

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

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 x 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 Entzugserscheinungen 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 klinische 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).

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).

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.

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 Alkoholentzugsserscheinungen (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-Anwendung

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-Anwendung 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.

Das erhöhte Suizidrisiko bei Personen mit Alkohol- und Substanzmissbrauch -mit oder ohne begleitende Depression- wird durch die Einnahme von Nalmefen nicht verringert.

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 x 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 Spermien-Parameter beobachtet.

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

Nach der Einnahme von Nalmefen können Nebenwirkungen wie Aufmerksamkeitsstörungen, ein Gefühl des Unwohlseins, Übelkeit, Schwindel, Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit und Kopfschmerzen auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Die Mehrzahl dieser Reaktionen waren leicht oder mittelschwer ausgeprägt, mit dem Behandlungsbeginn verbunden und von kurzer Dauer.

Entsprechend kann Selincro einen geringen oder einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Die Patienten sollten insbesondere bei dem Beginn der Behandlung mit Selincro Vorsicht walten lassen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen in Tabelle 1 wurde auf Basis von drei randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien mit Patienten mit Alkoholabhängigkeit 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).

Tabelle 1 Häufigkeiten der Nebenwirkungen

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

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 über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem 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.

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 hohem 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).

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 Anzahl der HDDs 10 Tage/Monat in der Selincro-Gruppe (n=103) und 12 Tage/Monat in der Placebo-Gruppe (n=111). Die TAC betrug 113 g/Tag bei Studienbeginn in der Selincro-Gruppe (n=148) und 108 g/Tag 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.

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)

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. 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 Sulfatierung 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

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

Walletpackungen: Durchsichtige PVC/PVdC-Aluminium-Blisterpackungen in Wallet-Kartonhülle
Packungen mit 7 und 14 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

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 10. November 2017

10. STAND DER INFORMATION

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

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE
VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES
ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

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

Elaiapharm
2881, Route des Crêtes
Z.I. Les Bouillides
Sophia Antipolis
06560 Valbonne
Frankreich

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Ein aktualisierter RMP wird jährlich bis zur Verlängerung der Zulassung vorgelegt.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON FÜR BLISTERPACKUNGEN UND WALLETKARTE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Selincro 18 mg Filmtabletten
Nalmefen

2. WIRKSTOFF(E)

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

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. **Packungsbeilage beachten.**

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

7 Filmtabletten
14 Filmtabletten
28 Filmtabletten
42 Filmtabletten
49 Filmtabletten
98 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. 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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Selincro

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN

BLISTERPACKUNGEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Selincro 18 mg Tablette
Nalmefen

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

H. Lundbeck A/S

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

ZWISCHENPACKUNG – WALLETKARTE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Selincro 18 mg Filmtabletten
Nalmefen

2. WIRKSTOFF(E)

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

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

14 Filmtabletten
28 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Nehmen Sie pro Tag eine Tablette ein, an jedem Tag, an dem Sie das Risiko verspüren, Alkohol zu trinken

An jedem Tag, an dem Sie eine Tablette einnehmen, kreuzen Sie das grüne Kästchen an

An jedem Tag, an dem Sie Alkohol trinken, tragen Sie die Anzahl der Standardgetränke in das graue Kästchen ein

Besprechen Sie die Ergebnisse regelmäßig mit Ihrem Arzt, z.B. monatlich

Kalender zur Beobachtung Ihrer Behandlung und Ihres Alkoholkonsums

MO
DI
MI
DO
FR
SA
SO

Woche

1
2
3
4

5
6
7
8

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/12/815/007 14 Tabletten, Wallet
EU/1/12/815/008 28 Tabletten, Wallet

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Selincro

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC:
SN:
NN:

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Selincro 18 mg Filmtabletten Nalmefen

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Selincro und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Selincro beachten?
3. Wie ist Selincro einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Selincro aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Selincro und wofür wird es angewendet?

Selincro enthält den Wirkstoff Nalmefen.

Selincro wird zur Verringerung des Alkoholkonsums bei erwachsenen Patienten mit Alkoholabhängigkeit angewendet, die 2 Wochen nach dem ersten Besuch bei ihrem Arzt weiterhin einen hohen Alkoholkonsum haben.

