

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Selincro 18 mg filmovertrukne tabletter.

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Én filmovertrukket tablet indeholder 18,06 mg nalmefen (som hydrochloriddihydrat).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Én filmovertrukket tablet indeholder 60,68 mg lactose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## **3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukket tablet (tablet).

Hvid, oval, bikonveks, 6,0 x 8,75 mm filmovertrukket tablet med "S" præget på den ene side af tableten.

## **4. KLINISKE OPLYSNINGER**

### **4.1 Terapeutiske indikationer**

Selincro er indiceret til reduktion af alkoholforbruget hos voksne alkoholafhængige patienter, som har et stort alkoholforbrug (Drinking Risk Level (DRL)) [se pkt. 5.1] uden fysiske abstinenssymptomer, og som ikke kræver øjeblikkelig afrusning.

Selincro bør kun ordineres sammen med løbende psykosocial støtte, der fokuserer på at fremme overholdelsen af behandlingen og på at reducere alkoholforbruget.

Selincro bør kun ordineres til patienter, som fortsat har et stort alkoholforbrug to uger efter den første vurdering.

### **4.2 Dosering og administration**

#### Dosering

Ved den første konsultation skal patientens kliniske status, alkoholafhængighed og alkoholforbrug vurderes (baseret på patientens egne oplysninger). Lægen bør derefter bede patienten om at notere sit alkoholforbrug i ca. to uger.

Ved den næste konsultation kan Selincro ordineres til de patienter, som fortsat havde et stort alkoholforbrug (se pkt. 5.1) i løbet af de to uger, sammen med psykosocial intervention, der fokuserer på at fremme overholdelsen af behandlingen og på at reducere alkoholforbruget.

Selincro skal tages efter behov. Hver dag patienten erkender at have en risiko for at indtage alkohol, skal patienten tage én tablet helst 1-2 timer før det tidspunkt, hvor patienten forventer at drikke. Hvis patienten er begyndt at drikke alkohol uden at have taget Selincro, skal patienten så hurtigt som muligt tage én tablet.

Den maksimale dosis Selincro er én tablet dagligt. Selincro kan tages med eller uden mad (se pkt. 5.2).

I pivotale forsøg sås den største forbedring inden for de første fire uger. Patientens respons på behandlingen og behovet for fortsat farmakoterapi skal vurderes regelmæssigt (f.eks. en gang om måneden) (se pkt. 5.1). Lægen skal fortsat vurdere patientens fremskridt i forhold til reduktion af alkoholforbruget, patientens generelle funktionsevne, overholdelse af behandlingen og evt. mulige bivirkninger. Der foreligger kliniske data for brug af Selincro under randomiserede, kontrollerede forhold i en periode på 6 til 12 måneder. Der skal udvises forsigtighed, hvis Selincro ordineres i mere end 1 år.

### Særlige patientgrupper

#### *Ældre (≥65 år)*

Der er ingen anbefalinger om dosisjusteringer for denne patientgruppe (se pkt. 4.4 og 5.2).

#### *Nedsat nyrefunktion*

Der er ingen anbefalinger om dosisjusteringer for patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

#### *Nedsat leverfunktion*

Der er ingen anbefalinger om dosisjusteringer for patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

#### *Pædiatrisk population*

Selincros sikkerhed og virkning hos børn og unge <18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data (se pkt. 5.1).

### Administration

Selincro er til oral anvendelse.

Den filmovertrukne tablet skal synkes hel.

Den filmovertrukne tablet må ikke deles eller knuses, da nalmefen kan forårsage hudsensibilisering ved direkte kontakt med huden (se pkt. 5.3).

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Patienter, der tager opioidagonister (såsom opioidanalgetika, opioider til substitutionsbehandling med opioidagonister (f.eks. metadon) eller partielle agonister (f.eks. buprenorphin)) (se pkt. 4.4).

Patienter med nuværende eller nylig opioidafhængighed.

Patienter med akutte opioidabstinenssymptomer.

Patienter, der menes at have anvendt opioider for nylig.

Patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klassifikation).

Patienter med svært nedsat nyrefunktion (eGFR <30 ml/min pr. 1,73 m<sup>2</sup>).

Patienter, der for nylig har haft akut alkoholabstinenssyndrom (inklusive hallucinationer, kramper og delirium tremens).

