

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Selincro® 18 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Filmtablette enthält 18,06 mg Nalmefen (als Hydrochlorid-Dihydrat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Eine Filmtablette enthält 60,68 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette)

Weiß, ovale, bikonvexe, 6,0 × 8,75 mm Filmtablette mit der Prägung „S“ auf einer Seite

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Selincro® wird zur Reduktion des Alkoholkonsums bei erwachsenen Patienten mit Alkoholabhängigkeit angewendet, deren Alkoholkonsum sich auf einem hohen Risikoniveau befindet (DRL: drinking risk level) [siehe Abschnitt 5.1], bei denen keine körperlichen Entzugssymptome vorliegen und für die keine sofortige Entgiftung erforderlich ist.

Selincro® sollte nur in Verbindung mit kontinuierlicher psychosozialer Unterstützung, die auf Therapieadhärenz und eine Reduktion des Alkoholkonsums zielt, verschrieben werden.

Die Behandlung mit Selincro® sollte nur bei Patienten eingeleitet werden, deren Alkoholkonsum sich 2 Wochen nach einer initialen Untersuchung weiterhin auf einem hohen Risikoniveau befindet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Bei einem ersten Besuch sollten der klinischen Status des Patienten, die Alkoholabhängigkeit und die Höhe des Alkoholkonsums (basierend auf den Angaben des Patienten) festgestellt werden. Anschließend sollte der Patient/die Patientin gebeten werden, seinen oder ihren Alkoholkonsum für etwa zwei Wochen zu dokumentieren.

Beim nächsten Besuch kann die Therapie mit Selincro® in Verbindung mit psychosozialer Intervention, die auf Therapieadhärenz und eine Reduktion des Alkoholkonsums zielt, bei Patienten eingeleitet werden, deren Alkoholkonsum sich während dieser zwei Wochen weiterhin auf einem hohen Risikoniveau befand (DRL, siehe Abschnitt 5.1).

In den pivotalen Studien wurde die stärkste Verbesserung während der ersten 4 Wochen der Behandlung festgestellt. Das Ansprechen des Patienten auf die Behandlung und die Notwendigkeit der Fortsetzung der Arzneimitteltherapie sollte regelmäßig (z. B. monatlich) erhoben werden (siehe Abschnitt 5.1). Der Arzt sollte weiterhin die Fortschritte des Patienten bezüglich der Reduktion des Alkoholkonsums, allgemeiner Funktionsfähigkeit, Therapieadhärenz und möglicher Nebenwirkungen einschätzen. Für die Anwendung von Selincro® liegen klinische Daten unter randomisierten, kontrollierten Bedingungen für einen Zeitraum von 6 bis 12 Monaten vor. Wird Selincro® länger als 1 Jahr verordnet, ist Vorsicht geboten.

Selincro® soll nach Bedarf eingenommen werden: An jedem Tag, an dem der Patient das Risiko verspürt Alkohol zu trinken, sollte möglichst 1–2 Stunden vor dem voraussichtlichen Zeitpunkt des Alkoholkonsums eine Tablette eingenommen werden. Wenn der Patient bereits begonnen hat, Alkohol zu trinken, ohne Selincro® eingenommen zu haben, sollte sobald wie möglich eine Tablette eingenommen werden.

Die maximale Dosis von Selincro® ist eine Tablette pro Tag. Selincro® kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Für diese Patientengruppe wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Für Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Leberfunktionsstörung

Für Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Selincro® bei Kindern und Jugendlichen im Alter von bis zu 18 Jahren ist nicht untersucht worden. Es liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 5.1).

Art der Anwendung

Selincro® ist zur oralen Anwendung bestimmt.

Die Filmtablette sollte als Ganzes geschluckt werden.

Die Filmtablette darf nicht geteilt oder zerdrückt werden, da Nalmefen bei direktem Kontakt mit der Haut zur Sensibilisierung der Haut führen kann (siehe Abschnitt 5.3).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Patienten, die Opioid-Agonisten (wie Opioid-Analgetika, Opioide für eine Substitutionstherapie mit Opioid-Agonisten (z. B. Methadon) oder Partialagonisten (z. B. Buprenorphin)) einnehmen (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit bestehender oder kurz zurückliegender Opioidabhängigkeit.

