

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Selincro 18 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 18,06 mg nalmefen (som hydrokloriddihydrat).

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 60,68 mg laktose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Hvit, oval, bikonveks, filmdrasjert tablett på 6,0 x 8,75 mm merket "S" på én side.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Selincro er indisert for reduksjon av alkoholinntak hos voksne pasienter med alkoholproblemer som har et skadelig høyt forbruk av alkohol (DRL) [se pkt. 5.1], uten fysiske seponeringssymptomer og som ikke krever umiddelbar avrusning.

Selincro bør forskrives samtidig med psykososial rådgivning som fokuserer på behandlingsetterlevelse og reduksjon av alkoholforbruk.

Behandling med Selincro bør bare initieres hos pasienter som fortsatt har et skadelig høyt forbruk av alkohol (DRL) 2 uker etter første vurdering.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Før behandlingen starter bør pasientens kliniske status, alkoholproblemer og alkoholforbruk evalueres (basert på opplysninger fra pasienten). Pasienten bes deretter om å registrere alkoholforbruket sitt i ca. 2 uker.

På neste legebesøk kan Selincro initieres hos pasienter som fortsatt har et skadelig høyt alkoholforbruk (se pkt. 5.1) i denne 2-ukersperioden, samtidig med psykososial intervensjon som fokuserer på behandlingsetterlevelse og reduksjon av alkoholforbruk.

Selincro bør tas ved behov; hver dag det er en risiko for å drikke alkohol. 1 tablett bør tas helst 1-2 timer før forventet alkoholinntak. Hvis pasienten har begynt å drikke alkohol uten å ta Selincro bør pasienten ta 1 tablett så raskt som mulig.

Maksimaldose for Selincro er 1 tablett daglig. Selincro kan tas med eller uten mat (se pkt. 5.2).

I de pivotale studiene ble den største forbedringen sett de første 4 ukene. Pasientens respons på behandlingen og behov for fortsatt farmakoterapi bør evalueres jevnlig (f.eks. månedlig) (se pkt. 5.1). Legen bør fortsette å evaluere pasientens fremgang med hensyn til reduksjon av alkoholforbruket, generell funksjonsevne, behandlingsetterlevelse og eventuelle bivirkninger. Kliniske data for Selincro

under randomiserte kontrollerte betingelser er tilgjengelig over en periode på 6-12 måneder. Forsiktighet anbefales dersom Selincro forskrives for mer enn 1 år.

Spesielle populasjoner

Eldre (≥ 65 år): Ingen dosejustering er nødvendig (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon: Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon (se pkt 4.4 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon: Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Selincro hos barn og ungdom < 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data (se pkt 5.1).

Administrasjonsmåte

Selincro er til oralt bruk. Den filmdrasjerte tablett skal svelges hel. Den filmdrasjerte tablett skal ikke deles eller knuses da nalmefen kan gi hudirritasjon ved direkte kontakt med hud (se pkt. 5.3).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Pasienter som bruker opioidagonister (som opioidanalgetika, opioider for substitusjonsterapi med opioidagonister (f.eks. metadon) eller partielle agonister (f.eks. buprenorfin)) (se pkt 4.4).

Pasienter som er eller nylig har vært opioidavhengige.

Pasienter med akutte symptomer på opioidabstinens.

Pasienter som mistenkes for nylig bruk av opioider.

Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klassifisering).

Pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (eGFR <30 ml/min pr. 1,73 m²).

Pasienter som nylig har opplevd akutt alkoholabstinens (inkludert hallusinasjoner, kramper og delirium tremens).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Selincro bør ikke brukes av pasienter der umiddelbart avhold er nødvendig. Reduksjon av alkoholforbruket er et delmål på veien mot avholdenhet.

Administrering av opioider

I en akuttsituasjon der opioider må administreres til en pasient som står på Selincro kan mengden opioider som er nødvendig for å oppnå ønsket effekt være høyere enn vanlig. Pasienten bør følges nøye med hensyn til symptomer på nedsatt respirasjon pga. opioidadministrering og for andre bivirkninger.

Hvis opioider er nødvendig i en akuttsituasjon må dosen alltid titreres individuelt. Nøye observasjon er nødvendig dersom høye doser anvendes.

Selincro bør seponeres midlertidig 1 uke før forventet bruk av opioider, f.eks. hvis opioidanalgetika kan bli brukt under planlagt kirurgi. Forskriver bør fortelle pasienten at det er viktig å informere lege om siste inntak av Selincro hvis opioidbruk blir nødvendig.

Forsiktighet anbefales ved bruk av legemidler som inneholder opioider (f.eks. hostemedisiner, opioidanalgetika (se pkt. 4.5)).

Komorbiditet

Psykiske lidelser

Psykiske symptomer er rapportert i kliniske studier (se pkt. 4.8). Hvis pasienten får psykiske symptomer som ikke kan sees i sammenheng med oppstart av behandling med Selincro, og/eller som ikke er forbigående, bør forskriveren vurdere alternative årsaker til symptomene og behovet for fortsatt behandling med Selincro.

