

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Selincro 18 mg filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 18,06 mg nalmefeen (nalmefene) (als hydrochloridedihydraat).

### Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 60,68 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Wit, ovaal, biconvex van vorm, 6,0 x 8,75 mm filmomhulde tablet met de letter "S" gegraveerd op één zijde.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Selincro is geïndiceerd voor de reductie van alcoholconsumptie bij volwassen patiënten met alcoholafhankelijkheid en een hoog risiconiveau van drankgebruik (*Drinking Risk Level* (DRL)) [zie rubriek 5.1], zonder lichamelijke onthoudingssymptomen en die geen onmiddellijke detoxificatie vereisen.

Selincro dient alleen te worden voorgeschreven in combinatie met continue psychosociale ondersteuning, gericht op therapietrouw en het reduceren van alcoholconsumptie.

Selincro moet alleen worden gestart bij patiënten die twee weken na de initiële evaluatie een hoog DRL blijven houden.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

Bij een eerste bezoek moeten de klinische status van de patiënt, de alcoholafhankelijkheid en het niveau van alcoholconsumptie (op basis van rapportage door de patiënt) worden geëvalueerd. Daarna moet de patiënt worden gevraagd om zijn of haar alcoholconsumptie gedurende ongeveer twee weken bij te houden.

Bij het volgende bezoek kan Selincro worden gestart bij patiënten die een hoog DRL (zie rubriek 5.1) behielden gedurende deze twee weken, in combinatie met psychosociale interventie gericht op therapietrouw en het reduceren van alcoholconsumptie.

Selincro moet indien nodig ingenomen worden. Op elke dag dat de patiënt een risico op het drinken van alcohol voorziet, dient één tablet ingenomen te worden, bij voorkeur 1 tot 2 uur voordat men denkt te gaan drinken. Als de patiënt al alcohol gedronken heeft zonder Selincro in te nemen, moet de patiënt zo snel mogelijk één tablet innemen.

De maximale dosering van Selincro is één tablet per dag. Selincro kan met of zonder voedsel ingenomen worden (zie rubriek 5.2).

Tijdens de belangrijkste studies werd de grootste verbetering gezien binnen de eerste 4 weken. De respons van de patiënt op de behandeling en de noodzaak de farmacotherapie voort te zetten, dient op regelmatige basis (bijvoorbeeld maandelijks) te worden geëvalueerd (zie rubriek 5.1). De arts dient de vooruitgang van de patiënt in het reduceren van alcoholconsumptie, algemeen functioneren, therapietrouw en alle mogelijke bijwerkingen te blijven beoordelen. Voor het gebruik van Selincro onder gerandomiseerde en gecontroleerde condities zijn klinische data beschikbaar over een periode van 6 tot 12 maanden. Voorzichtigheid is geboden als Selincro langer dan 1 jaar wordt voorgeschreven. Speciale patiëntengroepen

#### *Oudere patiënten (≥65 jaar)*

Er wordt geen aanpassing van de dosering aanbevolen voor deze patiëntengroep (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

#### *Nierinsufficiëntie*

Er wordt geen aanpassing van de dosering aanbevolen voor patiënten met een milde of matige nierinsufficiëntie (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

#### *Leverinsufficiëntie*

Er wordt geen aanpassing van de dosering aanbevolen voor patiënten met een milde of matige leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

#### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van Selincro bij kinderen en adolescenten <18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar (zie rubriek 5.1).

#### Wijze van toediening

Selincro is voor oraal gebruik.

De filmomhulde tablet moet in zijn geheel ingeslikt worden.

De filmomhulde tablet mag niet gedeeld of verbrijzeld worden omdat nalmeleen sensibilisatie van de huid kan veroorzaken wanneer het in direct contact komt met de huid (zie rubriek 5.3).

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

Patiënten die opioïde agonisten gebruiken (zoals opioïde analgetica, opioïden voor substitutietherapie met opioïde agonisten (zoals methadon) of partiële agonisten (zoals buprenorfine)) (zie rubriek 4.4).

Patiënten met een huidige of recente opioïde-verslaving.

Patiënten met acute ontwenningssverschijnselen na het staken van opioïden.

Patiënten bij wie recent opioïdgebruik wordt vermoed.

Patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh classificatie).

Patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (eGFR < 30 ml/min per 1,73 m<sup>2</sup>).

Patiënten met een recente geschiedenis van een acuut alcoholonthoudingssyndroom (waaronder hallucinaties, convulsies en delirium tremens).

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Selincro is niet bestemd voor patiënten die onmiddellijke alcoholonthouding als behandeldoel hebben.

Reductie van alcoholconsumptie is een tussentijds doel op de weg naar alcoholonthouding.

## Toediening van opioïden

Wanneer in een noodsituatie het toedienen van opioïden noodzakelijk is bij een patiënt die Selincro gebruikt, is het mogelijk dat de hoeveelheid toe te dienen opioïden om het gewenste effect te bereiken groter is dan gewoonlijk. De patiënt moet zorgvuldig gemonitord worden op symptomen van ademhalingsdepressie, veroorzaakt door de toediening van opioïden, en andere bijwerkingen.

Als het nodig is om opioïden toe te dienen in een noodsituatie, moet de dosis altijd individueel bepaald worden. Wanneer ongewoon hoge doses nodig zijn, moet de patiënt zorgvuldig gemonitord worden.

Het gebruik van Selincro moet 1 week voor het voorziene gebruik van opioïden tijdelijk stopgezet worden. Bijvoorbeeld bij mogelijk gebruik van opioïde analgetica tijdens electieve chirurgie. De voorschrijvende arts dient patiënten te waarschuwen dat het belangrijk is om, in het geval dat het gebruik van opioïden noodzakelijk wordt, de behandelende arts te informeren over recente Selincro inname.

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van geneesmiddelen die opioïden bevatten (bijvoorbeeld hoestmiddelen, opioïde analgetica (zie rubriek 4.5)).