Patienten mit akuten Opioid-Entzugssymptomen.

Patienten, bei denen eine kürzliche Anwendung von Opioiden vermutet wird.

Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klassifizierung).

Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR < 30 ml/min pro 1,73 m²).

Patienten mit in jüngster Vergangenheit aufgetretenen akuten Alkoholentzugssymptomen (einschließlich Halluzinationen, Krampfanfällen und Delirium tremens).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Selincro® ist nicht für Patienten bestimmt, deren Therapieziel eine sofortige Abstinenz ist. Die Reduktion des Alkoholkonsums ist ein intermediäres Ziel auf dem Weg zur Abstinenz.

Opioid-Verabreichung

In einer Notfallsituation, in der einem Patienten, der Selincro® einnimmt, ein Opioid verabreicht werden muss, ist die zum Erreichen der gewünschten Wirkung erforderliche Opioiddosis eventuell höher als üblich. Der Patient soll engmaschig auf Symptome einer Atemdepression infolge der Opioid-Verabreichung und auf andere Nebenwirkungen überwacht werden.

Falls in einem Notfall Opioide benötigt werden, muss die Dosis stets individuell eingestellt werden. Falls ungewöhnlich hohe Dosen benötigt werden, ist eine engmaschige Beobachtung erforderlich.

Selincro® muss 1 Woche vor der voraussichtlichen Anwendung von Opioiden vorübergehend abgesetzt werden, z. B. wenn Opioid-Analgetika bei einer geplanten Operation eingesetzt werden könnten.

Der verschreibende Arzt sollte die Patienten darauf aufmerksam machen, dass es wichtig ist, ihre behandelnden Ärzte über die letzte Einnahme von Selincro® zu informieren, wenn die Anwendung von Opioiden erforderlich wird.

Vorsicht ist geboten bei der Anwendung opioidhaltiger Arzneimittel (z. B. Hustenmittel, Opioid-Analgetika (siehe Abschnitt 4.5)).

Komorbidität

Psychiatrische Erkrankungen

Über psychiatrische Nebenwirkungen wurde in klinischen Studien berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Wenn Patienten psychiatrische Symptome entwickeln, die nicht mit dem Beginn der Behandlung mit Selincro® in Verbindung stehen und/oder nicht vorübergehend sind, sollte der verschreibende Arzt alternative Ursachen für die Symptome in Erwägung ziehen und den Bedarf für eine Weiterbehandlung mit Selincro® überprüfen.

Selincro® wurde bei Patienten mit instabilen psychiatrischen Erkrankungen nicht untersucht. Vorsicht ist geboten, wenn Selincro® Patienten mit einer aktuellen psychiatrischen Begleiterkrankung wie Major Depression verordnet wird.

Selincro® 18 mg Filmtabletten



Krampfanfälle

Bei Patienten mit Krampfanfällen in der Krankengeschichte, einschließlich Anfällen aufgrund von Alkoholentzug, gibt es nur begrenzte Erfahrungen. Vorsicht ist geboten, wenn bei solchen Patienten eine Behandlung begonnen wird, die auf reduzierten Alkoholkonsum abzielt.

Nieren- oder Leberfunktionsstörungen

Selincro® wird extensiv über die Leber metabolisiert und vorwiegend über den Urin ausgeschieden. Daher sollten Vorsichtsmaßnahmen ergriffen werden, wenn Selincro® Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung oder leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung verordnet wird, zum Beispiel eine häufigere Überwachung.

Wird Selincro® Patienten mit erhöhter ALAT oder ASAT ($> 3 \times$ über der oberen Grenze des Normbereiches) verordnet, ist Vorsicht geboten, da diese Patienten aus dem klinischen Entwicklungsprogramm ausgeschlossen waren.

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Bei Patienten ab 65 Jahren mit Alkoholabhängigkeit liegen zur Anwendung von Selincro® begrenzte klinische Daten vor.

Vorsicht ist geboten, wenn Selincro® Patienten ab 65 Jahren verordnet wird (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Sonstige

Bei der gleichzeitigen Anwendung von Selincro® und einem starken UGT2B7-Inhibitor ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.5).

Lactose

Patienten mit der seltenen hereditären Galactoseintoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine *In-vivo*-Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen durchgeführt.