Selincro er ikke undersøkt hos pasienter med ustabil psykisk sykdom. Forsiktighet anbefales dersom Selincro forskrives til pasienter med komorbid psykisk sykdom som f.eks. alvorlig depresjon.

Den økte selvmordsrisikoen hos alkohol- og stoffmisbrukere, med eller uten samtidig depresjon, blir ikke redusert gjennom inntak av nalmefen.

Krampetilstander

Det er begrenset erfaring hos pasienter med en sykehistorie med krampeanfoll, inkludert kramper pga. alkoholabstinens. Forsiktighet anbefales hvis det er påbegynt behandling for å redusere alkoholinntaket hos slike pasienter.

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

Selincro metaboliseres hovedsakelig i lever og mesteparten utskilles i urin. Forsiktighet anbefales derfor når Selincro forskrives til pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon eller lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon, f.eks. med hyppigere monitorering.

Forsiktighet anbefales ved forskrivning av Selincro til pasienter med forhøyet ALAT eller ASAT (> 3x ULN) da disse pasientene ble ekskludert i kliniske studier.

Eldre (≥ 65 år)

Det er begrensede kliniske data tilgjengelig for bruk av Selincro hos pasienter ≥ 65 år med alkoholproblemer. Forsiktighet anbefales dersom Selincro forskrives til pasienter ≥ 65 år (se pkt 4.2 og 5.2).

Andre

Forsiktighet anbefales dersom Selincro gis samtidig med en potent UGT2B7-hemmer (se pkt 4.5).

Laktose

Pasienter med sjeldene arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for arvelig laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det er ikke utført *in vivo* interaksjonsstudier med andre legemidler.

Basert på *in vitro* studier er det ikke forventet klinisk relevante interaksjoner mellom nalmefen, eller dets metabolitter, og samtidig administrerte legemidler metabolisert av de vanligste CYP450- og UGT-enzymene eller membrantransportørene. Samtidig administrering av legemidler som er potente hemmere av UGT2B7-enzymet (f.eks. diklofenak, flukonazol, medroksyprogesteronacetat, meklofenaminsyre) kan gi en signifikant økning i nalmefeneksponering. Dette er sannsynligvis ikke noe problem ved sporadisk bruk, men hvis en langvarig, samtidig behandling med en potent UGT2B7-hemmer påbegynnes, kan en potensiell økning i nalmefeneksponering ikke utelukkes (se pkt 4.4). Omvendt kan samtidig administrering av en UGT-induktor (f.eks. deksametason, fenobarbital, rifampicin, omeprazol) potensielt føre til en subterapeutisk plasmakonsentrasjon av nalmefen.

Hvis Selincro tas samtidig med opioidagonist (f.eks. visse typer hoste- og forkjølelsemidler, visse midler mot diare, samt opioidanalgetika), kan det resultere i at pasienten ikke får effekt av opioidagonisten.

Det er ingen klinisk relevante farmakokinetiske interaksjoner mellom nalmefen og alkohol. Det synes å forekomme en liten forverring av kognitive og psykomotoriske funksjoner etter administrering av nalmefen. Effekten av nalmefen og alkohol i kombinasjon overskred imidlertid ikke summen av effektene for hver av substansene når de tas hver for seg.

Samtidig inntak av alkohol og Selincro forhindrer ikke alkoholforgiftning.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrensede data (færre enn 300 graviditeter) etter bruk av nalmefen hos gravide kvinner.

Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Selincro er ikke anbefalt under graviditet.

Amming

Tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske data for dyr har vist at nalmefen/metabolitter utskilles i melk (se pkt. 5.3). Det er ikke kjent om nalmefen utskilles i morsmelk hos mennesker.

En risiko for nyfødte/spedbarn kan ikke utelukkes.

Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal avsluttes eller behandlingen med Selincro skal seponeres/avstås fra.

Fertilitet

I fertilitetsstudier med rotte er det ikke sett noen effekter av nalmefen på parametre som fertilitet, parring, drektighet eller spermier.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Bivirkninger som oppmerksomhetsforstyrrelser, følelse av å være unormal, kvalme, svimmelhet, somnolens, søvnløshet og hodepine, kan forekomme etter administrering av nalmefen (se pkt. 4.8). De fleste av disse bivirkningene var milde eller moderate, var relatert til behandlingsstart og av kort varighet.

Som følge av dette kan Selincro ha liten til moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner, og pasienter bør utvise forsiktighet, spesielt i begynnelsen av behandlingen med Selincro.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

Frekvensen av bivirkninger i tabell 1 er beregnet ut ifra tre randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte studier med pasienter med alkoholproblemer.

De vanligste bivirkningene var kvalme, svimmelhet, søvnløshet og hodepine. De fleste av disse bivirkningene var milde eller moderate, relatert til behandlingsstart og av kort varighet.

Forvirring, og i sjeldne tilfeller hallusinasjoner og dissosiasjon, er rapportert i de kliniske studiene. De fleste av disse bivirkningene var milde eller moderate, relatert til behandlingsstart og av kort varighet (fra noen få timer til noen få dager). De fleste bivirkningene gikk over ved fortsatt behandling og kom ikke tilbake ved gjentatt administrering. Siden disse bivirkningene var av kort varighet kunne de skyldes alkoholpsykose, alkoholabstinenssyndrom eller komorbid psykisk sykdom.