## Comorbiditeit

### *Psychiatrische aandoeningen*

Tijdens klinische studies werden psychiatrische effecten gerapporteerd (zie rubriek 4.8). Als patiënten psychiatrische symptomen ontwikkelen die niet geassocieerd worden met het opstarten van een behandeling met Selincro en/of die niet van voorbijgaande aard zijn, moet de voorschrijvende arts alternatieve oorzaken van de symptomen overwegen en de noodzaak voor het voortzetten van de Selincro-behandeling evalueren. Selincro is niet onderzocht bij patiënten met een instabiele psychiatrische ziekte. Voorzichtigheid is geboden wanneer Selincro voorgeschreven wordt bij patiënten met huidige psychiatrische comorbiditeit, zoals een depressieve stoornis.

Het verhoogde suïciderisico bij alcohol- of druggebruikers, met of zonder gelijktijdige depressie, wordt niet verminderd door de inname van nalmefeen.

### *Convulsieve aandoeningen*

Er is beperkte ervaring bij patiënten met een voorgeschiedenis van convulsieve aandoeningen, inclusief convulsies gerelateerd aan alcoholonthouding. Voorzichtigheid is geboden wanneer wordt gestart met een behandeling gericht op reductie van alcoholconsumptie bij deze patiënten.

### *Nier- en leverinsufficiëntie*

Selincro wordt in grote mate gemetaboliseerd door de lever en wordt voornamelijk uitgescheiden via de urine. Voorzichtigheid is daarom geboden bij het voorschrijven van Selincro aan patiënten met milde of matige lever- of milde of matige nierinsufficiëntie, bijvoorbeeld door deze patiënten vaker te monitoren.

Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van Selincro aan patiënten met een verhoogde concentratie ALAT of ASAT ( $>3x$  ULN), aangezien deze patiënten waren uitgesloten tijdens het klinisch ontwikkelingsprogramma.

## Oudere patiënten ( $\geq 65$ jaar)

Er zijn slechts beperkte klinische gegevens beschikbaar over het gebruik van Selincro bij patiënten  $\geq 65$  jaar met alcoholverslaving.

Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van Selincro aan patiënten  $\geq 65$  jaar (zie rubriek 4.2 en 5.2).

## Overige

Voorzichtigheid is geboden als Selincro wordt toegediend in combinatie met een krachtige UGT2B7-remmer (zie rubriek 4.5).

## Lactose

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen zoals galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er zijn geen *in vivo*-geneesmiddeleninteractiestudies uitgevoerd.

Gebaseerd op *in vitro*-studies, worden er geen klinisch relevante interacties verwacht tussen nalmefeen, of haar metabolieten, en gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door de meest voorkomende CYP450- en UGT-enzymen of membraantransporteiwitten. Co-administratie met geneesmiddelen die sterke inhibitoren zijn van het UGT2B7-enzym (bijvoorbeeld diclofenac, fluconazol, medroxyprogesteronacetaat, meclofenaminezuur) kan de blootstelling aan nalmefeen significant verhogen. Bij incidenteel gebruik is het onwaarschijnlijk dat dit tot een probleem zou leiden, maar als een langdurige gelijktijdige behandeling met een sterke UGT2B7-inhibitor gestart wordt, kan de mogelijkheid van een verhoogde blootstelling aan nalmefeen niet uitgesloten worden (zie rubriek 4.4). Omgekeerd kan co-administratie met een UGT-inducerend middel (bijvoorbeeld dexamethason, fenobarbital, rifampicine, omeprazol) mogelijk leiden tot subtherapeutische nalmefeenplasmaconcentraties.

Als Selincro gelijktijdig ingenomen wordt met opioïd-agonisten (bijvoorbeeld bepaalde geneesmiddelen tegen hoest of verkoudheid, bepaalde anti-diarrhoica, en opioïde analgetica), is het mogelijk dat de patiënt geen baat heeft bij de opioïdagonist.

Er is geen klinisch relevante farmacokinetische geneesmiddeleninteractie tussen nalmefeen en alcohol. Er lijkt een lichte aantasting van het cognitieve en psychomotorische functioneren te zijn na toediening van nalmefeen. Het effect van nalmefeen in combinatie met alcohol was echter niet groter dan de som van de effecten van elke ingenomen substantie afzonderlijk.

Gelijktijdige inname van alcohol en Selincro voorkomt de bedwelmende effecten van alcohol niet.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Zwangerschap

Er zijn geen of beperkte gegevens beschikbaar (minder dan 300 zwangerschapsuitkomsten) over het gebruik van nalmefeen bij zwangere vrouwen.

Uit onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Selincro wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap.

#### Borstvoeding

Uit beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens bij dieren blijkt dat nalmefeen/metabolieten in melk worden uitgescheiden (zie rubriek 5.3). Het is onbekend of nalmefeen wordt uitgescheiden in de moedermelk.

Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Er moet worden besloten om ofwel de borstvoeding te staken ofwel om de behandeling met Selincro te staken/niet in te stellen, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen

### Vruchtbaarheid

In fertiliteitstudies bij ratten werden geen effecten waargenomen van nalmeleen op de vruchtbaarheid, het paren, de zwangerschap of spermaparameters.

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Bijwerkingen zoals aandachtsstoornis, abnormaal gevoel, nausea, duizeligheid, somnolentie, insomnie en hoofdpijn kunnen voorkomen na de toediening van nalmeleen (zie rubriek 4.8). De meeste van deze reacties waren mild of matig, gerelateerd aan het starten van de behandeling, en van korte duur.

Derhalve kan Selincro geringe tot matige invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen en patiënten moeten vooral behoedzaam zijn aan het begin van een Selincro-behandeling.

#### **4.8 Bijwerkingen**

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De frequenties van de bijwerkingen in Tabel 1 zijn berekend op basis van drie gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studies bij patiënten met alcoholafhankelijkheid.

De meest voorkomende bijwerkingen waren nausea, duizeligheid, insomnie en hoofdpijn. De meeste van deze reacties waren mild of matig, gerelateerd aan het starten van de behandeling, en van korte duur.