Auf Basis von *In-vitro*-Studien sind keine klinisch relevanten Wechselwirkungen zwischen Nalmefen oder seinen Metaboliten und gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln zu erwarten, die über die häufigsten CYP450- und UGT-Enzyme oder Membrantransporter metabolisiert werden. Bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die starke Inhibitoren des UGT2B7-Enzyms sind (z. B. Diclofenac, Fluconazol, Medroxyprogesteronacetat, Meclofenaminsäure), kann die Exposition mit Nalmefen signifikant ansteigen. Es ist unwahrscheinlich, dass dies bei gelegentlicher Anwendung ein Problem darstellt, wenn jedoch eine längerfristige gleichzeitige Behandlung mit einem starken UGT2B7-Inhibitor begonnen wird, kann ein Potenzial für einen Anstieg der Exposition mit Nalmefen nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.4). Umgekehrt kann die gleichzeitige Behandlung mit UGT-Induktoren (z. B. Dexamethason, Phenobarbital, Rifampicin, Omeprazol) potenziell zu subtherapeutischen Nalmefen-Konzentrationen im Plasma führen.

Falls Selincro® gleichzeitig mit Opioid-Agonisten eingenommen wird (z. B. mit bestimmten Arten von Husten- und Erkältungsmitteln, bestimmten Antidiarrhoika sowie Opioid-Analgetika), wird der Patient möglicherweise nicht von dem Opioid-Agonisten profitieren.

Es bestehen keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Nalmefen und Alkohol. Nach Verabreichung von Nalmefen scheint eine leichte Beeinträchtigung der kognitiven und psychomotorischen Leistungsfähigkeit aufzutreten. Die Wirkung von Nalmefen und Alkohol in Kombination war jedoch nicht größer als die Summe der Wirkungen beider Substanzen, wenn sie jeweils einzeln verabreicht wurden.

Die gleichzeitige Anwendung von Alkohol und Selincro® verhindert die berauschende Wirkung von Alkohol nicht.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine oder nur begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von Nalmefen bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von Selincro® während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen/toxikologischen Daten vom Tier zeigten, dass Nalmefen/Metabolite in die Milch übergehen (siehe Abschnitt 5.3). Es ist nicht bekannt, ob Nalmefen beim Menschen in die Muttermilch übergeht.

Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Selincro® verzichtet werden soll / die Behandlung mit Selincro® zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

In Fertilitätsstudien an Ratten wurden keine Effekte von Nalmefen auf Fertilität, Paarungsverhalten, Schwangerschaft oder Spermienparameter beobachtet.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen von Nalmefen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Selincro® kann Nebenwirkungen wie Übelkeit, Schwindel, Schlaflosigkeit und Kopfschmerzen hervorrufen. Die Mehrzahl dieser Reaktionen waren leicht oder mittelschwer ausgeprägt, mit dem Behandlungsbeginn verbunden und von kurzer Dauer.

Selincro® hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Mehr als 3.000 Patienten haben in klinischen Studien Nalmefen erhalten. Insgesamt scheint das Sicherheitsprofil über alle durchgeführten klinischen Studien einheitlich zu sein.

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen in Tabelle 1 wurden auf Basis von drei randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien mit Patienten mit Alkoholabhängigkeit (1.144 Patienten nach Einnahme von Selincro® nach Bedarf und 797 nach Einnahme von Placebo nach Bedarf) berechnet.

Die häufigsten unerwünschten Reaktionen waren Übelkeit, Schwindel, Schlaflosigkeit und Kopfschmerzen. Die Mehrzahl dieser Reaktionen war leicht oder mittelschwer ausgeprägt, mit dem Behandlungsbeginn verbunden und von kurzer Dauer.

In den klinischen Studien wurden Verwirrtheit und selten Halluzinationen und Dissoziation beobachtet. Die Mehrzahl dieser Reaktionen war leicht oder mittelschwer ausgeprägt, mit dem Behandlungsbeginn verbunden und von kurzer Dauer (wenige Stunden bis wenige Tage). Die Mehrzahl dieser unerwünschten Reaktionen klang im Verlauf der Behandlung ab und trat bei erneuter Verabreichung nicht mehr auf. Obwohl diese Ereignisse allgemein von kurzer Dauer waren, könnten sie auf eine alkoholische Psychose, ein Alkoholentzugssyndrom oder eine begleitende psychiatrische Erkrankung zurückzuführen sein.