Tabell over bivirkninger

Frekvensene defineres som: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 1 Frekvens av bivirkninger

<i>Organsystem</i>	<i>Frekvens</i>	<i>Bivirkning</i>
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Vanlige	Nedsatt appetitt
Psykiatriske lidelser	Svært vanlige	Insomni
		Vanlige
	Forvirring	
	Rastløshet	
	Nedsatt libido (inkl. tap av libido)	
	Ikke kjent	Hallusinasjoner (inkl. hørselshallusinasjoner, taktile (berørings-) hallusinasjoner, synshallusinasjoner og somatiske hallusinasjoner)
Dissosiasjon		
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Svimmelhet
		Hodepine
	Vanlige	Somnolens
		Tremor
		Oppmerksomhetsforstyrrelse
		Parestesi
Hypoestesi		
Hjertesykdommer	Vanlige	Takykardi
		Palpitasjoner
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Kvalme
	Vanlige	Oppkast
		Munntørret
Diaré		
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	Hyperhidrose
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Vanlige	Muskelspasmer
	Ikke kjent	Myalgi
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	Fatigue (utmattelse)
		Asteni
		Malaise
		Føle seg unormal
Undersøkelser	Vanlige	Redusert vekt

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å

melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V

4.9 Overdosering

I en studie på pasienter diagnostisert med spilleavhengighet er nalmefendoser på opptil 90 mg/dag i 16 uker undersøkt. I en studie på pasienter med interstitiell cystitt fikk 20 pasienter 108 mg nalmefen/dag i mer enn 2 år. Inntak av en enkeltdose på 450 mg nalmefen er rapportert uten endring i blodtrykk, hjerterefrekvens, respirasjonsfrekvens eller kroppstemperatur.

Det er ikke sett uvanlige bivirkninger i disse tilfellene, men det er begrenset erfaring.

Overdoser skal behandles symptomatisk under observasjon.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre midler med virkning på nervesystemet, midler ved alkoholavhengighet, ATC-kode: N07B B05

Virkningsmekanisme

Nalmefen er en opioidsystemmodulator med en distinkt μ -, δ - og κ -reseptorprofil.

- *In vitro* studier har vist at nalmefen er en selektiv opioidreseptorligand med antagonistisk aktivitet på μ - og δ -reseptorene, og partiell agonistaktivitet på κ -reseptoren.
- *In vivo* studier har vist at nalmefen reduserer alkoholinntaket, sannsynligvis ved å modulere kortikale og mesolimbiske funksjoner.

Data fra prekliniske studier, kliniske studier og litteraturen viser ikke noen form for avhengighet eller misbrukspotensial med Selincro.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekt av Selincro på reduksjon av alkoholinntak hos pasienter med alkoholavhengighet (DSM-IV) ble undersøkt i to effektstudier. Pasienter med tidligere delirium tremens, hallusinasjoner, kramper, alvorlig psykiatrisk komorbiditet eller betydelig nedsatt leverfunksjon samt pasienter med betydelige seponeringssymptomer ved screening eller randomisering, ble ekskludert. Flertallet av pasientene (80 %) som ble inkludert i studiene hadde høyt eller svært høyt og skadelig forbruk av alkohol ved screening (>60 g/dag ren alkohol for menn og >40 g/dag ren alkohol for kvinner jfr. WHO definisjon (DRL (Drinking Risk Level))). 65 % av de inkluderte pasientene opprettholdt et høyt eller svært høyt og skadelig alkoholforbruk mellom screening og randomisering.

Begge studiene var randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte, med parallelle grupper. Etter 6 måneders behandling ble pasienter som var randomisert til å motta Selincro randomisert på nytt til enten placebo eller Selincro i en 1-måneders nedtrappingsperiode. Effekten av Selincro ble også undersøkt i en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert studie med parallelle grupper i 1 år. Samlet ble 1941 pasienter inkludert i studiene, hvorav 1144 ble behandlet med Selincro 18 mg dosert ved behov.

På første legebesøk ble pasientens kliniske status, sosiale situasjon og drikkevaner evaluert (basert på opplysninger fra pasienten). Ved randomiseringsbesøket 1-2 uker etter ble drikkemønsteret evaluert på nytt. Selincro-behandling ble initiert samtidig med psykososial intervensjon (BRENDA) med fokus på å motivere pasienten til å følge behandlingen og redusere alkoholinntaket. Selincro forskrevet ved behov resulterte i at pasienter i Selincro-gruppen i gjennomsnitt tok Selincro annenhver dag.

Effekten av Selincro ble målt ved bruk av to primære endepunkter: endring i antall dager i måneden med høyt alkoholforbruk (HDD, Heavy Drinking Days) fra baseline til måned 6 og endring i gjennomsnittlig totalt daglig alkoholinntak (TAC, Total Alcohol Consumption) fra baseline til måned 6. HDD er definert som en dag med inntak av ≥ 60 g ren alkohol for menn og ≥ 40 g for kvinner.