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Selincro er ikke beregnet til patienter, hvor behandlingsmålet er omgående afholdenhed. En reduktion af alkoholforbruget er et delmål hen imod afholdenhed.

## Administration af opioid

Hvis en patient i behandling med Selincro har brug for behandling med et opioid i en nødsituation, kan den dosis opioid, der er nødvendig for at opnå den ønskede virkning, være højere end normalt. Patienten skal overvåges nøje for symptomer på respirationshæmning efter administration af et opioid og for andre uønskede reaktioner.

Hvis der er brug for behandling med et opioid i en nødsituation, skal dosis altid titreres individuelt. Hvis der er behov for usædvanligt store doser, skal patienten holdes under nøje observation.

Selincro skal midlertidigt seponeres 1 uge før forventet brug af opioider, f.eks. hvis der skal bruges opioidanalgetika under elektiv operation.

Den ordinerende læge skal informere patienten om, at det er vigtigt at oplyse sundhedspersonalet om seneste indtagelse af Selincro, hvis det bliver nødvendigt at anvende et opioid.

Der skal udvises forsigtighed ved brug af lægemidler, der indeholder opioider (f.eks. hostemedicin, opioidanalgetika (se pkt. 4.5)).

## Co-morbiditet

### *Psykiatriske lidelser*

Der er rapporteret psykiske bivirkninger i de kliniske undersøgelser (se pkt. 4.8). Hvis patienterne udvikler psykiatriske symptomer, der ikke er forbundet med behandlingsstart med Selincro, og/eller som ikke er forbigående, skal den ordinerende læge overveje alternative årsager til symptomerne og foretage en vurdering af, om det fortsat er nødvendigt at behandle med Selincro.

Selincro er ikke blevet undersøgt hos patienter med ustabile psykiatriske lidelser. Der skal udvises forsigtighed, hvis Selincro ordineres til patienter med eksisterende psykiatrisk co-morbiditet, såsom moderat til svær depression.

Den øgede selvmordsrisiko hos alkohol- og stofmisbrugere, med eller uden medfølgende depression, reduceres ikke ved indtagelse af nalmefen.

### *Krampeanfald*

Der er begrænset erfaring med patienter, der tidligere har haft kramper inklusive alkoholabstinenskrampes.

Der skal udvises forsigtighed, hvis der iværksættes behandling rettet mod reduktion af alkoholforbruget til sådanne patienter.

### *Nedsat nyre- eller leverfunktion*

Selincro bliver i udstrakt grad omdannet i leveren og udskilles hovedsageligt i urinen. Derfor skal der udvises forsigtighed ved ordinerings af Selincro til patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion eller let eller moderat nedsat nyrefunktion, f.eks. ved hyppigere kontrol.

Der skal udvises forsigtighed, hvis Selincro ordineres til patienter med forhøjede værdier af ALAT eller ASAT (>3x ULN), da disse patienter blev ekskluderet fra det kliniske udviklingsprogram.

## Ældre patienter (≥65 år)

Der er begrænsede kliniske data vedrørende anvendelse af Selincro til patienter ≥65 år med alkoholafhængighed.

Der skal udvises forsigtighed ved ordinerings af Selincro til patienter ≥65 år (se pkt. 4.2 og 5.2).

## Andet

Der skal udvises forsigtighed, hvis Selincro gives samtidigt med en potent UGT2B7 hæmmer (se pkt. 4.5).

## Lactose

Selincro bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form af hereditær lactasemangel (Lapp Lactase deficiency) eller glucose/galactosemalabsorption.

### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført *in vivo*-lægemiddelinteraktionsstudier.

På baggrund af *in vitro*-studier forventes der ingen klinisk relevante interaktioner mellem nalmefen eller dets metabolitter og andre lægemidler, der anvendes samtidigt og som metaboliseres af de mest almindelige CYP450- og UGT-enzymmer eller membrantransportører. Samtidig indtagelse af lægemidler, der er potente hæmmere af UGT2B7-enzymet (f.eks. diclofenac, fluconazol, medroxyprogesteronacetat, meclofenaminsyre), kan øge optagelsen af nalmefen signifikant. Det er usandsynligt, at det vil give problemer ved lejlighedsvis brug, men ved langvarig samtidig anvendelse af en potent hæmmer af UGT2B7 kan det ikke udelukkes, at der kan forekomme en stigning i optagelsen af nalmefen (se pkt. 4.4). Omvendt kan samtidig administration af en UGT inducer (f.eks. dexamethason, phenobarbital, rifampicin, omeprazol) muligvis medføre subterapeutiske plasmakoncentrationer af nalmefen.