Tabellarische Zusammenstellung der Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) oder nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle 1 auf Seite 3

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In einer Studie an Patienten mit der Diagnose pathologisches Spielen wurde Nalmefen in Dosen bis zu 90 mg/Tag über 16 Wochen untersucht. In einer Studie an Patienten mit interstitieller Zystitis erhielten 20 Patienten mehr als 2 Jahre lang 108 mg Nalmefen pro Tag. Es wurde über die Einnahme einer Einzeldosis von 450 mg Nalmefen ohne Veränderungen von Blutdruck, Herzfrequenz, Atemfrequenz oder Körpertemperatur berichtet.

Tabelle 1 Häufigkeiten der Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Verminderter Appetit
Psychiatrische Erkrankungen	Sehr häufig	Schlaflosigkeit
	Häufig	Schlafstörungen
		Verwirrtheit
		Ruhelosigkeit
		Verminderte Libido (einschließlich Libidoverlust)
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Halluzinationen (einschließlich akustischer, taktiler, visueller und somatischer Halluzinationen)
		Dissoziation
	Häufig	Schwindel
		Kopfschmerzen
		Somnolenz
		Tremor
Herzerkrankungen	Häufig	Aufmerksamkeitsstörungen
		Parästhesie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Hypoästhesie
		Tachykardie
		Palpitationen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Übelkeit
		Erbrechen
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Häufig	Trockener Mund
		Hyperhidrose
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Muskelspasmen
		Ermüdung
		Asthenie
		Unwohlsein
Untersuchungen	Häufig	Gefühl anomal
		Gewicht erniedrigt

Es wurde kein ungewöhnliches Muster von Nebenwirkungen unter diesen Bedingungen berichtet; die Erfahrungen sind jedoch begrenzt.

Die Behandlung einer Überdosierung sollte nach Beobachtung an der Symptomatik ausgerichtet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel für das Nervensystem, Mittel zur Behandlung der Alkoholabhängigkeit; ATC-Code: N07BB05

Wirkmechanismus

Nalmefen ist ein Opioidsystem-Modulator mit einem eigenen μ -, δ - und κ -Rezeptorprofil.

- *In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass Nalmefen ein selektiver Opioid-Rezeptorligand mit antagonistischer Aktivität am μ - und δ -Rezeptor und mit partieller agonistischer Aktivität am κ -Rezeptor ist.
- *In-vivo*-Studien haben gezeigt, dass Nalmefen den Alkoholkonsum verringert, möglicherweise durch Modulierung von kortiko-mesolimbischen Funktionen.

Daten aus den nicht-klinischen Studien, den klinischen Studien und der Literatur deuten

nicht auf irgendeine Form von Abhängigkeits- oder Missbrauchspotenzial bei Selincro® hin.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Selincro® hinsichtlich der Reduktion des Alkoholkonsums bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit (DSM-IV) wurde in zwei Wirksamkeitsstudien untersucht. Patienten mit Delirium tremens, Halluzinationen, Krampfanfällen, signifikanten psychiatrischen Begleiterkrankungen oder signifikanten Einschränkungen der Leberfunktion in der Vorgeschichte, sowie auch solche mit erheblichen körperlichen Entzugssymptomen bei Screening oder Randomisierung wurden ausgeschlossen. Die Mehrheit (80%) der eingeschlossenen Patienten hatte beim Screening einen Alkoholkonsum, der sich auf einem hohen oder sehr hohen Risikoniveau befand (Alkoholkonsum > 60 g/Tag für Männer und > 40 g/Tag für Frauen gemäß WHO drinking risk levels (DRLs) des Alkoholkonsums). 65% von diesen behielten einen Alkoholkonsum auf hohem oder sehr hohen Risikoniveau zwischen Screening und Randomisierung bei.

Beide Studien waren randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Parallelgruppenstudien; nach 6-monatiger Behandlung wurden Patienten, die Selincro® erhielten, in einer 1-monatigen Auslaufphase auf entweder Placebo oder Selincro® re-randomisiert.