Een verwarde toestand en, in zeldzame gevallen, hallucinaties en dissociatie werden gerapporteerd tijdens de klinische studies. De meeste van deze reacties waren mild of matig, gerelateerd aan het starten van de behandeling, en van korte duur (een paar uur tot een paar dagen). De meeste van deze bijwerkingen verdwenen als de behandeling werd voortgezet en kwamen niet terug bij herhaalde toediening. Hoewel deze voorvallen over het algemeen van korte duur waren, konden het verschijnselen zijn van een alcoholische psychose, een alcoholonthoudingssyndroom, of een comorbide psychiatrische aandoening.

##### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De frequentie is als volgt bepaald: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ) of niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1 Frequenties van de bijwerkingen

<i>Systeem/orgaanklasse</i>	<i>Frequentie</i>	<i>Bijwerking</i>
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Verminderde eetlust
Psychische stoornissen	Zeer vaak	Insomnia
		Vaak
	Verwarde toestand	
	Rusteloosheid	
	Niet bekend	Verminderd libido (inclusief libidoverlies)
		Hallucinatie (inclusief auditieve hallucinatie, gevoelshallucinatie, visuele hallucinatie en somatische hallucinatie)
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Duizeligheid
		Hoofdpijn
	Vaak	Somnolentie
		Tremor
		Aandachtsstoornis
		Paresthesie
		Hypo-esthesie
Hartaandoeningen	Vaak	Tachycardie
		Hartkloppingen
Maagdarmsstelselaandoeningen	Zeer vaak	Nausea
	Vaak	Braken
		Droge mond
		Diarree
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Hyperhidrose
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen	Vaak	Spierspasmen
	Niet bekend	Myalgie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Vermoeidheid
		Asthenie
		Malaise
		Abnormaal gevoel
Onderzoeken	Vaak	Gewicht verlaagd

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

#### 4.9 Overdosering

In een studie met patiënten gediagnosticeerd met pathologisch gokken, zijn doses tot 90 mg nalmefeen per dag onderzocht gedurende 16 weken. In een studie bij patiënten met interstitiële cystitis ontvingen 20 patiënten 108 mg nalmefeen per dag gedurende meer dan 2 jaar. Een enkelvoudige inname van 450 mg nalmefeen is gerapporteerd zonder veranderingen in bloeddruk, hartfrequentie, ademhalingsfrequentie of lichaamstemperatuur.

Geen ongewoon patroon van bijwerkingen is waargenomen in deze situaties, maar de ervaring is beperkt.

Bij overdosering dient de patiënt geobserveerd en symptomatisch behandeld te worden.

### 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

#### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Andere middelen die op het zenuwstelsel ingrijpen, middelen voor de behandeling van alcoholafhankelijkheid; ATC-code: N07BB05.

##### Werkingsmechanisme

Nalmefeen is een modulator van het opioïdsysteem met een duidelijk  $\mu$ -,  $\delta$ -, en  $\kappa$ -receptorprofiel.

- *In vitro*-studies hebben aangetoond dat nalmefeen een selectieve opioïdreceptorligand is met antagonistactiviteit op de  $\mu$ - en  $\delta$ -receptoren en gedeeltelijke agonistactiviteit op de  $\kappa$ -receptor.
- *In vivo*-studies hebben aangetoond dat nalmefeen alcoholconsumptie vermindert, mogelijk door het moduleren van de cortico-mesolimbische functies.

Gegevens van de preklinische studies, de klinische studies en uit de literatuur wijzen niet op enige vorm van afhankelijkheid of potentieel misbruik van Selincro.

##### Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van Selincro bij het reduceren van alcoholconsumptie bij patiënten die afhankelijk zijn van alcohol (DSM-IV) is geëvalueerd in twee werkzaamheidsstudies. Patiënten met een voorgeschiedenis van delirium tremens, hallucinaties, convulsies, significante psychiatrische comorbiditeit of significante afwijkingen van de leverfunctie en patiënten met significante fysieke ontweningsverschijnselen bij de screening of randomisatie werden uitgesloten. De meerderheid (80%) van de geïnccludeerde patiënten had een hoog of zeer hoog DRL (alcoholconsumptie >60 g/dag bij mannen en >40 g/dag bij vrouwen, volgens de WHO DRL's van alcoholconsumptie) bij screening, van deze patiënten behield 65% een hoog of zeer hoog DRL tussen de screening en de randomisatie.

Beide studies waren gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studies met parallelle groepen. Na 6 maanden behandelen werden de patiënten die Selincro kregen in een uitlooperperiode van één maand opnieuw gerandomiseerd tot placebo of Selincro. De werkzaamheid van Selincro is ook geëvalueerd in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie met parallelle groepen die 1 jaar duurde. In totaal namen 1.941 patiënten deel aan de studies; 1.144 van hen werden behandeld met 18 mg Selincro indien nodig.

Tijdens het eerste bezoek werden de klinische status, de sociale situatie en het alcoholconsumptiepatroon van de patiënt geëvalueerd (op basis van rapportage door de patiënt). Bij het randomisatiebezoek, dat 1 tot 2 weken later plaatsvond, werd het DRL opnieuw geëvalueerd en werd de behandeling met Selincro geïnitieerd in combinatie met een psychosociale interventie (BRENDA) gericht op therapietrouw en het



reduceren van alcoholconsumptie. Selincro werd indien-nodig voorgeschreven, met als resultaat dat patiënten gemiddeld op ongeveer de helft van de dagen Selincro innamen.

De werkzaamheid van Selincro werd gemeten aan de hand van twee co-primaire eindpunten: de verandering in het maandelijks aantal dagen dat er zwaar werd gedronken (*Heavy Drinking Days = HDD*) vanaf aanvang tot maand 6 van de studie en de verandering in de totale dagelijkse alcoholconsumptie (*Total Alcohol Consumption = TAC*) vanaf aanvang tot maand 6 van de studie. Een HDD werd gedefinieerd als een dag met een consumptie van  $\geq 60$  g pure alcohol bij mannen en  $\geq 40$  g bij vrouwen.

