tabletas deben tragarse enteras y no deben cortarse ni triturarse.

Calendario de dosis NB	1ª semana	2ª semana	3ª semana	4ª semana a fin de estudio
Mañana	1 tableta NB	1 tableta NB	2 tabletas NB	2 tabletas NB
Tarde	--	1 tableta NB	1 tableta NB	2 tabletas NB
<i>Dosis diaria total Naltrexona/Bupropión (mg)</i>	<i>8/90</i>	<i>16/180</i>	<i>24/270</i>	<i>32/360</i>

Sujetos en ambos grupos de tratamiento seguirán el mismo calendario de dosis NB pero en momentos diferentes del estudio. Los sujetos aleatorizados a NB iniciarán el tratamiento de NB en Semana 1: los sujetos aleatorizados a Cuidado Normal iniciarán el tratamiento NB en la Semana 26.

**PROCEDIMIENTOS DE ESTUDIO**

Ver Calendario de Procedimientos de Estudio (Apéndice 2)

**ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

**Análisis Definiciones de la población:**

- **Aleatorizado:** sujetos que se someten a aleatorización en el período de tratamiento controlado.
- **Intención de tratamiento (ITT):** sujetos asignados al azar a NB y CLI que han recibido al menos una dosis de medicación del estudio y sujetos asignados al azar a atención habitual que han recibido la instrucción del programa de intervención de estilo de vida de referencia.
- **ITT modificada (mITT):** los sujetos de la población de ITT que han completado la visita de estudio de la semana 2, tienen una medición de peso corporal basal y tienen al menos una medición de peso corporal post-línea de base. Los sujetos asignados al azar al grupo NB y CLI aún deben tomar medicación de estudio en la visita de estudio de la semana 2.
- **Semana 26 por protocolo (PP):** sujetos de la población ITT que han completado el estudio hasta la semana 26 de conformidad con el protocolo. Los sujetos asignados al azar al grupo NB y CLI deben haber aprobado la evaluación de la pérdida de peso y los cambios en la presión arterial para continuar con la terapia en la semana 16 y aún estar tomando medicamentos del estudio en la visita de estudio de la semana 26.
- **Semana 52 por protocolo (PP):** sujetos de la población de la semana 26 PP que han completado el estudio hasta la semana 52 (en la medicación del estudio en la semana 52) y de conformidad con el protocolo. Los sujetos que cambiaron de Atención habitual a NB y CLI deben haber aprobado la evaluación de la pérdida de peso y los cambios en la presión arterial para continuar con la terapia en la semana 42.
- **Semana 78 por protocolo (PP):** sujetos de la población PP de la semana 52 que han completado el estudio hasta la semana 78 (con medicación del estudio en la semana 78) y en cumplimiento con el protocolo.

Las principales poblaciones de análisis de eficacia y seguridad son las poblaciones de la Semana 26 PP e ITT, respectivamente.

**Punto final primario del estudio:**

- Cambio porcentual en el peso corporal desde el inicio (Día 1) hasta la Semana 26.

**Puntos finales secundarios del estudio**

- Porcentaje de sujetos que logran una pérdida de al menos 5%, 10% y 15% del peso corporal basal en la semana 26
- Cambio absoluto en el peso corporal desde el inicio hasta la semana 26
- Cambios en los factores de riesgo cardiovascular desde el inicio hasta la semana 26, que incluyen:
  - o Circunferencia de la cintura
  - o Triglicéridos en ayunas
  - o Colesterol LDL en ayunas
  - o Colesterol HDL en ayunas