Die Wirksamkeit von Selincro® wurde auch in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, 1-jährigen Parallelgruppenstudie untersucht. Insgesamt umfassten die Studien 1.941 Patienten, von denen 1.144 mit Selincro® 18 mg nach Bedarf behandelt wurden.

Beim ersten Besuch wurden der klinische Status, die soziale Situation und das Trinkmuster der Patienten erhoben (basierend auf den Angaben des Patienten). Bei Randomisierung, die 1 bis 2 Wochen später erfolgte, wurde das Risikoniveau des Alkoholkonsums erneut erhoben und die Behandlung mit Selincro® in Verbindung mit einer psychosozialen Intervention (BRENDA) eingeleitet, die auf Therapieadhärenz und Reduktion des Alkoholkonsums zielte. Selincro® sollte nach Bedarf eingenommen werden; dies führte dazu, dass Patienten Selincro® im Durchschnitt ungefähr an der Hälfte der Tage einnahmen.

Die Wirksamkeit von Selincro® wurde anhand von zwei primären Endpunkten gemessen: die Änderung der monatlichen Anzahl von Tagen mit hohem Alkoholkonsum (heavy drinking days – HDDs) zwischen Studienbeginn und Monat 6 und die Änderung der täglich konsumierten Alkoholmenge (total alcohol consumption – TAC) zwischen Studienbeginn und Monat 6. Ein HDD wurde definiert als ein Tag mit einem Konsum von ≥ 60 g reinem Alkohol bei Männern und ≥ 40 g bei Frauen.

Eine signifikante Reduktion der Zahl der HDDs und der TAC trat bei einigen Patienten aufgrund nicht-pharmakologischer Effekte zwischen dem ersten Besuch (Screening) und der Randomisierung auf.

In den Studien 1 (n= 579) und 2 (n= 655) reduzierten jeweils 18% bzw. 33% der Gesamtpopulation den Alkoholkonsum zwischen Screening und Randomisierung erheblich. Bei 35% der Patienten, die bei Studienbeginn einen Alkoholkonsum auf einem hohen oder sehr hohen Risikoniveau hatten, trat eine Besserung aufgrund nicht-pharmakologischer Effekte zwischen dem ersten Besuch (Screening) und der Randomisierung auf. Diese Patienten konsumierten bei Randomisierung eine so geringe Menge Alkohol, dass es wenig Möglichkeit für eine weitere Verbesserung (Floor-Effekt) gab. Daher wurden die Patienten, deren Alkoholkonsum sich bei Randomisierung weiterhin auf einem hohen oder sehr hohen Risikoniveau befand, post hoc als Zielpopulation definiert. In dieser post hoc Population war der Behandlungseffekt größer als der in der Gesamtpopulation.

Die klinische Wirksamkeit und die klinische Relevanz von Selincro® wurden bei Patienten, die bei Screening und Randomisierung einen Alkoholkonsum auf hohem oder sehr hohem Risikoniveau aufwiesen, analysiert. Zu Beginn der Studie hatten die Patienten im Durchschnitt 23 HDDs pro Monat (11% der Patienten hatten weniger als 14 HDDs pro Monat) und konsumierten 106 g/Tag. Die Mehrheit der Patienten hatte entsprechend der Alcohol Dependence Scale eine leichte (55% hatten einen Score von 0–13) oder eine mittlere Alkoholabhängigkeit (36% hatten einen Score von 14–21).

Selincro® 18 mg Filmtabletten



Post hoc Wirksamkeitsanalyse bei Patienten, deren Alkoholkonsum sich bei Randomisierung weiterhin auf einem hohen oder sehr hohen Risikoniveau befand

In Studie 1 war der Anteil der Patienten, die die Studie vorzeitig beendeten, in der Selincro®-Gruppe höher als in der Placebo-Gruppe (50% versus 32%). Die Anzahl der HDDs betrug 23 Tage/Monat bei Studienbeginn in der Selincro®-Gruppe (n= 171) und 23 Tage/Monat bei Studienbeginn in der Placebo-Gruppe (n= 167). Für die Patienten, die weiter an der Studie teilnahmen und für die Daten bzgl. der Wirksamkeit in Monat 6 vorlagen, betrug die Anzahl der HDDs 9 Tage/Monat in der Selincro®-Gruppe (n= 85) und 14 Tage/Monat in der Placebo-Gruppe (n= 114). Die TAC betrug 102 g/Tag bei Studienbeginn in der Selincro®-Gruppe (n= 171) und 99 g/Tag bei Studienbeginn in der Placebo-Gruppe (n= 167). Für die Patienten, die weiter an der Studie teilnahmen und für die Daten bzgl. der Wirksamkeit in Monat 6 vorlagen, betrug die TAC 40 g/Tag in der Selincro®-Gruppe (n= 85) und 57 g/Tag in der Placebo-Gruppe (n= 114).