Een significante vermindering in het aantal HDD's en de TAC vond plaats bij sommige patiënten in de periode tussen het initiële bezoek (screening) en de randomisatie als gevolg van niet-farmacologische effecten.

In Studies 1 (n=579) en 2 (n=655) verminderde respectievelijk 18% en 33% van de totale populatie de alcoholconsumptie aanzienlijk in de periode tussen de screening en de randomisatie. Van de patiënten met een hoog of zeer hoog DRL bij aanvang ervoer 35% een verbetering als gevolg van niet-farmacologische effecten in de periode tussen het eerste bezoek (screening) en randomisatie. Bij de randomisatie gebruikten deze patiënten een zo kleine hoeveelheid alcohol dat er weinig ruimte was voor verdere verbetering (bodemeffect). Daarom werden patiënten die bij randomisatie een hoog of zeer hoog DRL hadden behouden, *post hoc* gedefinieerd als de doelgroep. In deze *post hoc*-populatie was het effect van de behandeling groter dan in de totale populatie.

De klinische werkzaamheid en de klinische relevantie van Selincro zijn geanalyseerd bij patiënten met een hoog of zeer hoog DRL bij de screening en de randomisatie. Bij aanvang hadden de patiënten gemiddeld 23 HDD's per maand (11% van de patiënten had minder dan 14 HDD's per maand) en consumeerden ze 106 g alcohol/dag. Het merendeel van de patiënten had volgens de *Alcohol Dependence Scale* een milde (55% met een score van 0-13) of matige (36% met een score van 14-21) alcoholafhankelijkheid.

#### *Post hoc-analyse van de werkzaamheid bij patiënten die een hoog of zeer hoog DRL hadden behouden op het moment van randomisatie*

In Studie 1 was het deel van de patiënten dat zich terugtrok hoger in de Selincro-groep dan in de placebogroep (50% versus 32%, respectievelijk). Het aantal HDD's was bij aanvang 23 dagen/maand in de Selincro-groep (n=171) en 23 dagen/maand in de placebogroep (n=167). Voor de patiënten die in de studie bleven en waarvan op maand 6 werkzaamheidsgegevens beschikbaar waren, was het aantal HDD's 9 dagen/maand in de Selincro-groep (n=85) en 14 dagen/maand in de placebogroep (n=114). De TAC was bij aanvang 102 g/dag in de Selincro-groep (n=171) en 99 g/dag in de placebogroep (n=167). Voor de patiënten die in de studie bleven en waarvan op maand 6 werkzaamheidsgegevens beschikbaar waren, was de TAC 40 g/dag in de Selincro-groep (n=85) en 57 g/dag in de placebogroep (n=114).

In studie 2 was het deel van de patiënten dat zich terugtrok in de Selincro-groep hoger dan in de placebogroep (30% versus 28%, respectievelijk). Het aantal HDD's was bij aanvang 23 dagen/maand in de Selincro-groep (n=148) en 22 dagen/maand in de placebogroep (n=155). Voor de patiënten die in de studie bleven en waarvan op maand 6 werkzaamheidsgegevens beschikbaar waren, was het aantal HDD's 10 dagen/maand in de Selincro-groep (n=103) en 12 dagen/maand in de placebogroep (n=111). De TAC was bij aanvang 113 g/dag in de Selincro-groep (n=148) en 108 g/dag in de placebogroep (n=155). Voor de patiënten die in de studie bleven en waarvan op maand 6 werkzaamheidsgegevens beschikbaar waren, was de TAC 44 g/dag in de Selincro-groep (n=103) en 52 g/dag in de placebogroep (n=111).

De responderanalyses van de gepoolde data van de twee studies worden weergegeven in Tabel 2.

**Tabel 2 Resultaten gepoolde responder analyses bij patiënten met een hoog of zeer hoog DRL bij de screening en de randomisatie**

Respons <sup>a</sup>	Placebo	Nalmefeen	Odds Ratio (95% BI)	p-waarde
TAC R70 <sup>b</sup>	19,9%	25,4%	1,44 (0,97; 2,13)	0,067
0-4 HDD <sup>c</sup>	16,8%	22,3%	1,54 (1,02; 2,35)	0,040

a Patiënten die zich terugtrokken werden in de analyse als non-responders beschouwd

b  $\geq 70\%$  reductie ten opzichte van de aanvangswaarde in TAC in maand 6 (periode van 28 dagen)

c 0 tot 4 HDD's/maand in maand 6 (periode van 28 dagen)

Beperkte gegevens zijn beschikbaar voor Selincro tijdens de 1 maand durende uitlooperperiode.

### 1 jaar durende studie

Deze studie omvatte in totaal 665 patiënten. 52% van deze patiënten had een hoog of zeer hoog DRL bij aanvang. Van deze patiënten behield 52% (overeenkomend met 27% van de totale populatie) een hoog of zeer hoog DRL bij randomisatie. In deze *post hoc*-doelgroep, stopten in verhouding meer patiënten die met nalmefeen werden behandeld (45%) dan patiënten die met placebo werden behandeld (31%). Het aantal HDD's was bij aanvang 19 dagen/maand in de Selincro-groep (n=141) en 19 dagen/maand in de placebogroep (n=42). Voor de patiënten die in de studie bleven en waarvan na 1 jaar werkzaamheidsgegevens beschikbaar waren, was het aantal HDD's 5 dagen/maand in de Selincro-groep (n=78) en 10 dagen/maand in de placebogroep (n=29). De TAC was bij aanvang 100 g/dag in de Selincro-groep (n=141) en 101 g/dag in de placebogroep (n=42). Voor de patiënten die in de studie bleven en waarvan na 1 jaar werkzaamheidsgegevens beschikbaar waren, was de TAC 24 g/dag in de Selincro-groep (n=78) en 47 g/dag in de placebogroep (n=29).

### Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Selincro in alle subgroepen van pediatrische patiënten met alcoholafhankelijkheid (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

Nalmefeen wordt snel geabsorbeerd na een enkelvoudige orale toediening van 18,06 mg, met een maximale concentratie ( $C_{max}$ ) van 16,5 ng/ml na ongeveer 1,5 uur en een blootstelling (AUC) van 131 ng\*uur/ml. De absolute orale biologische beschikbaarheid van nalmefeen is 41%. Bij toediening van voedsel met een hoog vetgehalte stijgt de totale blootstelling (AUC) met 30% en de maximale concentratie ( $C_{max}$ ) met 50%; de tijd tot maximale concentratie ( $t_{max}$ ) wordt met 30 minuten verlengd ( $t_{max}$  is 1,5 uur). Het wordt onwaarschijnlijk geacht dat deze veranderingen klinisch relevant zijn.

### Distributie

De gemiddelde eiwitgebonden fractie van nalmefeen in plasma is ongeveer 30%. Het geschatte distributievolume ( $V_d/F$ ) is ongeveer 3.200 l.

Gegevens uit een PET-studie over de bezetting van de receptoren in de hersenen na enkelvoudig en herhaald dagelijks gebruik van 18,06 mg nalmefeen tonen een receptorbezetting van 94% tot 100% binnen drie uur na toediening. Dit suggereert dat nalmefeen de bloed-hersensbarrière makkelijk passeert.

## Biotransformatie

Na orale toediening wordt nalmefeen extensief en snel gemetaboliseerd tot de hoofdmoleculen nalmefeen-3-O-glucuronide, waarbij het UGT2B7-enzym voornamelijk verantwoordelijk is voor deze omzetting en de UGT1A3- en UGT1A8-enzymen daar in mindere mate toe bijdragen. Een klein gedeelte van nalmefeen wordt door sulfatering omgezet tot nalmefeen-3-O-sulfaat en door CYP3A4/5 tot nornalmefeen. Nornalmefeen wordt verder omgezet tot nornalmefeen-3-O-glucuronide en nornalmefeen-3-O-sulfaat. Van de moleculen wordt niet gedacht dat ze een significant farmacologisch effect hebben op de opioïd-receptoren bij mensen, behalve nalmefeen-3-O-sulfaat, dat een vergelijkbare potentie heeft als nalmefeen. Nalmefeen-3-O-sulfaat is echter aanwezig in concentraties minder dan 10% van die van nalmefeen en het wordt dus zeer onwaarschijnlijk geacht dat dit een grote bijdrage levert aan het farmacologische effect van nalmefeen.

## Eliminatie

Metabolisme door glucuronideconjugatie is het primaire mechanisme voor klaring van nalmefeen, met uitscheiding via de nieren als belangrijkste eliminatieroute voor nalmefeen en haar moleculen. 54% van de totale dosis wordt als nalmefeen-3-O-glucuronide uitgescheiden via de urine, terwijl nalmefeen en haar andere moleculen elk in hoeveelheden van minder dan 3% in de urine aanwezig zijn. De orale klaring van nalmefeen (CL/F) werd geschat op 169 l/uur en de terminale halfwaardetijd werd geschat op 12,5 uur. Uit gegevens over distributie, metabolisme en uitscheiding lijkt het dat nalmefeen een hoge hepatische extractieratio heeft.

## Lineariteit/non-lineariteit

Nalmefeen vertoont een dosis-onafhankelijk lineair farmacokinetisch profiel bij een dosisinterval van 18,06 mg tot 72,24 mg, met een 4,4-voudige stijging van de  $C_{max}$  en een 4,3-voudige stijging van de  $AUC_{0-\tau}$  (in of nabij *steady state*). Nalmefeen vertoont geen substantiële farmacokinetische verschillen tussen de geslachten, tussen jong en oud of tussen ethnische groepen. Lichaamsomvang lijkt echter de uitscheiding van nalmefeen licht te beïnvloeden (klaring neemt toe naarmate de lichaamsomvang toeneemt), maar het wordt onwaarschijnlijk geacht dat dit klinisch relevant is.

## Nierinsufficiëntie

Toediening van een enkele orale dosis nalmefeen 18,06 mg aan patiënten met lichte, matige of ernstige nierinsufficiëntie, geclassificeerd met gebruikmaking van het geschatte glomerulaire filtratiepercentage, leidde tot een verhoogde blootstelling aan nalmefeen vergeleken met die bij gezonde proefpersonen. Voor patiënten met lichte, matige of ernstige nierinsufficiëntie was de AUC voor nalmefeen respectievelijk 1,1 maal, 1,4 maal en 2,4 maal hoger. Bovendien waren de  $C_{max}$  en de eliminatiehalfwaardetijd voor nalmefeen tot 1,6 maal hoger bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie. Er werden in geen van de groepen klinisch relevante veranderingen in  $t_{max}$  gezien. Voor de inactieve hoofdmoleculen nalmefeen 3-O-glucuronide waren de AUC en de  $C_{max}$  respectievelijk tot 5,1 maal en 1,8 maal hoger bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

## Leverinsufficiëntie

Bij toediening van een enkelvoudige dosis van 18,06 mg nalmefeen aan patiënten met milde tot matige leverinsufficiëntie steeg de blootstelling in vergelijking met die bij gezonde proefpersonen. Bij patiënten met milde leverinsufficiëntie steeg de blootstelling 1,5 maal en daalde de klaring na orale toediening met ongeveer 35%. Bij patiënten met matige leverinsufficiëntie steeg de blootstelling 2,9 maal voor AUC en 1,7 maal voor  $C_{max}$ , terwijl de klaring na orale toediening met ongeveer 60% daalde. Geen klinisch relevante veranderingen werden waargenomen voor de  $t_{max}$  of de eliminatiehalfwaardetijd bij deze groepen. Farmacokinetische gegevens na orale toediening van nalmefeen aan patiënten met ernstige leverinsufficiëntie zijn niet beschikbaar (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

## Ouderen

Er is geen specifieke studie met orale toediening uitgevoerd bij patiënten  $\geq 65$  jaar oud. Een studie met IV toediening duidde erop dat er geen relevante farmacokinetische veranderingen zijn bij ouderen in vergelijking met niet-oudere volwassenen (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Uit de *Local Lymph Node Assay* bij muizen bleek dat nalmefeen sensibilisatie van de huid kan veroorzaken na topische toediening.