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cambios en los signos vitales desde el inicio hasta la semana 26, que incluyen:               <ul style="list-style-type: none"> <li>o Presión arterial sistólica y diastólica</li> <li>o Frecuencia cardíaca</li> </ul> </li> <li>• Cambios en las medidas del metabolismo de la glucosa desde el inicio hasta la semana 26, que incluyen:               <ul style="list-style-type: none"> <li>o Glucosa en ayunas</li> <li>o Insulina en ayunas</li> <li>o HOMA-1R</li> </ul> </li> <li>• Cambios en las mediciones derivadas de los resultados informados por el paciente desde el inicio hasta la semana 26, que incluyen:               <ul style="list-style-type: none"> <li>o Comportamiento alimentario (BES)</li> <li>o Función sexual (Escala ASEX)</li> <li>o Calidad de vida relacionada con el peso (IWQOL-Lite)</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>Puntos finales adicionales del estudio</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cambios en el peso corporal, los factores de riesgo cardiovascular, los signos vitales, el metabolismo de la glucosa y los resultados informados por el paciente desde las visitas iniciales hasta las posteriores (antes y después de la semana 26, según corresponda)</li> <li>• Cambios en el peso corporal, los factores de riesgo cardiovascular, los signos vitales y el metabolismo de la glucosa desde el inicio del Período de tratamiento no controlado (semana 26) hasta las visitas posteriores a la semana 26 (en particular, las visitas de la semana 52 y la semana 78).</li> </ul>
<p><b>Tamaño de la muestra</b></p> <p>El tamaño de la muestra se calculó estimando el número de sujetos requeridos para tener <math>\geq 90\%</math> de potencia para detectar una diferencia significativa (<math>\alpha=0,05</math>) entre los grupos de tratamiento en la semana 26 para la semana 26 Población PP que utiliza una prueba t de dos muestras con los siguientes supuestos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tamaño del efecto entre 0,6 y 0,75, que está dentro del rango observado en el programa clínico NB Fase 3</li> <li>• Tasa general de interrupción de la participación total entre la aleatorización y la semana 26: 60% para NB y CLI (incluye la interrupción debido a la evaluación de la semana 16) y 30% para la atención habitual</li> <li>• Una aleatorización de 1,75:1 para tener en cuenta la tasa diferencial de interrupción supuesta de la participación total para los grupos de tratamiento en la semana 26</li> <li>• A dos caras <math>\alpha=0,05</math></li> </ul>
<p>Bajo estos presupuestos, se requiere entre 198 y 242 sujetos aleatorizados para detectar una diferencia significativa entre grupos para aproximadamente 80 a 120 sujetos (39 a 60 por grupo de tratamiento) que se espera que conformen la Población PP de Semana 26. Los presupuestos para tamaño de efecto y tasas de suspensión de participación plena se basan en datos del programa clínico de Fase 3 de NB y publicaciones científicas que se refieren al cuidado normal de la obesidad (ver, Wadden et al., "A two-year randomized trial of obesity treatment in primary care practice," N Engl J. Med. 2011, 365(21): 1969-1979; Tsai, et al., "A primary care intervention for weight loss: results of a randomized controlled pilot study," Obesity, 2010, 18(8): 1614-1618).</p>

Apéndice 2: Calendario de procedimientos de estudio para el Ejemplo 2

[0078]