In Studie 2 war der Anteil der Patienten, die die Studie vorzeitig beendeten, in der Selincro®-Gruppe höher als in der Placebo-Gruppe (30% versus 28%). Die Anzahl der HDDs betrug 23 Tage/Monat bei Studienbeginn in der Selincro®-Gruppe (n= 148) und 22 Tage/Monat bei Studienbeginn in der Placebo-Gruppe (n= 155). Für die Patienten, die weiter an der Studie teilnahmen und für die Daten bzgl. der Wirksamkeit in Monat 6 vorlagen, betrug die TAC 44 g/Tag in der Selincro®-Gruppe (n= 103) und 52 g/Tag in der Placebo-Gruppe (n= 111).

Responderanalysen der gepoolten Daten aus den beiden Studien werden in Tabelle 2 dargestellt.

Für Selincro® sind zum 1-monatigen Run-out begrenzte Daten verfügbar.

1-jährige Studie

An dieser Studie nahmen insgesamt 665 Patienten teil. 52% dieser Patienten hatten bei Studienbeginn einen Alkoholkonsum auf hohem oder sehr hohem Risikoniveau; von diesen hatten 52% (d. h., 27% der Gesamtpopulation) bei Randomisierung weiterhin einen Alkoholkonsum auf hohem oder sehr hohem Risikoniveau. In dieser post hoc Zielpopulation brachen mehr Patienten die Studie ab, die Nalmefen erhielten (45%), als Patienten, die Placebo erhielten (31%). Die Anzahl der HDDs betrug 19 Tage/Monat bei Studienbeginn in der Selincro®-Gruppe (n= 141) und 19 Tage/Monat bei Studienbeginn in der Placebo-Gruppe (n= 42). Für die Patienten, die weiter an der Studie teilnahmen und für die Daten bzgl.

Tabelle 2 Ergebnisse der Responderanalyse gepoolter Daten bei Patienten, die bei Screening und Randomisierung einen hohen oder sehr hohen DRL hatten

Response ^a	Placebo	Nalmefen	Odds Ratio (95% Konfidenzintervall)	p-Wert
TAC R70 ^b	19,9%	25,4%	1,44 (0,97; 2,13)	0,067
0–4 HDD ^c	16,8%	22,3%	1,54 (1,02; 2,35)	0,040

^a Die Analyse behandelt die Patienten, die die Studie vorzeitig beendeten, als Nicht-Responder

^b ≥ 70% Reduktion der TAC verglichen mit dem Ausgangswert in Monat 6 (28 Tage)

^c 0 bis 4 HDDs/Monat in Monat 6 (28 Tage)

der Wirksamkeit nach einem Jahr vorlagen, betrug die Anzahl der HDDs 5 Tage/Monat in der Selincro®-Gruppe (n= 78) und 10 Tage/Monat in der Placebo-Gruppe (n= 29). Die TAC betrug bei Studienbeginn in der Selincro®-Gruppe (n= 141) 100 g/Tag und in der Placebo-Gruppe (n= 42) bei Studienbeginn 101 g/Tag. Für die Patienten, die weiter an der Studie teilnahmen und für die Daten bzgl. der Wirksamkeit nach einem Jahr vorlagen, betrug die TAC 24 g/Tag in der Selincro®-Gruppe (n= 78) und 47 g/Tag in der Placebo-Gruppe (n= 29).