En signifikant reduksjon i antall HDD og TAC ble sett hos noen pasienter i perioden mellom første besøk (screening) og randomisering pga. ikke-farmakologiske effekter.

I studie 1 (n=579) og 2 (n=655), viste henholdsvis 18 % og 33 % av totalpopulasjonen betydelig reduksjon i alkoholinntak mellom screening og randomisering. Når det gjelder pasientene med høyt eller svært høyt forbruk av alkohol (DRL) ved baseline, opplevde 35 % av pasientene forbedring pga. ikke-farmakologiske effekter i perioden mellom første legebesøk (screening) og randomisering. Disse pasientene hadde ved randomisering et så lavt alkoholinntak at det var begrenset rom for videre forbedring. Derfor ble pasienter som opprettholdt et høyt eller svært høyt forbruk av alkohol ved randomisering definert som målgruppe. I denne post hoc-populasjonen var behandlingseffekten større enn hos totalpopulasjonen.

Klinisk effekt og klinisk relevans av Selincro ble analysert hos pasienter med et høyt eller svært høyt DRL ved screening og randomisering. Ved baseline hadde pasientene i gjennomsnitt 23 HDD per måned (11 % av pasientene hadde færre enn 14 HDD per måned) og et inntak av 106 g/dag. Flertallet av pasientene hadde lav (55 % skåret 0-13) eller middels (36 % skåret 14-21) alkoholavhengighet i henhold til Alcohol Dependence Scale.

Post hoc effektanalyse hos pasienter som opprettholdt et høyt eller svært høyt forbruk av alkohol ved randomisering

I studie 1 var andelen pasienter som trakk seg fra studien, høyere i Selincro-gruppen enn i placebo-gruppen (henholdsvis 50 % versus 32 %). Antall HDD var 23 dager/måned ved baseline i Selincro-gruppen (n=171) og 23 dager/måned ved baseline i placebo-gruppen (n=167). For pasienter som fortsatte i studien og hadde effektdata ved måned 6, var antall HDD 9 dager/måned i Selincro-gruppen (n=85) og 14 dager/måned i placebo-gruppen (n=114). TAC var 102 g/dag ved baseline i Selincro-gruppen (n=171) og 99 g/dag ved baseline i placebo-gruppen (n=167). For pasienter som fortsatte i studien og hadde effektdata ved måned 6 var TAC 40 g/dag i Selincro-gruppen (n=85) og 57 g/dag i placebo-gruppen (n=114).

I studie 2 var andelen pasienter som trakk seg fra studien, høyere i Selincro-gruppen enn i placebo-gruppen (henholdsvis 30 % versus 28 %). Antall HDD var 23 dager/måned ved baseline i Selincro-gruppen (n=148) og 22 dager/måned ved baseline i placebo-gruppen (n=155). For pasienter som fortsatte i studien og hadde effektdata ved måned 6, var antall HDD 10 dager/måned i Selincro-gruppen (n=103) og 12 dager/måned i placebo-gruppen (n=111). TAC var 113 g/dag ved baseline i Selincro-gruppen (n=148) og 108 g/dag ved baseline i placebo-gruppen (n=155). For pasienter som fortsatte i studien og hadde effektdata ved måned 6, var TAC 44 g/dag i Selincro-gruppen (n=103) og 52 g/dag i placebo-gruppen (n=111).

Responderanalyser av samlede data fra de to studiene er vist i tabell 2.

Tabell 2 Resultater fra samlede responderanalyser hos pasienter med et høyt eller svært høyt forbruk av alkohol ved screening og randomisering

Respons ^a	Placebo	Nalmefen	Odds ratio (95 % KI)	p-verdi
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 Analysen behandler pasienter som trakk seg fra studien som non-respondere

b ≥ 70 % reduksjon fra baseline i TAC ved måned 6 (28 dagers periode)

c 0 til 4 HDD/måned ved måned 6 (28 dagers periode)

Det er begrensede data tilgjengelig for Selincro i nedtrappingsperioden på 1 måned.

1-årsstudien

Denne studien omfattet totalt 665 pasienter. 52 % av disse pasientene hadde høy eller veldig høy DRL ved baseline. Av disse fortsatte 52 % (27 % av den totale populasjonen) å ha høy eller veldig høy DRL ved randomisering. I denne post-hoc-populasjonen var det flere pasienter som fikk nalmefen som trakk seg fra studien (45 %) sammenlignet med de som fikk placebo (31 %). Antall HDD var 19 dager/måned ved baseline i Selincro-gruppen (n=141) og 19 dager/måned ved baseline i placebo-gruppen (n=42). For pasientene som fortsatte i studien og hadde effektdata etter 1 år, var antall HDD 5 dager/måned i Selincro-gruppen (n=78) og 10 dager/måned i placebo-gruppen (n=29). TAC var 100 g/dag ved baseline i Selincro-gruppen (n=141) og 101 g/dag ved baseline i placebo-gruppen (n=42). For pasienter som fortsatte i studien og hadde effektdata etter 1 år, var TAC 24 g/dag i Selincro-gruppen (n=78) og 47 g/dag i placebo-gruppen (n=29).