Hvis Selincro tages samtidig med opioidagonister (f.eks. visse lægemidler mod hoste og forkølelse, visse lægemidler mod diarré og opioidanalgetika), får patienten muligvis ikke gavn af opioidagonisten.

Der er ikke nogen klinisk relevant farmakokinetisk lægemiddelinteraktion mellem nalmefen og alkohol. Der synes at være en lille nedsættelse af kognitiv og psykomotorisk formåen efter indgivelse af nalmefen, men virkningen af samtidig indtagelse af nalmefen og alkohol oversteg ikke den samlede virkning af hvert stof, når det blev taget alene.

Samtidig indtagelse af alkohol og Selincro forhindrer ikke alkoholens berusende virkning.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

#### Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data (færre end 300 graviditeter) fra anvendelse af nalmefen til gravide kvinder.

Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Selincro bør ikke anvendes under graviditeten.

#### Amning

De tilgængelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyreforsøg har vist, at nalmefen/metabolitter udskilles i mælk (se pkt. 5.3). Det vides ikke, om nalmefen udskilles i human modermælk.

En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes.

Det skal besluttes, om amningen skal ophøre, eller om man skal ophøre med/afstå fra behandling med Selincro, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

### Fertilitet

I fertilitetsforsøg med rotter blev der ikke observeret nogen effekt af nalmefen på fertilitet, parring, drægtighed og spermparametre.

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Bivirkninger såsom koncentrationsvanskeligheder, en følelse af at være unormal, kvalme, svimmelhed, somnolens, søvnløshed og hovedpine kan forekomme efter administration af nalmefen (se pkt. 4.8). Hovedparten af disse bivirkninger var milde eller moderate, sås i forbindelse med opstart af behandling og var kortvarige.

Selincro kan derfor i mindre til moderat grad påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner, og patienter skal udvise forsigtighed, særligt når de begynder behandling med Selincro.

### **4.8 Bivirkninger**

#### Resumé af sikkerhedsprofilen

Hyppigheden af bivirkningerne i Tabel 1 er beregnet på baggrund af tre randomiserede, dobbeltblinde, placebokontrollerede undersøgelser hos patienter med alkoholafhængighed.

De mest almindelige bivirkninger var kvalme, svimmelhed, søvnløshed og hovedpine. Hovedparten af disse bivirkninger var milde eller moderate, sås i forbindelse med opstart af behandling og var kortvarige.

Der er indberettet konfusion og sjældent tilfælde af hallucinationer og dissociation i de kliniske undersøgelser. Hovedparten af disse bivirkninger var milde eller moderate, sås i forbindelse med opstart af behandling og var kortvarige (varede fra nogle få timer til nogle få dage). De fleste af bivirkningerne forsvandt ved fortsat behandling og opstod ikke igen ved gentaget indgivelse. Selvom disse bivirkninger generelt var kortvarige, kunne de også være tegn på alkoholpsykose, alkoholabstinenssyndrom eller samtidig psykiatrisk sygdom.

#### Liste over bivirkninger i tabelform

Hyppighederne defineres som: Meget almindelige ( $\geq 1/10$ ), almindelige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelige ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjældne ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), meget sjældne ( $< 1/10.000$ ) eller ikke kendte (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 1 Hyppigheden af bivirkningerne

<i>Systemorganklasse</i>	<i>Hyppighed</i>	<i>Bivirkning</i>
Metabolisme og ernæring	Almindelig	Nedsat appetit
Psykiske forstyrrelser	Meget almindelig	Søvnløshed
	Almindelig	Søvnforstyrrelser
		Konfusion
		Rastløshed

		Nedsat libido (inklusive tab af sexlyst)
	Ikke kendt	Hallucinationer (inklusive hørehallucinationer, taktile hallucinationer, synshallucinationer og somatiske hallucinationer)
		Dissociation
Nervesystemet	Meget almindelig	Svimmelhed
		Hovedpine
	Almindelig	Somnolens
		Tremor
		Opmærksomhedsforstyrrelser
		Paræstesi
	Hypæstesi	
Hjerte	Almindelig	Takykardi
		Palpitationer
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Kvalme
	Almindelig	Opkastning
		Mundtørhed
		Diarré
Hud og subkutane væv	Almindelig	Hyperhidrose
	Ikke kendt	Angioødem
		Urticaria
		Pruritus
		Udslæt
		Erytem
Knogler, led, muskler og bindevæv	Almindelig	Muskelkramper
	Ikke kendt	Myalgi
Det reproduktive system og mammae	Ikke kendt	Priapisme
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindelig	Træthed
		Asteni
		Generel utilpashed
		Generel unormal følelse
Undersøgelser	Almindelig	Vægttab

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendix V.