Onderzoek bij dieren wijst niet op directe schadelijke effecten op de vruchtbaarheid, zwangerschap, ontwikkeling van embryo/foetus, de geboorte of postnatale ontwikkeling.

In een embryo-foetale ontwikkelingstoxiciteitstudie bij konijnen werden in termen van verminderd foetaal gewicht en vertraagde ossificatie effecten, maar geen grote afwijkingen, waargenomen bij de foetussen. De AUC op het *no observed adverse effect level* (NOAEL) voor deze effecten was lager dan de humane blootstelling bij de aanbevolen klinische dosis.

In pre-postnatale toxiciteitsstudies bij ratten werd een toename van doodgeboren jongen en afname in postnatale levensvatbaarheid van jongen waargenomen. Dit effect werd beschouwd als een indirect effect gerelateerd aan toxiciteit bij de moederdieren.

De uitscheiding van nalmefeen en haar metabolieten in melk is aangetoond in studies bij ratten.

De niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit of carcinogene potentieel.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Tabletkern

Microkristallijne cellulose  
Lactose, watervrij  
Crospovidon, type A  
Magnesiumstearaat

#### Tabletomhulling

Hypromellose  
Macrogol 400  
Titaandioxide (E171)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Blisterverpakking: transparante PVC/PVdC-aluminium blisterverpakkingen in kartonnen dozen  
Dozen met 7, 14, 28, 42, 49 en 98 filmomhulde tabletten

Portefeuille: transparante PVC/PVdC-aluminium blisterverpakkingen in kartonnen dozen als portefeuille  
Dozen met 7 en 14 filmomhulde tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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, portefeuille
EU/1/12/815/008	28 tabletten, portefeuille

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 februari 2013

Datum van laatste verlenging: 10 november 2017

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>)

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

## **A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

### Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

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

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- Risk Management Plan (RMP)

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP- aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Een aanpassing van het RMP dient jaarlijks te worden ingediend tot de verlenging.



**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**DOOS VOOR BLISTERVERPAKKING EN PORTEFEUILLEKAART**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Selincro 18 mg filmomhulde tabletten  
nalmefene

**2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDE(E)L(EN)**

Elke filmomhulde tablet bevat 18,06 mg nalmefene (als hydrochloridedihydraat)

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

7 filmomhulde tabletten  
14 filmomhulde tabletten  
28 filmomhulde tabletten  
42 filmomhulde tabletten  
49 filmomhulde tabletten  
98 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Voor gebruik de bijsluiter lezen.  
Voor oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-  
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN  
VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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, portefeuille  
EU/1/12/815/008 28 tabletten, portefeuille

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Selincro

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTER**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Selinero 18 mg tablet  
nalmefene

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

H. Lundbeck A/S

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**TUSSENVERPAKKING – PORTEFEUILLEKAART**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Selincro 18 mg filmomhulde tabletten  
nalmefene

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke filmomhulde tablet bevat 18,06 mg nalmefene (als hydrochloridedihydraat).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

14 filmomhulde tabletten  
28 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Neem 1 tablet per dag, op elke dag dat u de neiging heeft om alcohol te drinken  
Elke dag dat u een tablet inneemt, moet u het groene vak aankruisen  
Elke dag dat u alcohol consumeert, moet u het aantal standaard drankjes in het grijze vak schrijven  
Ga voor regelmatige controle naar uw arts, bijv. elke maand

Kalender om uw behandeling en alcoholconsumptie bij te houden

MA  
DI  
WOE  
DON  
VRIJ  
ZAT  
ZON

Week

1  
2  
3  
4

5  
6  
7  
8

Voor gebruik de bijsluiter lezen.  
Voor oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-  
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN  
(INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/12/815/007 14 tabletten, portefeuille  
EU/1/12/815/008 28 tabletten, portefeuille

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Selincro

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:



## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: Informatie voor de gebruiker**

### **Selincro 18 mg filmomhulde tabletten** nalmefeen (nalmefene)

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Selincro en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Selincro en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Selincro bevat de werkzame stof nalmefeen.

Selincro wordt gebruikt om de alcoholconsumptie te verminderen bij volwassenen die afhankelijk zijn van alcohol en nog steeds grote hoeveelheden alcohol drinken 2 weken na het eerste bezoek aan hun arts.

Er is sprake van alcoholafhankelijkheid wanneer iemand lichamelijk of geestelijk afhankelijk is van alcohol.

Het gebruik van grote hoeveelheden alcohol wordt gedefinieerd als het drinken van meer dan 60 gram pure alcohol per dag bij mannen en meer dan 40 gram pure alcohol per dag bij vrouwen. Bijvoorbeeld, een fles wijn (750 milliliter; 12% alcohol per volume) bevat ongeveer 70 gram alcohol en een flesje bier (330 milliliter; 5% alcohol per volume) bevat ongeveer 13 gram alcohol.

Uw arts heeft Selincro voorgeschreven omdat u zelf uw alcoholgebruik niet heeft kunnen verminderen. Uw arts zal u begeleiden om u te helpen u aan uw behandeling te houden en daardoor uw alcoholgebruik te verminderen.

Selincro werkt door bepaalde processen in de hersenen te beïnvloeden die verantwoordelijk zijn voor uw aandrang om te blijven drinken.

Een hoog alcoholgebruik gaat samen met een verhoogd risico op gezondheidsproblemen en sociale problemen. Selincro kan u helpen uw alcoholgebruik te verminderen en dit lagere niveau van alcoholconsumptie te behouden.