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å sende inn resultater fra studier med Selincro i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen for behandling av alkoholavhengighet (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Nalmefen absorberes raskt etter en enkelt oral administrering av 18,06 mg, med en maksimalkonsentrasjon (C_{max}) på 16,5 ng/ml etter ca. 1,5 timer og AUC på 131 ng /ml/time. Absolutt oral biotilgjengelighet av nalmefen er 41 %. Administrering av fettrik mat øker total AUC med 30 % og maksimalkonsentrasjon (C_{max}) med 50 %. Tid til maksimalkonsentrasjon (t_{max}) forsinkes med 30 minutter (t_{max} er 1,5 timer). Denne endringen synes ikke å ha noen klinisk relevans.

Distribusjon

Gjennomsnittlig proteinbundet fraksjon av nalmefen i plasma er ca 30 %. Beregnet distribusjonsvolum er ca. 3200 liter. Data for bindingsgrad innhentet fra PET-studien etter en enkelt og gjentatt daglig dosering av 18,06 mg nalmefen viser 9-4% til 100 % reseptorbinding innen 3 timer etter dosering, noe som tyder på at nalmefen krysser blod-hjernebarrieren lett.

Biotransformasjon

Etter oral administrering gjennomgår nalmefen en omfattende, rask metabolisering til hovedmetabolitten nalmefen-3-O-glukuronid, primært via UGT2B7-enzymet, og med et mindre bidrag fra UGT1A3- og UGT1A8-enzymene. En liten andel av nalmefen omdannes til nalmefen-3-O-sulfat ved sulfatering og til nalmefen via CYP3A4/5. Nalmefen omdannes videre til nalmefen-3-glukuronid og nalmefen-3-O-sulfat. Metabolittene synes ikke å bidra signifikant til farmakologisk effekt på opioidreseptorene hos menneske, unntatt nalmefen-3-O-sulfat som har samme effekt som nalmefen. Nalmefen-3-O-sulfat er tilgjengelig i en konsentrasjon på < 10 % av nalmefen, og det anses derfor som lite sannsynlig at metabolitten bidrar til den farmakologiske effekten av nalmefen.

Eliminasjon

Metabolisme ved glukuronidkonjugering er hovedmekanismen for eliminasjon av nalmefen, med renal utskillelse som viktigste eliminasjonsvei for nalmefen og metabolitter. 54 % av total dose utskilles i urinen som nalmefen-3-glukuronid, mens nalmefen og de andre metabolittene forekommer i urinen med < 3 % hver. Oral clearance av nalmefen er beregnet til 169 l/time, og terminal halveringstid er beregnet til 12,5 timer. Ut ifra data på distribusjon, metabolisme og ekskresjon er det vist at nalmefen har en høy hepatisk ekstraksjonsgrad.

Linearitet/ikke-linearitet

Nalmefen viser en doseuavhengig, lineær farmakokinetisk profil i doseintervallet 18,06 mg til 72,24 mg, med 4,4 ganger økning i C_{maks} og 4,3 ganger økning i AUC_{0-tau} (ved eller nær "steady state"). Nalmefen viser ingen vesentlig farmakokinetisk forskjell mellom kjønn, unge eller eldre, eller mellom etniske grupper. Kroppsstørrelse synes imidlertid å påvirke elimineringen av nalmefen i en viss grad (eliminering øker med økende kroppsstørrelse), men dette er trolig ikke klinisk relevant.

Nedsatt nyrefunksjon

Administrering av en enkelt oral dose nalmefen 18,06 mg til pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon, klassifisert ved bruk av beregnet glomerulær filtrasjonsgrad, resulterte i en økt eksponering for nalmefen sammenlignet med friske frivillige. For pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon var AUC for nalmefen henholdsvis 1,1, 1,4 og 2,4 ganger høyere. C_{max} og eliminasjonshalveringstiden for nalmefen var opp til 1,6 ganger høyere hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Det er ikke sett noen klinisk relevante endringer for t_{max} i noen av gruppene. For den inaktive hovedmetabolitten 3-O-glukuronid, var AUC og C_{max} opp til henholdsvis 5,1 og 1,8 ganger høyere hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.3 og 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

Ved administrering av en enkeltdose nalmefen 18,06 mg til pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon, økte eksponeringen i forhold til hos friske frivillige. Hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon økte eksponeringen 1,5 ganger og oral clearance ble redusert med ca. 35 %. Hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon, økte eksponeringen med 2,9 ganger for AUC og 1,7 ganger for C_{max} , mens oral clearance ble redusert med ca. 60 %. Det ble ikke sett noen klinisk relevante endringer for t_{max} eller elimineringshalveringstid for noen av gruppene. Farmakokinetiske data etter oral administrering av nalmefen til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, er ikke tilgjengelig (se pkt. 4.3 og 4.4).