#### **4.9 Overdosering**

Nalmefendoser på op til 90 mg dagligt i 16 uger blev undersøgt i et studie med patienter, der var blevet diagnosticeret med ludomani. I et studie med patienter med interstitiel cystitis fik 20 patienter 108 mg nalmefen dagligt i mere end to år. Der er indberettet indtagelse af en enkelt dosis på 450 mg nalmefen uden ændringer i blodtryk, hjertefrekvens, respirationsfrekvens og legemstemperatur.

Der er ikke set usædvanlige bivirkningsmønstre i disse sammenhænge, men der er begrænset erfaring.

I tilfælde af overdosering bør patienten observeres, og der bør gives symptomatisk behandling.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Centralnervesystemet, øvrige lægemidler - lægemidler til alkoholafhængighed, ATC-kode: N07BB05

#### Virkningsmekanisme

Nalmefen er en opioidsystemmodulator med en distinkt  $\mu$ ,  $\delta$  og  $\kappa$  receptorprofil.

- *In vitro*-forsøg har vist, at nalmefen er en selektiv opioidreceptorligand med antagonistvirkning på  $\mu$ - og  $\delta$ -receptorerne og partiel agonistaktivitet på  $\kappa$ -receptoren.
- *In vivo*-forsøg har vist, at nalmefen reducerer alkoholforbruget, muligvis ved at påvirke kortikomesolimbiske funktioner.

Data fra ikke-kliniske studier, kliniske studier samt fra litteraturen tyder ikke på, at der er risiko for afhængighed eller misbrug af Selincro.

#### Klinisk virkning og sikkerhed

Selincros virkning på reduktion af alkoholforbruget hos patienter med alkoholafhængighed (DSM-IV) blev evalueret i to effektundersøgelser. Patienter med tidligere delirium tremens, hallucinationer, kramper, signifikant psykiatrisk co-morbiditet eller signifikant leverfunktionsabnormalitet samt patienter med signifikante, fysiske abstinenssymptomer ved screening eller randomisering blev ekskluderet. De fleste (80%) af de patienter, der blev inkluderet, havde ved screening et stort eller meget stort alkoholforbrug (alkoholforbrug >60 g dagligt for mænds vedkommende og >40 g dagligt for kvinders vedkommende i henhold til WHO's DRL om alkoholindtagelse). Af disse havde 65% fortsat et stort eller meget stort alkoholforbrug mellem screeningen og randomiseringen.

Begge undersøgelser var randomiserede, dobbeltblinde, parallelgruppe- og placebokontrollerede. Efter 6 måneders behandling blev de patienter, der fik Selincro, randomiseret igen til enten at få placebo eller Selincro i en udfasningsperiode på 1 måned. Selincros virkning blev også evalueret i en randomiseret, dobbeltblind, parallelgruppe- og placebokontrolleret undersøgelse af ét års varighed. Undersøgelserne inkluderede i alt 1.941 patienter, hvoraf 1.144 blev behandlet med 18 mg Selincro efter behov.

Patienternes kliniske status, sociale situation og alkoholforbrugsmønstre blev evalueret ved det første besøg (baseret på patientens egne oplysninger). Ved randomiseringen, som fandt sted 1-2 uger senere, blev alkoholforbruget revurderet, og behandling med Selincro blev initieret sammen med psykosocial intervention (BRENDA), der fokuserede på at fremme overholdelsen af behandlingen og på at reducere alkoholforbruget. Selincro blev ordineret efter behov, hvilket resulterede i, at patienterne tog Selincro ca. halvdelen af dagene i gennemsnit.

Selincros virkning blev målt ved at bruge to primære endepunkter, nemlig ændringen fra baseline til Måned 6 i det månedlige antal af dage med stort alkoholforbrug - Heavy Drinking Days (HDDs) - og ændringen fra baseline til Måned 6 i det daglige totale alkoholforbrug - Total Alcohol Consumption (TAC). En HDD blev defineret som en dag med et forbrug  $\geq 60$  g ren alkohol for mænds vedkommende og  $\geq 40$  g for kvinders vedkommende.