## **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U slikt geneesmiddelen welke opiaten bevatten, bijvoorbeeld methadon, buprenorfine of pijnstillers (zoals morfine, oxycodon of andere opiaten).
- U bent verslaafd of recent verslaafd geweest aan opiaten. U kunt acute opiaatontwenningssverschijnselen krijgen (bijvoorbeeld misselijkheid, braken, beven, zweten en angst).
- U vertoont ontwenningssverschijnselen van opiaten, of denkt deze te vertonen.
- U heeft een slechte lever- of nierfunctie.
- U vertoont ernstige alcohol ontwenningssverschijnselen (zoals het zien, horen of voelen van dingen die er niet zijn, convulsies en rillen) of u heeft die recent vertoond.

### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt. Informeer uw arts over alle andere ziektes die u eventueel heeft, bijvoorbeeld depressie, toevallen/stuipen (convulsies), lever- of nierziekte.

Gebruik Selincro niet als u en uw dokter hebben besloten dat volledige alcoholonthouding (helemaal geen alcohol drinken) uw behandeldoel is, omdat Selincro enkel bedoeld is voor het verminderen van alcoholconsumptie.

Als u dringende medische hulp nodig heeft, informeer dan uw arts dat u Selincro inneemt. Het feit dat u Selincro gebruikt kan voor uw arts van invloed zijn op de keuze van spoedeisende behandeling.

Als u een chirurgische ingreep moet ondergaan, neem dan ten minste 1 week voor de ingreep contact op met uw arts. Het is mogelijk dat u Selincro tijdelijk niet meer mag gebruiken.

Als u zich los van uzelf voelt, dingen ziet of hoort die er niet zijn en als dit zich meerdere dagen blijft herhalen, stop dan met het gebruik van Selincro en neem contact op met uw arts.

Het verhoogde suïciderisico bij alcohol- of druggebruikers, met of zonder gelijktijdige depressie, wordt niet verminderd door de inname van nalmefeen.

Als u 65 jaar of ouder bent, neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u Selincro gebruikt.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Selincro dient niet gebruikt te worden bij kinderen of jongeren tot 18 jaar aangezien Selincro niet is getest in deze leeftijdsgroep.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Selincro nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Voorzichtigheid is geboden wanneer u Selincro gebruikt samen met geneesmiddelen zoals diclofenac (ontstekingsremmend geneesmiddel gebruikt voor de behandeling van bijvoorbeeld spierpijn), fluconazol (antibioticum gebruikt om ziektes veroorzaakt door bepaalde soorten schimmels te behandelen), omeprazol (geneesmiddel gebruikt om de productie van maagzuur tegen te gaan) of rifampicine (antibioticum gebruikt om ziektes veroorzaakt door bepaalde soorten bacteriën te behandelen).

Als u Selincro gebruikt samen met geneesmiddelen die opiaten bevatten, zal de werking van deze geneesmiddelen verminderen of kan de werking geheel verdwijnen. Voorbeelden van dit soort geneesmiddelen zijn bepaalde middelen tegen hoest en verkoudheid, bepaalde middelen tegen diarree en sterke pijnstillers.

### **Waarop moet u letten met eten en alcohol?**

Selincro voorkomt de bedwelmende effecten van alcohol niet.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Het is niet bekend of het gebruik van Selincro tijdens de zwangerschap of borstvoeding veilig is.

Selincro wordt niet aanbevolen als u zwanger bent.

Als u borstvoeding geeft, dient u met uw arts een beslissing te nemen om te stoppen met het geven van borstvoeding of te stoppen met de behandeling met Selincro, daarbij rekening houdend met de voordelen van het geven van borstvoeding voor het kind en de voordelen van de behandeling voor u.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Bijwerkingen zoals aandachtsstoornis, een abnormaal gevoel, misselijkheid, duizeligheid, slaperigheid, slapeloosheid en hoofdpijn kunnen voorkomen bij de start van een Selincro-behandeling. De meeste van deze bijwerkingen waren mild of matig, kwamen voor aan het begin van de behandeling en duurden enkele uren tot enkele dagen. Deze bijwerkingen kunnen uw vaardigheden beïnvloeden wanneer u een voertuig bestuurt of tijdens elke activiteit waarbij u alert moet zijn, zoals bij het gebruik van machines.

### **Selincro bevat lactose**

Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

## **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

### **Hoeveel van dit middel moet u gebruiken?**

- De gebruikelijke dosering is één tablet op dagen waarop u denkt dat er een risico is dat u alcohol gaat drinken.
- De maximale dosering is één tablet per dag.

### **Hoe en wanneer gebruikt u dit middel?**

- Selincro is voor oraal gebruik.
- Neem de tablet in 1-2 uur voordat u alcohol begint te drinken.
- Slik de tablet in zijn geheel door, zonder de tablet te breken of te verbrijzelen, omdat Selincro bij direct contact met de huid tot gevoeligheid van de huid kan leiden.
- U kunt Selincro met of zonder voedsel innemen.
- U kunt verwachten dat u in de eerste maand na het starten van de behandeling met Selincro in staat bent uw alcoholgebruik te verminderen.
- Uw arts zal na het starten van de behandeling met Selincro op regelmatige basis, bijvoorbeeld maandelijks, contact met u hebben; de werkelijke frequentie is afhankelijk van uw vooruitgang. Samen zult u beslissen hoe verder te gaan.

### **Heeft u te veel van dit middel gebruikt?**

Als u denkt dat u te veel Selincro-tabletten heeft ingenomen, neem dan contact op met uw arts of apotheker.

### **Bent u vergeten dit middel te gebruiken?**

Als u al alcohol gedronken heeft zonder Selincro te nemen, neem dan zo snel mogelijk een tablet in.

### **Als u stopt met het gebruik van dit middel**

Na het stopzetten van de behandeling met Selincro is het mogelijk dat u enkele dagen minder gevoelig bent voor de effecten van geneesmiddelen die opiaten bevatten.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Enkele gevallen van de bijwerkingen “dingen zien, horen of voelen die er niet zijn” of “zich los van zichzelf voelen” zijn gerapporteerd. Echter, er kan uit de beschikbare gegevens niet worden opgemaakt hoe vaak deze bijwerkingen voorkomen.