Eldre

Det er ikke utført noen spesifikk studie med oral dosering til pasienter ≥ 65 år. En studie med i.v. administrering viste at det ikke var noen relevante endringer av farmakokinetikken hos eldre sammenlignet med yngre voksne personer (se pkt. 4.3 og 4.4).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Nalmefen viste seg å ha et potensiale for hudsensibilisering ved analyse av lymfekjertel hos mus etter lokal applisering.

Dyrestudier indikerer ingen direkte skadelige effekter mht. fertilitet, graviditet, embryo/føtal utvikling, fødsel eller utvikling etter fødsel.

I en toksisitetsstudie der man så på embryo/føtal utvikling hos kanin, ble det sett redusert fostervekt og forsinket bendannelse, men ingen alvorlige misdannelser. AUC ved NOAEL (no observed adverse effect level) var lavere enn human eksponering ved anbefalt klinisk dose.

I pre-postnatale toksisitetsstudier med rotter ble det sett en økning i dødfødsler og nedgang i pre-postnatal levedyktighet. Dette ble vurdert å være en indirekte effekt knyttet til toksisitet hos avkommet.

Studier på rotter har vist utskillelse av nalmefen og metabolitter i melk.

Prekliniske data basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet eller karsinogent potensiale, viser ingen spesiell risiko for mennesker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne

Cellulose, mikrokrystallinsk
Laktose, vannfri
Krysspovidon, type A
Magnesiumstearat

Filmdrasjering

Hypromellose
Makrogol 400
Titandioksid (E 171)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blisterpakning: Klar PVC/PVdC-aluminiumsblisterpakninger i kartong
Pakningsstørrelser på 7, 14, 28, 42, 49 og 98 filmdrasjerte tabletter

Lommepakning: Klar PVC/PVdC-aluminiumsblisterpakninger i lommepakninger
Pakningsstørrelser på 7 og 14 filmdrasjerte tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 25. februar 2013

Dato for siste fornyelse: 10. november 2017

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til European Medicines Agency
<http://www.ema.europa.eu/>

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83 og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

En oppdatert RMP skal sendes inn årlig inntil fornyelse.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

KARTONG FOR BLISTER OG LOMMEPAKNING

1. LEGEMIDLETS NAVN

Selincro 18 mg filmdrasjerte tablett
nalmefen

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 18,06 mg nalmefen (som hydrokloriddihydrat)

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

7 filmdrasjerte tablett
14 filmdrasjerte tablett
28 filmdrasjerte tablett
42 filmdrasjerte tablett
49 filmdrasjerte tablett
98 filmdrasjerte tablett

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Selincro

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Selincro 18 mg tablett
nalmefen

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

H. Lundbeck A/S

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

INDRE EMBALLASJE OG LOMMEPAKNING

1. LEGEMIDLETS NAVN

Selincro 18 mg filmdrasjerte tabletter
nalmefen

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 18,06 mg nalmefen (som hydrokloriddihydrat)

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 filmdrasjerte tabletter
28 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Ta 1 tablett daglig, hver dag det er en risiko for å drikke alkohol
Hver dag du tar en tablett, sett kryss i den grønne boksen
Hver dag du konsumerer alkohol, skriv antall standard drinker i den grå boksen
Følg opp på regelmessig basis med legen din, f.eks. månedlig

Kalender for oppfølging av behandling og alkoholinntaket ditt

Ma.

Ti.

On.

To.

Fr.

Lø.

Sø.

Uke

1

2

3

4

5

6

7

8

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/815/007 14 tabletter, lommepakning
EU/1/12/815/008 28 tabletter, lommepakning

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEKATEGORI FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Selincro

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Selincro 18 mg filmdrasjerte tabletter nalmefen

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Selincro er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Selincro
3. Hvordan du bruker Selincro
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Selincro
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Selincro er og hva det brukes mot

Selincro inneholder virkestoffet nalmefen.

Selincro brukes for å redusere forbruket av alkohol hos voksne pasienter med alkoholproblemer som fortsatt har et høyt alkoholinntak 2 uker etter første besøk hos legen.

En person har alkoholproblemer hvis han/hun har et fysisk eller psykisk behov for å drikke alkohol.

Et høyt alkoholforbruk er definert som inntak av mer enn 60 g ren alkohol per dag for menn og mer enn 40 g per dag for kvinner. En flaske vin inneholder f.eks. (750 ml, 12 vol % alkohol) ca. 70 g alkohol og en flaske øl (330 ml, 5 vol % alkohol) ca. 13 g alkohol.

Legen din har forskrevet Selincro fordi du ikke var i stand til å redusere alkoholforbruket på egenhånd. Legen din vil gi deg råd om hvordan du kan etterleve behandlingen og derved redusere alkoholinntaket ditt.

Selincro virker ved å påvirke de prosessene i hjernen som øker trangen til å fortsette å drikke.

Et høyt alkoholinntak gir en økt risiko for helseplager, samt sosiale problemer.

Selincro kan hjelpe deg til å redusere hvor mye alkohol du drikker og holde alkoholinntaket på et lavere nivå.