Hos nogle patienter sås en signifikant reduktion i antallet af HDDs og TAC i perioden mellem det første besøg (screeningen) og randomiseringen på grund af ikke-farmakologiske virkninger.

I undersøgelse 1 (n=579) og 2 (n=655) reducerede hhv. 18% og 33% af den samlede population deres alkoholforbrug betragteligt i perioden mellem screening og randomisering. Hvad angår patienterne, som havde et stort eller meget stort alkoholforbrug ved baseline, oplevede 35% af patienterne en forbedring på grund af ikke-farmakologiske virkninger i perioden mellem det første besøg (screeningen) og randomiseringen. Ved randomiseringen indtog disse patienter en så lille mængde



alkohol, at der kun var en meget lille mulighed for yderligere reduktion ('floor effect'). Derfor blev de patienter, der fortsat havde et stort eller meget stort alkoholforbrug ved randomiseringen, post hoc defineret som målpopulationen. Hos denne post-hoc population var behandlingseffekten større end behandlingseffekten hos den samlede population.

Selincros kliniske effekt og kliniske relevans blev analyseret hos patienter med et stort eller meget stort alkoholforbrug ved screening og randomisering. Ved baseline havde patienterne i gennemsnit 23 HDDs pr. måned (11% af patienterne havde færre end 14 HDDs pr. måned) og drak 106 g dagligt. Målt på en skala over alkoholafhængighed - Alcohol Dependence Scale - havde de fleste af patienterne en lav alkoholafhængighed (55% havde en score på 0-13) eller en intermediær alkoholafhængighed (36% havde en score på 14-21).

#### Post-hoc effektanalyse hos patienter med forsat stort eller meget stort alkoholforbrug ved randomisering

I undersøgelse 1 var andelen af patienter, som trak sig ud af undersøgelsen, større i gruppen behandlet med Selincro end i gruppen behandlet med placebo (hhv. 50% og 32%). I Selincro gruppen (n=171) var der 23 dage pr. måned med stort alkoholforbrug ved baseline, og i placebogruppen (n=167) var der 23 dage pr. måned ved baseline. For de patienter, som fortsatte i undersøgelsen og gav effektdata ved Måned 6, var der i Selincro gruppen (n=85) 9 dage om måneden med stort alkoholforbrug og 14 dage om måneden i placebogruppen (n=114). Det daglige totale alkoholforbrug var 102 g dagligt ved baseline i Selincro gruppen (n=171) og 99 g dagligt ved baseline i placebogruppen (n=167). For de patienter, som fortsatte i undersøgelsen og gav effektdata ved Måned 6, var det daglige totale alkoholforbrug 40 g dagligt i Selincro gruppen (n=85) og 57 g dagligt i placebogruppen (n=114).

I undersøgelse 2 var andelen af patienter, som trak sig ud af undersøgelsen, større i gruppen behandlet med Selincro end i gruppen behandlet med placebo (hhv. 30% og 28%). I Selincro gruppen (n=148) var der 23 dage pr. måned med stort alkoholforbrug ved baseline, og i placebogruppen (n=155) var der 22 dage pr. måned ved baseline. For de patienter, som fortsatte i undersøgelsen og gav effektdata ved Måned 6, var der i Selincro gruppen (n=103) 10 dage om måneden med stort alkoholforbrug og 12 dage om måneden i placebogruppen (n=111). Det daglige totale alkoholforbrug var 113 g dagligt ved baseline i Selincro gruppen (n=148) og 108 g dagligt ved baseline i placebogruppen (n=155). For de patienter, som fortsatte i undersøgelsen og gav effektdata ved Måned 6, var det daglige totale alkoholforbrug 44 g dagligt i Selincro gruppen (n=103) og 52 g dagligt i placebogruppen (n=111).

Respondentanalyser af de samlede data fra de to undersøgelser er vist i Tabel 2.

**Tabel 2 Samlede respondentanalyseresultater hos patienter med et stort eller meget stort alkoholforbrug ved screening og randomisering**

Respons <sup>a</sup>	Placebo	Nalmefen	Odds ratio (95% CI)	p-værdi
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 Analysen inkluderer de patienter, der trak sig ud, som non-respondere

B  $\geq$ 70% reduktion fra baseline i TAC ved Måned 6 (28 dages periode)

c 0 til 4 HDDs/måned ved Måned 6 (28 dages periode)

Der er begrænsede data til rådighed for Selincro i udfasningsperioden af 1 måneds varighed.