Eine Alkoholabhängigkeit ist gegeben, wenn bei einer Person eine physische oder psychische Abhängigkeit vom Alkoholkonsum besteht.

Ein hoher Alkoholkonsum wird definiert als Konsum von mehr als 60 g reinem Alkohol pro Tag für Männer und mehr als 40 g reinem Alkohol pro Tag für Frauen. Als Beispiel: Eine Flasche Wein (750 ml; 12 % vol. Alkohol) enthält ca. 70 g Alkohol und eine Flasche Bier (330 ml; 5 % vol. Alkohol) enthält ca. 13 g Alkohol.

Ihr Arzt hat Ihnen Selincro verschrieben, weil Sie Ihren Alkoholkonsum nicht selbständig reduzieren konnten. Ihr Arzt wird Sie beratend dabei unterstützen, Ihre Behandlung aufrecht zu erhalten und dadurch Ihren Alkoholkonsum zu verringern.

Selincro wirkt, indem es Vorgänge im Gehirn beeinflusst, die für Ihr Verlangen, weiter zu trinken, verantwortlich sind.

Ein hoher Alkoholkonsum ist mit einem erhöhten Risiko für gesundheitliche und soziale Probleme verbunden. Selincro kann Ihnen dabei helfen, die Menge an Alkohol, die Sie trinken, zu verringern und Ihren Alkoholkonsum auf diesem niedrigeren Niveau zu halten.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Selincro beachten?

Selincro darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Nalmefen oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie Arzneimittel einnehmen, die Opioide enthalten, z. B. Methadon oder Buprenorphin oder Schmerzmittel (wie Morphin, Oxycodon oder andere Opioide).
- wenn Sie von Opioiden abhängig sind oder in letzter Zeit waren. Es ist möglich, dass bei Ihnen akute Opioid-Entzugssymptome (wie Übelkeit, Erbrechen, Zitterigkeit, Schwitzen und Angst) auftreten.
- wenn Sie Opioid-Entzugssymptome bemerken oder zu bemerken glauben.
- wenn Ihre Leber- oder Nierenfunktion schlecht ist.
- wenn bei Ihnen mehrere Alkohol-Entzugssymptome auftreten oder in letzter Zeit aufgetreten sind (wie z. B. Dinge sehen, hören oder fühlen, die nicht vorhanden sind, Krampfanfälle oder Zittern).

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Selincro einnehmen. Informieren Sie Ihren Arzt über andere Erkrankungen, die Sie möglicherweise haben, wie Depression, Krampfanfälle, Leber- oder Nierenerkrankungen.

Wenn Sie und Ihr Arzt entschieden haben, dass Ihr sofortiges Ziel Abstinenz (gar keinen Alkohol zu trinken) ist, sollten Sie Selincro nicht einnehmen, da Selincro angewendet wird, um den Alkoholkonsum zu reduzieren.

Wenn Sie eine medizinische Notfallbehandlung benötigen, informieren Sie Ihren Arzt darüber, dass Sie Selincro einnehmen. Die Einnahme von Selincro kann die Wahl der Notfallbehandlung durch Ihren Arzt beeinflussen.

Falls bei Ihnen eine Operation durchgeführt werden soll, sprechen Sie mindestens 1 Woche vor dem Eingriff mit Ihrem Arzt. Möglicherweise müssen Sie Selincro vorübergehend absetzen.

Wenn Sie das Gefühl haben, neben sich zu stehen, Dinge sehen oder hören, die nicht da sind und dies mehr als einige Tage lang anhält, beenden Sie die Einnahme von Selincro und sprechen Sie mit Ihrem Arzt.

Das erhöhte Suizidrisiko bei Personen mit Alkohol- und Substanzmissbrauch -mit oder ohne begleitende Depression- wird durch die Einnahme von Nalmefen nicht verringert.

Wenn Sie 65 Jahre oder älter sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Selincro einnehmen.

Kinder und Jugendliche

Selincro sollte nicht bei Kindern oder Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden, da Selincro in dieser Altersgruppe nicht untersucht wurde.