ES 2 802 048 T3

	Cribado	Periodo de tratamiento controlado							
		Visita 1 (Cribado) <sup>1</sup>	Visita 2 (Día 1) (Línea de base) <sup>1</sup>	Visita 3 (Sem 2)	Visita 4 (Sem 6)	Visita 5 (Sem 10)	Visita 6 (Sem 16) 1	Visita 7 (Sem 20)	Visita 8 (Sem 26) 1
5	Consentimiento informado	X							
10	Criterio de elegibilidad	X	X						
	Demografía	X							
	Historial médico	X	X						
	Altura	X							
15	Examen físico de electrocardiograma	X							
	Química, hematología, análisis de orina, análisis de drogas (orina)	X							
	Aleatorización		X						
20	Peso, signos vitales (BP, HR)	X	X	X	X	X	X	X	X
	Circunferencia de la cintura		X				X		X
	Revisión de medicación concomitante	X	X	X	X	X	X	X	X
25	Prueba de embarazo (orina) 2	X	X	X	X	X	X	X	X
	Lípidos, Glucosa, Insulina 3	X (glucosa, solo IG)	X				X		X
30	Medidas de resultado informadas por el paciente (BES, ASEX, IWQOL-Lite)		X				X		X
	Consulta para SAE			X	X	X	X	X	X
35	Intervención mínima de estilo de vida (solo atención habitual)		X			X			
	Evaluación para continuar el tratamiento (solo NB)						X		
40	Revisar la participación en la CLI (solo NB)		X <sup>4</sup>	X	X	X	X	X	X <sup>5</sup>
	Estudio de la dispersión de medicación (solo NB)		X <sup>6</sup>		X	X	X	X	X <sup>7</sup>
45	Estudio del cumplimiento de la medicación (solo NB)			X	X	X	X	X	X
50	La ventana de visita entre la Visita 1 (Revisión) y la Visita 2 (Día 1; Línea de base) es de hasta 2 semanas. Las ventanas de visita son=3 días ar Visita 3 y 4;=1 semana en las visitas 5, 6, 7 y 8 en relación con la visita 2.								
55	<sup>1</sup> Los sujetos deben llegar colmatados en ayunas (sin alimentos ni bebidas, excepto agua) durante la noche durante al menos 8 horas antes de este mit Los sujetos deben recibir una llamada de un miembro de el personal del sitio del estudio 1 a 3 días antes de estas visitas (excepto la Visita 1) recordando que ayunar durante al menos 8 horas antes de la visita.								
	<sup>2</sup> Mujeres en edad fértil (incluidas las mujeres perimenopáusicas que han tenido un período menstrual dentro de un año) solamente.								
	<sup>3</sup> La glucosa y los triglicéridos en la Visita 1 son para confirmar la elegibilidad de los sujetos. Las medidas en la visita 2 son para obtener valores de referencia.								
	<sup>4</sup> Los sujetos deben registrarse para el programa CLI y recibir instrucciones en esta visita.								
60	<sup>5</sup> Los sujetos asignados al azar a Atención habitual que se cambian a NB y CLI deben registrarse en el programa CLI y recibir instrucciones en esta visita.								
	<sup>6</sup> Dispensar solo en esta visita.								
	<sup>7</sup> Los sujetos asignados al azar a atención habitual que cambian a NB y CLI deben recibir medicamentos de estudio en esta visita								

ES 2 802 048 T3

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50

	Período de tratamiento no controlado							Fin de la visita de participación completa
	Visita 9 (sem 32)	Visita 10 (sem 36)	Visita 11 (sem 42) 1	Visita 12 (sem 46)	Visita 13 (sem 52) 1	Visita 14 (sem 65)	Visita (sem 78) 1	
Peso, signos vitales (BP, HR)	X	X	X	X	X	X	X	X
Circunferencia de la cintura			X		X		X	X
Revisión de medicación concomitante					X		X	X
Prueba de embarazo (orina) 2	X	X	X	X	X	X	X	X
Lípidos, Glucosa, Insulina			x		X		X	
Medidas de resultado informadas por el paciente (BES, ASEX, IWQOL-Lite)								X <sup>3</sup>
Consulta para SAE	X	X	X	X	X	X	X	X
Evaluación para continuar el tratamiento (atención habitual → solo NB)			X					
Revisar la participación de CLI	X	X	X	X	X	X	X	X <sup>4</sup>
Estudiar el retorno dispersivo de la medicación	X	X	X	X	X	X	X <sup>5</sup>	X <sup>6</sup>
Estudiar el cumplimiento de la medicación	X	X	X	X	X	X	X	X
<p>Las ventanas de visita son=3 días en la visita 9; 6 1 semana en las visitas 10, 11, 12 y 13 en relación con la visita 2:=2 semanas en la visita 14 y 15 en relación con la visita 1.</p> <p><sup>1</sup> Los sujetos deben llegar en ayunas (sin comida ni bebida, excepto agua) durante la noche durante al menos 8 horas antes de esta visita. Los sujetos deben recibir una llamada de un miembro del personal del sitio del estudio 1 a 3 días antes de estas visitas para recordarles que deben ayunar durante al menos 8 horas antes de la visita.</p> <p><sup>2</sup> Mujeres en edad fértil (incluidas las mujeres perimenopáusicas que han tenido un período menstrual dentro de un año) solamente.</p> <p><sup>3</sup> Debe completarse si el Fin de la visita de participación completa ocurre durante el Período de tratamiento controlado.</p> <p><sup>4</sup> NB solo en esta visita.</p> <p><sup>5</sup> Volver solo en esta visita.</p>								