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Selincro® eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen für die Behandlung der Alkoholabhängigkeit gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nalmefen wird nach oraler Einmalgabe von 18,06 mg schnell resorbiert und erreicht eine maximale Plasmakonzentration (C_{max}) von 16,5 ng/ml nach ca. 1,5 Stunden und mit einer Exposition (AUC) von 131 ng·h/ml. Die absolute orale Bioverfügbarkeit von Nalmefen beträgt 41%. Die Aufnahme von fettreicher Nahrung erhöht die Gesamtexposition (AUC) um 30% und die maximale Konzentration (C_{max}) um 50%; die Zeit bis zur maximalen Konzentration (t_{max}) ist um 30 min verlängert (t_{max} beträgt 1,5 Stunden). Diese Veränderung ist wahrscheinlich nicht von klinischer Relevanz.

Verteilung

Die durchschnittliche Plasmaproteinbindung von Nalmefen beträgt ca. 30%. Das geschätzte Verteilungsvolumen (V_d/F) beträgt ca. 3.200 l.

Die in einer PET-Studie nach Einzelgabe und wiederholter Gabe von 18,06 mg Nalmefen erhaltenen Daten zur Rezeptor-Belegung zeigen eine Rezeptor-Belegung von 94% bis 100% innerhalb von 3 Stunden nach der Gabe; dies spricht dafür, dass Nalmefen die Blut-Hirn-Schranke schnell überwindet.

Biotransformation

Nach oraler Verabreichung unterliegt Nalmefen einem extensiven, schnellen Metabolismus zum Hauptmetaboliten Nalmefen-3-O-Glucuronid, wobei in erster Linie das UGT2B7-Enzym für die Umwandlung verantwortlich ist und das UGT1A3-Enzym und das UGT1A8-Enzym in geringerem Maß zur Umwandlung beitragen. Ein geringer Anteil von Nalmefen wird durch Sulfat-

ierung in Nalmefen-3-O-Sulfat und durch CYP3A4/5 in Nornalmefen umgewandelt. Nornalmefen wird weiter umgewandelt zu Nornalmefen-3-O-Glucuronid und Nornalmefen-3-O-Sulfat. Es wird nicht davon ausgegangen, dass die Metaboliten eine signifikante pharmakologische Wirkung an den Opioid-Rezeptoren beim Menschen ausüben, mit Ausnahme von Nalmefen-3-O-Sulfat, das eine mit Nalmefen vergleichbare Potenz besitzt. Nalmefen-3-O-Sulfat liegt jedoch in Konzentrationen von weniger als 10% der Konzentration von Nalmefen vor; daher kann ein Beitrag dieser Substanz zur pharmakologischen Wirkung von Nalmefen als sehr unwahrscheinlich angesehen werden.

Elimination

Die Metabolisierung über Glucuronid-Konjugation ist der wichtigste Mechanismus für die Ausscheidung von Nalmefen, wobei die renale Elimination der Haupteliminationsweg von Nalmefen und seinen Metaboliten ist. 54% der Gesamtdosis werden als Nalmefen-3-O-Glucuronid in den Urin ausgeschieden, während Nalmefen und seine anderen Metaboliten im Urin in Mengen von jeweils weniger als 3% vorliegen.

Die orale Clearance von Nalmefen (CL/F) wurde auf 169 l/h und die terminale Halbwertszeit auf 12,5 Stunden geschätzt.

Aufgrund der Daten zu Verteilung, Metabolismus und Ausscheidung scheint Nalmefen einen hohen hepatischen Extraktionsquotienten zu besitzen.

Linearität/Nicht-Linearität

Nalmefen besitzt ein dosisunabhängiges, lineares pharmakokinetisches Profil im Dosierungsintervall von 18,06 mg bis 72,24 mg, mit einem 4,4-fachen Anstieg der C_{max} und einer 4,3-fachen Zunahme der AUC_{0-tau} (beim oder nahe beim Steady-State). Nalmefen zeigt keine wesentlichen pharmakokinetischen Unterschiede zwischen den Geschlechtern, zwischen jungen und älteren Patienten oder zwischen ethnischen Gruppen.

Die Körpergröße scheint jedoch die Clearance von Nalmefen in geringem Maß zu beeinflussen (die Clearance nimmt mit steigender Körpergröße zu); es wird jedoch für unwahrscheinlich gehalten, dass dies klinisch relevant ist.