Einnahme von Selincro zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen. Vorsicht ist geboten, wenn Arzneimittel wie Diclofenac (entzündungshemmendes Arzneimittel, z. B. zur Behandlung von Muskelschmerzen), Fluconazol (Antibiotikum zur Behandlung von Erkrankungen, die durch einige Arten von Pilzen hervorgerufen werden), Omeprazol (Arzneimittel zur Reduktion der

Magensäureproduktion) oder Rifampicin (Antibiotikum zur Behandlung von Erkrankungen, die durch einige Arten von Bakterien ausgelöst werden) zusammen mit Selincro eingenommen werden.

Wenn Sie Arzneimittel einnehmen, die Opioide enthalten, werden die Wirkungen dieser Arzneimittel vermindert sein oder die Arzneimittel wirken eventuell überhaupt nicht, wenn Sie diese zusammen mit Selincro einnehmen. Zu diesen Arzneimitteln gehören bestimmte Arten von Husten- und Erkältungsmitteln, bestimmte Mittel zur Behandlung von Durchfall und starke Schmerzmittel.

Einnahme von Selincro zusammen mit Nahrungsmitteln und Alkohol

Selincro verhindert die berauschende Wirkung von Alkohol nicht.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Es ist nicht bekannt, ob Selincro während der Schwangerschaft und Stillzeit unbedenklich ist.

Selincro wird nicht empfohlen, wenn Sie schwanger sind.

Wenn Sie stillen, sollten Sie und Ihr Arzt darüber entscheiden, ob Sie das Stillen beenden oder die Therapie mit Selincro absetzen, wobei der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen der Therapie für Sie gegeneinander abzuwägen sind.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Zu Beginn der Behandlung mit Selincro können Nebenwirkungen wie Aufmerksamkeitsstörungen, ein Gefühl des Unwohlseins, Übelkeit, Schwindel, Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit und Kopfschmerzen auftreten. Die meisten dieser Reaktionen waren leicht oder mittelschwer, traten zu Beginn der Behandlung auf und dauerten zwischen einigen Stunden und einigen Tagen. Diese Nebenwirkungen können Ihre Fähigkeit beeinflussen, ein Fahrzeug zu führen oder etwas zu tun, was Ihre Aufmerksamkeit erfordert, einschließlich dem Bedienen von Maschinen.

Selincro enthält Lactose

Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

3. Wie ist Selincro einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Welche Menge ist einzunehmen?

- Die empfohlene Dosis beträgt eine Tablette an Tagen, an denen Sie denken, dass ein Risiko besteht, dass Sie Alkohol trinken werden.
- Die Höchstdosis ist eine Tablette pro Tag.

Art und Zeitpunkt der Einnahme

- Selincro ist zum Einnehmen bestimmt.
- Sie sollten die Tablette 1-2 Stunden bevor Sie beginnen Alkohol zu trinken einnehmen.

- Schlucken Sie die Tablette im Ganzen; zerdrücken oder zerteilen Sie diese nicht, da Selincro bei direktem Hautkontakt zu Hautirritationen führen kann.
- Sie können Selincro mit oder ohne Nahrung einnehmen.
- Sie können davon ausgehen, dass Sie innerhalb des ersten Monats, nachdem Sie mit der Selincro-Behandlung begonnen haben, in der Lage sein werden, Ihren Alkoholkonsum zu verringern.
- Ihr Arzt wird regelmäßig, z. B. in monatlichem Abstand, mit Ihnen sprechen, nachdem Sie die Behandlung mit Selincro begonnen haben. Die tatsächliche Häufigkeit wird von Ihrem Fortschritt abhängen. Über die weitere Behandlung entscheiden Sie gemeinsam mit Ihrem Arzt.

Wenn Sie eine größere Menge von Selincro eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie glauben, dass Sie zu viele Selincro Tabletten eingenommen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

Wenn Sie die Einnahme von Selincro vergessen haben

Wenn Sie begonnen haben, Alkohol zu trinken, ohne Selincro eingenommen zu haben, nehmen Sie sobald wie möglich eine Tablette ein.