#### 1-årig undersøgelse

Denne undersøgelse omfattede i alt 665 patienter, hvoraf 52% af patienterne havde et stort eller meget stort alkoholforbrug ved baseline. Af disse patienter havde 52% (hvilket svarede til 27% af den samlede population) fortsat et stort eller meget stort alkoholforbrug ved randomiseringen. I denne post-hoc målpopulation var der flere patienter i nalmefen behandling, der stoppede i undersøgelsen (45%), sammenlignet med de patienter, der fik placebo (31%). I Selincro gruppen (n=141) var der 19 dage pr. måned med stort alkoholforbrug ved baseline, og i placebogruppen (n=42) var der 19 dage pr.

måned ved baseline. For de patienter, som fortsatte i undersøgelsen og gav effektdata efter 1 år, var der i Selincro gruppen (n=78) 5 dage om måneden med stort alkoholforbrug og 10 dage om måneden i placebogruppen (n=29). Det daglige totale alkoholforbrug var 100 g dagligt ved baseline i Selincro gruppen (n=141) og 101 g dagligt ved baseline i placebogruppen (n=42). For de patienter, som fortsatte i undersøgelsen og gav effektdata efter 1 år, var det daglige totale alkoholforbrug 24 g dagligt i Selincro gruppen (n=78) og 47 g dagligt i placebogruppen (n=29).

### Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Selincro i alle undergrupper af den pædiatriske population til behandling af alkoholafhængighed (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

### Absorption

Nalmefen absorberes hurtigt efter en enkelt peroral administration af 18,06 mg med en maksimal koncentration ( $C_{max}$ ) på 16,5 ng/ml efter ca. 1½ time og en eksponering (AUC) på 131 ng\*h/ml.

Nalmefens fuldstændige perorale biotilgængelighed er 41%. Indtagelse af mad med højt fedtindhold øger den samlede eksponering (AUC) med 30% og den maksimale koncentration ( $C_{max}$ ) med 50%. Tidspunktet til maksimal koncentration ( $t_{max}$ ) udsættes med 30 minutter ( $t_{max}$  er 1½ time). Det er usandsynligt, at denne ændring har klinisk relevans.

### Fordeling

Nalmefens gennemsnitlige proteinbundne fraktion i plasma er ca. 30%. Det estimerede fordelingsvolumen ( $V_d/F$ ) er ca. 3200 l.

Data indsamlet i en (PET) undersøgelse viste 94% til 100% receptorbinding inden for 3 timer efter en enkelt og gentagen daglig dosering med 18,06 mg nalmefen, hvilket tyder på, at nalmefen let krydser blodhjernebarrieren.

### Biotransformation

Efter peroral administration gennemgår nalmefen en omfattende og hurtig metabolisme til hovedmetabolitten nalmefen 3-O-glukoronid, hvor UGT2B7 enzymet hovedsagelig har ansvaret for omdannelsen og med UGT1A3 og UGT1A8 enzymerne som mindre bidragere. En lille del af nalmefen omdannes til nalmefen 3-O-sulfat ved sulfatering og til nornalmefen ved CYP3A4/5. Nornalmefen omdannes yderligere til nornalmefen 3-O-glukoronid og nornalmefen 3-O-sulfat. Metabolitterne anses ikke for at bidrage med signifikant farmakologisk virkning på opioidreceptorerne hos mennesker på nær nalmefen 3-O-sulfat, som har en styrke svarende til nalmefen. Men nalmefen 3-O-sulfat findes i koncentrationer, der er mindre end 10% af nalmefens, og det anses derfor som meget usandsynligt, at det bidrager væsentligt til nalmefens farmakologiske effekt.

### Elimination

Nalmefens primære clearancemekanisme er metabolisme ved glukuronidkonjugering, og den væsentligste udskillelsesvej for nalmefen og dets metabolitter er via nyrerne. 54% af den totale dosis udskilles via urinen som nalmefen 3-O-glukoronid, mens nalmefen og dets andre metabolitter findes i urinen i mængder under 3% for hver.

Nalmefens orale clearance ( $CL/F$ ) blev estimeret til 169 l/t, og den endelige halveringstid blev estimeret til 12,5 time.