2. Hva du må vite før du bruker Selincro

Bruk ikke Selincro:

- dersom du er allergisk overfor nalmefen eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- dersom du bruker legemidler som inneholder opioider, f.eks. metadon eller buprenorfin eller smertestillende (som morfin, oksykodon eller andre opioider)

- dersom du er eller nylig har vært avhengig av opioider. Du kan oppleve akutt opioidabstinens (som uvelhet, oppkast, skjelvninger, svette og angst)
- dersom du opplever eller mistenker at du har opioidabstinens
- dersom du har alvorlig nedsatt lever- eller nyrefunksjon
- dersom du opplever eller nylig har opplevd abstinenssymptomer (som å se, høre eller føle ting som ikke er der, kramper og skjelvninger)

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Selincro. Informer legen din om andre sykdommer du kan ha, f.eks. depresjon, kramper, lever- eller nyresykdom.

Du bør ikke bruke Selincro dersom du og legen din er enig om at umiddelbart avhold (ikke drikke noe alkohol) er nødvendig, da Selincro er indisert for reduksjon av alkoholforbruket.

Dersom du trenger akutt legebehandling må du fortelle legen din at du bruker Selincro. Din bruk av Selincro vil kunne ha betydning for legens valg av akuttbehandling.

Dersom du skal ha et kirurgisk inngrep, må du snakke med legen din minst 1 uke før inngrepet. Det kan bli nødvendig å avslutte behandlingen med Selincro midlertidig.

Dersom du har uvanlige opplevelser, enten ser eller hører noe som ikke er der eller ikke føler deg helt som deg selv, og dette vedvarer mer enn noen få dager, må du slutte med Selincro og snakke med legen din.

Den økte selvmordsrisikoen hos alkohol- og stoffmisbrukere, med eller uten samtidig depresjon, blir ikke redusert gjennom inntak av nalmefen.

Dersom du er 65 år eller eldre, bør du snakke med legen din før du bruker Selincro.

Barn og ungdom

Selincro bør ikke brukes av barn eller unge under 18 år fordi Selincro ikke er undersøkt i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Selincro

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Forsiktighet anbefales dersom du bruker legemidler som diklofenak (antiinflammatorisk legemiddel for behandling av for eksempel muskelsmerter), flukonazol (antibiotikum til behandling av sykdommer forårsaket av visse typer sopp), omeprazol (legemiddel som blokkerer produksjon av magesyre) eller rifampicin (antibiotikum til behandling av sykdommer forårsaket av visse typer bakterier) sammen med Selincro.

Dersom du bruker legemidler som inneholder opioider, kan effekten av disse legemidlene bli redusert eller de kan slutte å virke hvis du tar dem sammen med Selincro. Disse legemidlene er f.eks. visse typer hoste- og forkjølelsemidler, visse midler mot diare og sterke smertestillende midler.

Inntak av Selincro sammen med alkohol

Selincro forhindrer ikke alkoholforgiftning.

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Det er ikke kjent om Selincro er trygt å bruke under graviditet og amming.

Selincro anbefales ikke dersom du er gravid.

Dersom du ammer, bør du og legen din diskutere om du bør slutte å amme eller avslutte behandlingen med Selincro, vurdert ut ifra fordelene ved amming for barnet mot fordelene av behandling av deg.

Kjøring og bruk av maskiner

Bivirkninger som forstyrrelser i oppmerksomhet, følelse av å være unormal, kvalme, svimmelhet, somnolens, søvnløshet og hodepine kan forekomme i begynnelsen av behandlingen med Selincro. De fleste av disse reaksjonene var milde eller moderate, oppstod i begynnelsen av behandlingen og varte noen få timer til noen få dager. Disse bivirkningene kan påvirke evnen din til å kjøre bil eller utføre oppgaver som krever oppmerksomhet, inkludert det å bruke maskiner.

Selincro inneholder laktose

Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

3. Hvordan du bruker Selincro

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Hvor mye skal du ta

- Den anbefalte dosen er 1 tablett på dager hvor du tror det er en risiko for at du vil drikke alkohol
- Maksimaldosen er 1 tablett daglig

Hvordan og når skal du ta legemidlet

- Selincro skal tas gjennom munnen (oral bruk).
- Du bør ta tablettene 1-2 timer før du begynner å drikke alkohol
- Tabletten skal svelges hel, ikke knus eller del tabletten, da Selincro kan forårsake hudsensibilisering i direkte kontakt med huden.
- Du kan ta Selincro med eller uten mat
- Du kan forvente at du klarer å redusere alkoholinntaket ditt innen den første måneden etter at du starter behandling med Selincro
- Legen din vil følge deg opp jevnlig, for eksempel månedlig, etter at du har startet behandling med Selincro; hvor ofte vil avhenge av hvordan det går med deg. Dere vil sammen bestemme hvordan behandlingen skal fortsette.

Dersom du tar for mye av Selincro

Dersom du tror du har tatt for mange Selincro-tabletter må du kontakte legen din eller apotek.

Dersom du har glemt å ta Selincro

Ta en tablett så raskt som mulig dersom du har begynt å drikke alkohol uten å ta Selincro.

Dersom du avbryter behandling med Selincro

Etter at du har avsluttet behandling med Selincro, kan du i noen få dager bli mindre følsom for effekten av legemidler som inneholder opioider.