Wenn Sie die Einnahme von Selincro abbrechen

Nach Beendigung der Behandlung mit Selincro sind Sie eventuell einige Tage lang weniger empfindlich gegenüber den Wirkungen von Arzneimitteln, die Opioide enthalten.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

In einzelnen Fällen wurde von Nebenwirkungen berichtet, wie Dinge zu sehen, zu hören oder zu fühlen, die nicht vorhanden sind, oder neben sich zu stehen. Die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen kann auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden.

Die unter Selincro berichteten Nebenwirkungen waren hauptsächlich leicht oder mittelschwer, traten zu Beginn der Behandlung auf und dauerten wenige Stunden bis wenige Tage.

Wenn Sie die Behandlung mit Selincro fortsetzen oder nach einer Unterbrechung die Behandlung erneut aufnehmen, werden bei Ihnen wahrscheinlich keine Nebenwirkungen auftreten.

In einigen Fällen kann es schwierig für Sie sein, zwischen Nebenwirkungen und den Symptomen zu unterscheiden, die auftreten können, wenn Sie Ihren Alkoholkonsum reduzieren.

Bei Selincro wurden folgende Nebenwirkungen beobachtet:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Übelkeit
- Schwindel
- Schlaflosigkeit
- Kopfschmerzen

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Appetitverlust
- Schlafstörungen, Verwirrtheit, Ruhelosigkeit, verminderter Sexualtrieb

- Verschlafenheit, Körperzuckungen, Aufmerksamkeitsstörungen, seltsame Gefühle auf der Haut wie Kribbeln, vermindertes Berührungsempfinden
- Herzrasen, das Gefühl eines schnellen, starken oder unregelmäßigen Herzschlags
- Erbrechen, trockener Mund, Durchfall
- übermäßiges Schwitzen
- Muskelkrämpfe
- Erschöpfungsgefühl, Schwäche, Unwohlsein oder Unbehaglichkeit, seltsames Gefühl
- Gewichtsverlust

Andere Nebenwirkungen (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

- Dinge sehen, hören oder fühlen, die nicht vorhanden sind
- das Gefühl, neben sich zu stehen
- Muskelschmerzen

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über **das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem** anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Selincro aufzubewahren?

- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Blisterpackung und dem Umkarton angegebenen Verfalldatum („EXP“ oder „Verwendbar bis“) nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.
- Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie Folgendes bemerken: Mängel an den Tabletten, wie z. B. abgebröckelte oder zerbrochene Tabletten.
- Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Selincro enthält

- Eine Filmtablette enthält 18,06 Milligramm Nalmefen (als Hydrochlorid-Dihydrat)
- Die sonstigen Bestandteile sind:
Tablettenkern: mikrokristalline Cellulose, Lactose, Crospovidon (Typ A), Magnesiumstearat (Ph. Eur.).
Der Filmüberzug der Tablette enthält: Hypromellose, Macrogol 400, Titandioxid (E 171).

Wie Selincro aussieht und Inhalt der Packung

Selincro ist eine weiße, ovale, bikonvexe Filmtablette mit einer Größe von 6,0 x 8,75 mm. Die Tablette trägt die Prägung „S“ auf einer Seite.

Selincro ist in Packungen mit 7, 14, 28, 42, 49 oder 98 Tabletten in Blisterpackungen und in Packungen mit 14 oder 28 Tabletten in Walletpackungen erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

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

Elaiapharm
2881, Route des Crêtes
Z.I. Les Bouillides
Sophia Antipolis
06560 Valbonne
Frankreich