**Tabla 3: Esquema de clasificación de la Canadian Cardiovascular Society para angina de pecho**

Grado	Descripción
Grado I	La actividad física ordinaria no causa angina, como caminar y subir escaleras. Angina con esfuerzo extenuante o rápido o prolongado en el trabajo o recreación.
Grado II	Ligera limitación de la actividad ordinaria. Caminar o subir escaleras rápidamente, caminar cuesta arriba, caminar o subir escaleras después de las comidas, o en frío, en viento, o bajo estrés emocional, o solo durante las pocas horas después del despertar. Caminar más de dos cuadras en el nivel y subir más de un tramo de escaleras ordinarias a un ritmo normal y en condiciones normales.
Grado III	Limitación marcada de la actividad física ordinaria. Caminar una o dos cuadras en el nivel y subir un tramo de escaleras en condiciones normales y a un ritmo normal.
Grado IV	Incapacidad para realizar cualquier actividad física sin molestias, el síndrome de angina puede estar presente en reposo.
Campeau, 1976. Disponible en el sitio web de la Canadian Cardiovascular Society en <a href="http://www.ccs.ca">www.ccs.ca</a>	

**Tabla 4: Asociación del corazón de Nueva York: las etapas de la insuficiencia cardíaca**

Clase	Síntomas del paciente
Clase I (leve)	Sin limitación de actividad física. La actividad física ordinaria no causa fatiga excesiva, palpitaciones o disnea (falta de aliento).
Clase II (leve)	Ligera limitación de la actividad física. Cómodo en reposo, pero la actividad física ordinaria resulta en fatiga, palpitaciones o disnea.
Clase III (moderada)	Limitación marcada de la actividad física. Cómodo en reposo, pero una actividad inferior a la normal causa fatiga, palpitaciones o disnea.
Clase IV (severa)	Incapaz de realizar cualquier actividad física sin molestias. Síntomas de insuficiencia cardíaca en reposo. Si se realiza alguna actividad física, aumenta la incomodidad.
Disponible en el sitio web de la Heart Failure Society of America en <a href="http://www.abouthf.org">www.abouthf.org</a>	

**REIVINDICACIONES**

5 **1.** Una composición que comprende naltrexona de liberación sostenida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y bupropión de liberación sostenida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para usar en el tratamiento de un sujeto para sobrepeso u obesidad, en donde dicho sujeto tiene un mayor riesgo de un resultado cardiovascular adverso, en donde dicho sujeto con sobrepeso u obeso tiene un mayor riesgo de un resultado cardiovascular adverso si dicho sujeto:

10 a.) Es diagnosticado con enfermedad cardiovascular con al menos un factor de riesgo seleccionado de el grupo que consiste en:

15 antecedentes de infarto de miocardio documentado >3 meses antes de identificar al sujeto;  
 antecedentes de revascularización coronaria que incluye cirugía de revascularización coronaria, colocación de stent, angioplastia coronaria transluminal percutánea o aterectomía con láser;  
 20 antecedentes de revascularización carotídea o periférica, incluyendo endarterectomía carotídea, aterectomía por enfermedad aterosclerótica de extremidades inferiores, reparación de aneurisma de aorta abdominal, derivación femoral o poplítea;  
 angina con cambios isquémicos, cambios en el ECG en una prueba de ejercicio graduada o estudio de imagen cardíaca positivo; índice tobillo-brazo <0,9 evaluado por palpación simple dentro de los 2 años previos a la identificación del sujeto; y ≥50% de estenosis de una arteria coronaria, carótida o de las extremidades inferiores dentro de los 2 años anteriores a la identificación del sujeto; y/o

25 b.) se diagnostica que tiene diabetes mellitus tipo 2 con al menos 2 factores de riesgo seleccionados del grupo que consiste en:

30 hipertensión controlada con o sin farmacoterapia a <145/95 mm Hg;  
 dislipidemia que requiere farmacoterapia;  
 colesterol bajo HDL documentado, <50 mg/dL en mujeres o <40 mg/dL en hombres, dentro de los 12 meses previos a la identificación del sujeto; y  
 fumador de tabaco actual.