Spør lege eller apotek dersom du har noen andre spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Noen få tilfeller av å se, høre eller føle ting som ikke er der eller ikke føle seg helt som seg selv er rapportert. Hyppigheten av disse bivirkningene kan ikke beregnes ut ifra tilgjengelige data.

Bivirkningene som er rapportert ved bruk av Selincro, var hovedsakelig milde eller moderate, oppstod i begynnelsen av behandlingen og varte noen få timer til få dager. Dersom du fortsetter behandlingen med Selincro, eller starter igjen etter avbrutt behandling, vil du sannsynligvis ikke få bivirkninger. I noen tilfeller kan det være vanskelig å skille bivirkninger fra de symptomene du føler når du reduserer alkoholinntaket.

Følgende bivirkninger er rapportert med Selincro:

Svært vanlige (forekommer hos flere enn 1 av 10 personer)

- uvelhet
- svimmelhet
- søvnløshet
- hodepine

Vanlige (forekommer hos inntil 1 av 10 personer)

- nedsatt appetitt
- søvnvansker, forvirring, rastløshet, redusert sexlyst
- døsigheit, rykninger i kroppen, nedsatt oppmerksomhet, merkelig stikkende følelse i huden, redusert følsomhet for berøring
- følelse av rask, kraftig og ujevn hjertebank
- oppkast, munntørrehet, diaré
- økt svette
- muskelspasmmer
- utmattelse (fatigue), svakhet, ubehag eller uro, føle seg unormal
- vekttap

Andre bivirkninger (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

- ser, hører eller føler noe som ikke er der
- ikke føler deg helt som deg selv
- muskelsmerter

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Selincro

- Oppbevares utilgjengelig for barn
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på blister og kartong etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden
- Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser
- Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager synlige tegn på forringelse av tablettene, som sprukne eller knuste tabletter
- Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Selincro

- Hver filmdrasjerte tablett inneholder 18,06 mg nalmefen (som hydrokloriddihydrat)
- Andre hjelpestoffer er:
Tablettkjernen: Mikrokrystallinsk cellulose, vannfri laktose, krysspovidon (type A), magnesiumstearat.
Filmdrasjeringen på tablettene inneholder: hypromellose, makrogol 400, titandioksid (E 171).

Hvordan Selincro ser ut og innholdet i pakningen

Selincro er en hvit, oval, bikonveks, filmdrasjert tablett 6,0 x 8,75 mm.
Tabletten er merket "S" på en side.

Selincro er tilgjengelig i pakninger med 7, 14, 28, 42, 49 eller 98 tabletter i blisterbrett og i pakninger med 14 eller 28 tabletter i lommepakning.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Elaiapharm
2881, Route de Crêtes
Z.I. Les Bouillides
Sophia Antipolis
06560 Valbonne
Frankrike

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

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

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

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

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

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

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

VEDLEGG IV

**VITENSKAPELIGE KONKLUSJONER OG GRUNNLAG FOR ENDRING I VILKÅRENE
FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for nalmefen, har CHMP kommet frem til følgende konklusjoner:

Totalt 35 tilfeller av myalgi ble kumulativt rapportert fra kilder etter markedsføringen, inkludert 10 alvorlige og 25 ikke-alvorlige tilfeller. I 20 av disse tilfellene forsvant bivirkningene når legemidlet ble seponert. Årsakssammenhengen ble vurdert som sannsynlig i ett tilfelle fordi bivirkningene kom tilbake ved re-introduksjon av legemidlet og som mulig i 16 tilfeller på grunn av den tidsmessige sammenhengen. I 6 tilfeller ble årsakssammenhengen ansett som usannsynlig, og 12 tilfeller kunne ikke evalueres på grunn av utilstrekkelig informasjon. I fase III Otsuka-studien var forekomsten av myalgi økt i nalmefengruppene sammenlignet med placebogruppen (20 mg nalmefen: 1,6 %; 10 mg nalmefen: 1,1 %; placebo: 0,4 %). Myalgi ble ansett å være en bivirkning av legemidlet, med en mulig årsakssammenheng i frekvenskategorien "ikke kjent".

10 tilfeller av selvmord/selvskaade ble rapportert etter markedsføring under PSUR-rapporteringsperioden. De fleste av disse tilfellene rapporterte enten sterke bakenforliggende faktorer, inkludert medisinsk historikk med depresjon, angst, psykose og stoffmisbruk eller manglet viktig informasjon for å gi en tilstrekkelig årsaksvurdering. Med tanke på at suicidalitet er alvorlig, ble en advarsel om risikoen for selvmordstanker hos alkohol- og stoffmisbrukere ansett som viktig for forskriverne.

Med tanke på informasjonen som er fremsatt i den evaluerte periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten, mener PRAC at endringer i produktinformasjonen til det medisinske produktet som inneholder nalmefen var berettiget.

CHMP støtter PRACs vitenskapelig konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for nalmefen, mener CHMP at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder nalmefen er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CHMP anbefaler å endre vilkårene for markedsføringstillatelsen(e).