Nierenfunktionsstörung

Die Verabreichung einer oralen Einzeldosis Nalmefen 18,06 mg bei Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung, klassifiziert anhand der geschätzten glomerulären Filtrationsrate, führte zu einer größeren Nalmefen-Exposition als bei gesunden Probanden. Bei Patienten mit leichter, mittelschwerer oder

schwerer Nierenfunktionsstörung war die AUC für Nalmefen jeweils 1,1 mal, 1,4 mal bzw. 2,4 mal höher. Außerdem waren die C_{\max} und die Eliminationshalbwertszeit für Nalmefen bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung bis zu 1,6 mal höher. Klinisch relevante Veränderungen der t_{\max} wurden in keiner dieser Gruppen beobachtet. Für den inaktiven Hauptmetaboliten Nalmefen-3-O-Glucuronid waren die AUC und die C_{\max} bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung bis zu 5,1 bzw. 1,8 mal höher (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Leberfunktionsstörung

Die Verabreichung einer Einzeldosis Nalmefen 18,06 mg bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung erhöhte die Exposition im Vergleich zu der von gesunden Probanden. Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung stieg die Exposition um das 1,5-fache an und die orale Clearance nahm um ca. 35% ab. Bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung stieg die Exposition um das 2,9-fache bezüglich der AUC und das 1,7-fache bezüglich der C_{\max} an, während die orale Clearance um ca. 60% abnahm. Für keine der Gruppen konnten klinisch relevante Veränderungen der t_{\max} oder Eliminationshalbwertszeit festgestellt werden.

Pharmakokinetische Daten nach oraler Verabreichung von Nalmefen bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung sind nicht verfügbar (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Ältere Patienten

Es wurde keine spezifische Studie zur oralen Gabe an Patienten ab 65 Jahren durchgeführt. Eine Studie mit i. v. Anwendung deutete darauf hin, dass es keine relevanten Veränderungen der Pharmakokinetik bei älteren Patienten im Vergleich zu nicht-älteren Patienten gab (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es wurde gezeigt, dass Nalmefen im lokalen Lymphknoten-Assay bei Mäusen nach topischer Applikation ein Potenzial zur Hautsensibilisierung besitzt.

Tierversuche ergaben keine Hinweise auf direkte schädliche Wirkungen auf die Fertilität, die Schwangerschaft, die embryonale/fetale Entwicklung, die Geburt oder die postnatale Entwicklung.

In einer Toxizitätsstudie zur embryo-fötalen Entwicklung an Kaninchen wurden Auswirkungen auf die Föten im Sinne eines verminderten fötalen Gewichts sowie einer verzögerten Ossifikation, jedoch keine größeren Abnormalitäten beobachtet. Die AUC beim NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) für diese Effekte lag unterhalb der Exposition des Menschen bei der empfohlenen klinischen Dosierung.

In einer prä-postnatalen Toxizitätsstudie an Ratten wurden eine Zunahme totgeborener Tiere und eine Abnahme der postnatalen Lebensfähigkeit der Jungtiere beobachtet. Dieser Effekt wurde als indirekter Effekt im Zusammenhang mit maternaler Toxizität angesehen.

Studien an Ratten haben gezeigt, dass Nalmefen oder seine Metabolite in die Muttermilch übergehen.

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität oder zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern
Mikrokristalline Cellulose
Lactose
Crospovidon (Typ A)
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)
Filmüberzug
Hypromellose
Macrogol 400
Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchsichtige PVC/PVdC-Aluminium-Blisterpackungen in Umkartons
Packungen mit 7, 14, 28, 42, 49 und 98 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
DK-2500 Valby
Dänemark

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/12/815/001	7 Tabletten
EU/1/12/815/002	14 Tabletten
EU/1/12/815/003	28 Tabletten
EU/1/12/815/004	42 Tabletten
EU/1/12/815/005	98 Tabletten
EU/1/12/815/006	49 Tabletten
EU/1/12/815/007	14 Tabletten, Wallet
EU/1/12/815/008	28 Tabletten, Wallet

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
25. Februar 2013

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

12. PACKUNGSGRÖSSEN

14 Filmtabletten **N 2**

49 Filmtabletten **N 3**

Klinikpackung mit 28 Filmtabletten

13. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Lundbeck GmbH
Ericusspitze 2
20457 Hamburg
Telefon: + 49-40-23649-0
Fax: + 49-40-23649-255
e-mail: germany@lundbeck.com

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.