**2.** La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el sujeto no tiene una o más características seleccionadas del grupo que consiste en:

35 infarto de miocardio dentro de los 3 meses anteriores a la identificación del sujeto; angina de pecho de grado III o IV según el esquema de clasificación de la Canadian Cardiovascular Society; una historia clínica de enfermedad cerebrovascular que incluye accidente cerebrovascular; una historia de taquiarritmias aparte de taquicardia sinusal; presión arterial ≥145/95 mm Hg, independientemente del tratamiento con agentes antihipertensivos; peso inestable dentro de los 3 meses previos a la identificación del sujeto; cirugía bariátrica planificada, cirugía cardíaca o angioplastia coronaria; insuficiencia renal grave definida por una TFG estimada <30 ml/min; historia clínica de insuficiencia hepática o ALT o AST documentada mayor de 3 veces el límite superior de lo normal; infección conocida con VIH o hepatitis; uso crónico o cribado positivo de opioides; abuso o dependencia reciente de drogas o alcohol, con la excepción de la dependencia a la nicotina, dentro de los 6 meses previos a la identificación del sujeto; antecedentes de convulsiones, incluidas convulsiones febriles, traumatismos craneales u otras afecciones que predisponen al sujeto a convulsiones; antecedentes de manía o diagnóstico actual de psicosis activa, bulimia activa o anorexia nerviosa, pero sin trastorno por atracón; riesgo de intentos de suicidio; enfermedad depresiva aguda que incluye un nuevo inicio de depresión o exacerbación aguda de los síntomas, pero no sujetos estables en tratamiento crónico para la depresión; cualquier afección con una expectativa de vida inferior a 4 años, incluida la insuficiencia cardíaca congestiva NYHA Clase 3 o 4; antecedentes de malignidad en los últimos 5 años, sin incluir cáncer de piel no melanoma o cáncer cervical curado quirúrgicamente; uso actual de otros productos que contienen bupropión o naltrexona; antecedentes de hipersensibilidad o intolerancia a la naltrexona o al bupropion; uso de inhibidores de la monoaminoxidasa dentro de los 14 días previos a la identificación del sujeto; uso de cualquier medicamento, dispositivo o procedimiento en investigación dentro de los 30 días anteriores a la identificación del sujeto; una mujer embarazada o en periodo de lactancia, o que actualmente está tratando de quedar embarazada, o en edad fértil, incluidas las mujeres perimenopáusicas que han tenido un período menstrual dentro de un año y no están dispuestas a practicar el control de la natalidad; e incapacidad para acceder constantemente a Internet de banda ancha.

**3.** La composición para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en donde el tratamiento es durante al menos 26 semanas.

60 **4.** La composición para usar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, utilizada además junto con un programa de control de peso basado en la web, un programa de control de peso basado en teléfono o una combinación de los mismos.

65 **5.** La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el programa de control de peso tiene un período de al menos 26 semanas.

6. La composición para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde 32 mg por día de naltrexona de liberación sostenida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y 360 mg por día de bupropión de liberación sostenida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, es administrado a dicho sujeto.
- 5 7. La composición para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la composición en una tableta que contiene 8 mg de naltrexona de liberación sostenida y 90 mg de liberar bupropion.
8. La composición para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde dicho tratamiento con naltrexona y bupropión no aumenta el riesgo de dicho sujeto de un resultado cardiovascular adverso.
- 10 9. La composición para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde dicho tratamiento con naltrexona y bupropión disminuye el riesgo de dicho sujeto de un resultado cardiovascular adverso.
- 15 10. La composición para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde dicho resultado cardiovascular adverso es muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal o accidente cerebrovascular no fatal.
11. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde dicho resultado cardiovascular adverso es la muerte cardiovascular.
- 20 12. La composición para usar según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde el sujeto alcanza un porcentaje de pérdida de peso de al menos 5%.