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

Lundbeck S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 535 7979

Lietuva

H. Lundbeck A/S
Tel: + 45 36301311

България

Lundbeck Export A/S Representative Office
Тел.: +359 2 962 4696

Luxembourg/Luxemburg

Lundbeck S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 535 7979

Česká republika

Lundbeck Česká republika s.r.o.
Tel: +420 225 275 600

Magyarország

Lundbeck Hungária Kft.
Tel.: +36 1 436 9980

Danmark

Lundbeck Pharma A/S
Tel: + 45 4371 4270

Malta

Charles de Giorgio Ltd
Tel: +356 25600500

Deutschland

Lundbeck GmbH
Tel: +49 40 23649 0

Nederland

Lundbeck B.V.
Tel: +31 20 697 1901

Eesti

Lundbeck Eesti AS
Tel: + 372 605 9350

Norge

H. Lundbeck AS
Tlf: + 47 91 300 800

Ελλάδα

Lundbeck Hellas S.A.
Τηλ: + 30 210 610 5036

Österreich

Lundbeck Austria GmbH
Tel: +43 1 266 91 08

España

Lundbeck España S.A.
Tel: +34 93 494 9620

Polska

Lundbeck Poland Sp. z o. o.
Tel.: + 48 22 626 93 00

France

Lundbeck SAS
Tél: + 33 1 79 41 29 00

Hrvatska

Lundbeck Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 644 8264

Ireland

Lundbeck (Ireland) Ltd
Tel: +353 1 468 9800

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Lundbeck Italia S.p.A.
Tel: +39 02 677 4171

Κύπρος

Lundbeck Hellas A.E
Τηλ.: + 357 22490305

Latvija

H. Lundbeck A/S
Tel: + 45 36301311

Portugal

Lundbeck Portugal Lda
Tel: +351 21 00 45 900

România

Lundbeck Export A/S Reprezentanta din
România
Tel: +40 21319 88 26

Slovenija

Lundbeck Pharma d.o.o.
Tel.: +386 2 229 4500

Slovenská republika

Lundbeck Slovensko s.r.o.
Tel: +421 2 5341 42 18

Suomi/Finland

Oy H. Lundbeck Ab
Puh/Tel: + 358 2 276 5000

Sverige

H. Lundbeck AB
Tel: +46 40 699 82 00

United Kingdom

Lundbeck Limited
Tel: +44 1908 649 966

Weitere Informationsquellen

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

ANHANG IV

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND GRÜNDE FÜR DIE ÄNDERUNG DER BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG(EN) FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Der CHMP ist unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Nalmefen zu den folgenden wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gelangt:

Insgesamt wurden in nach dem Inverkehrbringen gefundenen Quellen kumulativ 35 Fälle von Myalgie einschließlich 10 schwerwiegender und 25 nicht schwerwiegender Fällen berichtet. Das Absetzen von Nalmefen führte in 20 dieser Fälle zu einer Verbesserung der Symptome. Die Kausalität wurde in 1 Fall aufgrund einer positiven Reexposition als wahrscheinlich und aufgrund des zeitlichen Zusammenhangs in 16 Fällen als möglich beurteilt. In 6 Fällen wurde die Kausalität als unwahrscheinlich beurteilt und 12 Fälle konnten aufgrund unzureichender Informationen nicht beurteilt werden. In der Phase-III-Studie von Otsuka war die Myalgie-Inzidenz in den Nalmefen-Gruppen im Vergleich zu der Placebo-Gruppe erhöht (20 mg Nalmefen: 1,6 %; 10 mg Nalmefen: 1,1 %; Placebo: 0,4 %). Insgesamt wurde Myalgie als eine unerwünschte Arzneimittelwirkung angesehen, die einen möglichen kausalen Zusammenhang hat und wurde der Häufigkeitskategorie „unbekannt“ zugeordnet.

Zehn Fälle von Suizid/Selbstschädigung wurden im PSUR-Berichtszeitraum in nach dem Inverkehrbringen gefundenen Quellen berichtet. Die Mehrheit dieser Fälle berichtete entweder starke Verzerrungsfaktoren, einschließlich einer Anamnese mit Depression, Angststörung, Psychose und Drogenmissbrauch, oder ihnen fehlten wichtige Informationen für eine adäquate Kausalitätsbeurteilung. Angesichts der Schwere von Suizidalität wurde ein Warnhinweis zum Risiko für Suizidgedanken bei Personen mit Alkohol- und Substanzmissbrauch als vorteilhaft für die verschreibenden Ärzte erachtet.

Daher ist das PRAC nach Prüfung der im PSUR dargelegten Daten der Ansicht, dass Änderungen in der Produktinformation Nalmefen-enthaltender Arzneimittel gerechtfertigt sind.

Der CHMP stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Der CHMP ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Nalmefen der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Nalmefen enthält/enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformation, unverändert ist.

Der CHMP empfiehlt, die Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen zu ändern.