De gerapporteerde bijwerkingen van Selincro waren meestal mild of matig, kwamen voor aan het begin van de behandeling en duurden enkele uren tot enkele dagen.

Als u de behandeling met Selincro voortzet, of als u de behandeling opnieuw start na een korte onderbreking, zal u waarschijnlijk geen bijwerkingen krijgen.

In sommige gevallen kan het moeilijk voor u zijn om de bijwerkingen te onderscheiden van de klachten die u kunt voelen als u uw alcoholgebruik verlaagt.

De volgende bijwerkingen werden gerapporteerd:

Zeer vaak (komt voor bij meer dan 1 op de 10 personen)

- Misselijkheid
- Duizeligheid
- Slapeloosheid
- Hoofdpijn

Vaak (komt voor bij minder dan 1 op de 10 personen)

- Verlies van eetlust
- Moeilijk slapen, verwardheid, rusteloosheid, verminderde zin in seks
- Slaperigheid, trillerigheid, zich minder alert voelen, eigenaardig gevoel op de huid (kriebelingen, jeuk of tintelingen), verminderd gevoel bij aanraking
- Hartkloppingen, een gevoel van een snelle, krachtige of onregelmatige hartslag
- Braken, droge mond, diarree
- Overmatig zweten
- Spierkrampen
- Gevoel van uitputting, zwakheid, ongemak of onbehaaglijkheid, zich vreemd voelen
- Gewichtsverlies

Andere bijwerkingen (kan niet uit de beschikbare gegevens worden opgemaakt)

- Dingen zien, horen of voelen die er niet zijn
- Zich los van zichzelf voelen
- Spierpijn

## Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

### **5. Hoe bewaart u dit middel?**

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de blisterverpakking en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.
- Neem dit geneesmiddel niet in als u merkt dat de tabletten gebreken vertonen, zoals beschadigde of gebroken tabletten.
- Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

### **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

#### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stof in dit middel is nalmefeen. Elke tablet bevat 18,06 mg nalmefeen (als hydrochloridedihydraat).
- De andere stoffen in dit middel zijn:  
Tabletkern: microkristallijne cellulose, waterrijke lactose, crospovidon (type A), magnesiumstearaat.  
Tabletomhulling: hypromellose, macrogol 400 en titaandioxide (E171).

#### **Hoe ziet Selincro eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Selincro is een witte, ovale, biconvexe, filmomhulde tablet van 6,0 x 8,75 mm. De tablet is gegraveerd met een "S" op een zijde.

Selincro is beschikbaar in verpakkingen met 7, 14, 28, 42, 49 of 98 tabletten in blisterverpakkingen en verpakkingen van 14 of 28 tabletten in portefeuillekaarten.

Het is mogelijk dat niet alle verpakkingsgrootten op de markt worden gebracht.

#### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

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

#### **Fabrikant**

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

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

Lundbeck Pharma A/S  
Tel: + 45 4371 4270

**Deutschland**

Lundbeck GmbH  
Tel: +49 40 23649 0

**Eesti**

Lundbeck Eesti AS  
Tel: + 372 605 9350

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**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

**Lietuva**

H. Lundbeck A/S  
Tel: + 45 36301311

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Charles de Giorgio Ltd  
Tel: +356 25600500

**Nederland**

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

**Norge**

H. Lundbeck AS  
Tlf: + 47 91 300 800

**Österreich**

Lundbeck Austria GmbH  
Tel: + 43 1 266 91 08

**Polska**

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

**Portugal**

Lundbeck Portugal Lda  
Tel: +351 21 00 45 900

**România**

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

**Slovenija**

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

**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

**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

**Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**



**BIJLAGE IV**

**WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE  
VOORWAARDEN  
VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

## **Wetenschappelijke conclusies**

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate (PSUR) voor nalmefeen, heeft het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

In totaal werden er cumulatief 35 gevallen van myalgie gemeld uit post-marketing bronnen, waaronder tien ernstige en 25 niet-ernstige gevallen. De uitdaging was positief in 20 van deze gevallen. Het oorzakelijk verband werd in één geval als waarschijnlijk beoordeeld door een positieve heruitdaging en als mogelijk in 16 gevallen door de tijdelijke relatie. In zes gevallen werd het oorzakelijk verband beoordeeld als onwaarschijnlijk en 12 gevallen konden niet worden geëvalueerd wegens onvoldoende informatie. In de fase III Otsuka-studie was de incidentie van myalgie verhoogd in de nalmefeen-groepen in vergelijking met de placebogroep (20 mg nalmefeen: 1,6%, 10 mg nalmefeen: 1,1%, placebo: 0,4%). Over het algemeen werd myalgie beschouwd als een bijwerking van het geneesmiddel met een mogelijk oorzakelijk verband en werd het de frequentiecategorie "niet gekend" toegewezen.

Tien gevallen van zelfmoord/zelfverwonding werden gerapporteerd uit post-marketing bronnen tijdens de PSUR-rapportageperiode. Het merendeel van deze gevallen meldde ook sterke versturende factoren, waaronder een medische voorgeschiedenis van depressie, angst, psychose en drugsmisbruik, of hadden een gebrek aan belangrijke informatie, waardoor een adequate beoordeling van het oorzakelijk verband niet mogelijk was. Gezien de ernstige aard van zelfmoord, werd geoordeeld dat een waarschuwing voor zelfmoordgedachten bij alcohol- en druggebruikers nuttig kon zijn voor de voorschrijvers.

Daarom, met het oog op beschikbare gegevens in de herziening van de PSUR, is het PRAC van mening dat veranderingen in de productinformatie van geneesmiddelen die nalmefeen bevatten, gerechtvaardigd zijn.

Het CHMP stemt in met de wetenschappelijke conclusies van het PRAC.

## **Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen**

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor nalmefeen is het CHMP van mening dat de baten-risicoverhouding van de geneesmiddelen die nalmefeen bevatten ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

Het CHMP beveelt aan de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen te wijzigen.