Det kunne tyde på, at nalmefen har en høj udskillelsesratio via leveren at dømme ud fra distributions-, metabolisme- og udskillelsesdata.

#### Linearitet/non-linearitet

Nalmefen har en dosisafhængig lineær farmakokinetisk profil i dosisintervallet 18,06 mg til 72,24 mg med en 4,4 gange øgning i  $C_{\max}$  og en 4,3 gange øgning i  $AUC_{0-\tau}$  (ved eller nær steady state).

Nalmefen udviser ingen væsentlige farmakokinetiske forskelle mellem kønnene, mellem unge og ældre eller mellem etniske grupper.

Det tyder imidlertid på, at kropsstørrelse kan påvirke nalmefens clearance i mindre grad (clearance stiger i takt med kropsstørrelsen), men det er usandsynligt, at det har klinisk relevans.

#### Nedsat nyrefunktion

Administration af en enkelt oral dosis på 18,06 mg nalmefen til patienter med let, moderat eller svært nedsat nyrefunktion, klassificeret efter den estimerede glomerulære filtrationshastighed, resulterede i en øget eksponering for nalmefen sammenlignet med raske forsøgspersoner. For patienter med let, moderat eller svært nedsat nyrefunktion var AUC for nalmefen hhv. 1,1, 1,4 og 2,4 gange højere. Derudover var  $C_{\max}$  og eliminationshalveringstiden for nalmefen op til 1,6 gange højere hos patienter med svært nedsat nyrefunktion. Der blev ikke observeret klinisk relevante ændringer i  $t_{\max}$  for nogen af grupperne. For den inaktive hovedmetabolit nalmefen-3-O-glukuronid var AUC og  $C_{\max}$  op til hhv. 5,1 og 1,8 gange højere hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.3 og 4.4).

#### Nedsat leverfunktion

Administration af en enkelt dosis nalmefen 18,06 mg til patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion øgede eksponeringen i forhold til raske forsøgspersoner. Hos patienter med let nedsat leverfunktion steg eksponeringen 1,5 gange, og den orale clearance faldt med ca. 35%. Hos patienter med moderat nedsat leverfunktion steg eksponeringen 2,9 gange for AUC og 1,7 gange for  $C_{\max}$ , mens den orale clearance faldt med ca. 60%. Der sås ingen klinisk relevante forandringer i  $t_{\max}$  eller eliminationshalveringstiden for nogen af grupperne.

Der findes ikke tilgængelige farmakokinetiske data efter peroral administration af nalmefen til patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3 og 4.4).

#### Ældre patienter

Der er ikke udført nogen specifik undersøgelse med peroral administration hos patienter  $\geq 65$  år. En undersøgelse med intravenøs administration indikerede, at der ikke var relevante ændringer i farmakokinetikken hos ældre sammenlignet med ikke-ældre voksne (se pkt. 4.2 og 4.4).

### **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Det blev påvist, at nalmefen havde risiko for at fremkalde hudsensibilisering i "The Mouse Local Lymph Node Assay" (LLNA) efter topikal anvendelse.

Dyreforsøg har ikke vist nogen direkte skadelige virkninger med hensyn til fertilitet, graviditet, embryoets/fostrets udvikling, fødslen eller den postnatale udvikling.

I et studie af embryo/føtal udviklingstoksicitet hos kaniner sås der virkninger på fostrene i form af reduceret føtalvægt og forsinket knogledannelse, men ingen større anomalier. Ved disse virkninger var AUC ved 'no observed adverse effect level' (NOAEL) lavere end eksponeringen hos mennesker ved den anbefalede kliniske dosis.

I præ-/postnatale toksicitetsstudier med rotter sås der en stigning i antallet af dødfødte unger og et fald i postnatal levedygtighed hos ungerne. Dette ansås for at være en indirekte virkning relateret til toksicitet hos moderdyret.

Undersøgelser med rotter har vist, at nalmefen og dets metabolitter udskilles i brystmælk.

De prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet eller karcinogenicitet.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

#### Tabletkerne

Mikrokrystallinsk cellulose  
Lactose, vandfri  
Crospovidon, type A  
Magnesiumstearat

#### Tabletovertræk

Hypromellose  
Macrogol 400  
Titandioxid (E171)

### **6.2 Uforlideligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

3 år.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Bliester: Klar PVC/PVdC aluminiumsblister i papæsker  
Pakningsstørrelser a 7, 14, 28, 42, 49 og 98 filmovertrukne tabletter

Papfolder: Klar PVC/PVdC aluminiumsblister i papfolder-papæsker  
Pakningsstørrelser a 7 og 14 filmovertrukne tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **6.6 Regler for bortskaffelse**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-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, papfolder  
EU/1/12/815/008 28 tabletter, papfolder

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 25. februar 2013  
Dato for seneste fornyelse: 10. november 2017

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om Selincro findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

## **A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet er receptpligtigt.

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSURer)**

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

En opdateret RMP skal fremsendes årligt indtil forlængelse.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**



## **A. ETIKETERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**ÆSKE TIL BLISTERPAKNINGER OG BLISTERKORT I PAPPOLDER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Selincro 18 mg filmovertrukne tabletter  
nalmefen

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Én filmovertrukket tablet indeholder 18,06 mg nalmefen (som hydrochloriddihydrat).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

7 filmovertrukne tabletter  
14 filmovertrukne tabletter  
28 filmovertrukne tabletter  
42 filmovertrukne tabletter  
49 filmovertrukne tabletter  
98 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-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, papfolder  
EU/1/12/815/008 28 tabletter, papfolder

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSEKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Selincro

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER**

**BLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Selincro 18 mg tablet  
nalmefen

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

H. Lundbeck A/S

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**INDRE EMBALLAGE – BLISTERKORT I PAPPOLDER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Selincro 18 mg filmovertrukne tabletter  
nalmefen

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Én filmovertrukket tablet indeholder 18,06 mg nalmefen (som hydrochloriddihydrat).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

14 filmovertrukne tabletter  
28 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Tag 1 tablet om dagen, hver dag du erkender at have en risiko for at indtage alkohol.  
Sæt kryds i den grønne kasse, hver dag du tager en tablet.  
Skriv antallet af standard genstande i den grå kasse, hver dag du drikker alkohol.  
Følg regelmæssigt op med din egen læge, f.eks. månedligt.

Kalender til at følge din behandling og dit alkoholforbrug

MAN  
TIR  
ONS  
TOR  
FRE  
LØR  
SØN

Uge

1  
2  
3  
4

5  
6  
7  
8

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Selincro

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:  
SN:  
NN:

## **B. INDLÆGSSEDDEL**



## **Indlægsseddel: Information til patienten**

### **Selincro 18 mg filmovertrukne tabletter** nalmefen

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

#### **Oversigt over indlægssedlen**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Selincro
3. Sådan skal du tage Selincro
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### **1. Virkning og anvendelse**

Selincro indeholder det aktive stof nalmefen.

Selincro bruges til at nedsætte alkoholforbruget hos voksne patienter med alkoholafhængighed, hvor alkoholforbruget stadig er stort to uger efter den første konsultation hos lægen.

Der er tale om alkoholafhængighed, når en person har en fysisk eller psykisk afhængighed af indtagelse af alkohol.

Et stort alkoholforbrug er defineret som indtagelse af mere end 60 g ren alkohol pr. dag for mænds vedkommende og mere end 40 g ren alkohol pr. dag for kvinders vedkommende. En flaske vin (750 ml; 12% alkoholvolumen) indeholder f.eks. ca. 70 g alkohol, og en øl (330 ml; 5% alkoholvolumen) indeholder ca. 13 g alkohol.

Din læge har ordineret Selincro, fordi du ikke alene kunne nedsætte dit alkoholforbrug. Din læge vil yde rådgivning for at hjælpe dig med at følge din behandling og derved nedsætte dit alkoholforbrug.

Selincro virker ved at påvirke de processer i hjernen, som er årsagen til din trang til at fortsætte med at drikke.

Et stort alkoholforbrug er forbundet med en øget risiko for problemer med helbredet og sociale problemer. Selincro kan hjælpe dig med at nedsætte den mængde alkohol, du drikker, og fastholde det nedsatte alkoholforbrug.

#### **2. Det skal du vide, før du begynder at tage Selincro**

##### **Tag ikke Selincro:**

- Hvis du er allergisk over for nalmefen eller et af de øvrige indholdsstoffer i Selincro (angivet i punkt 6).

- Hvis du tager medicin, der indeholder opioider, f.eks. metadon eller buprenorphin eller smertestillende medicin (såsom morfin, oxycodon eller andre opioider).
- Hvis du er eller for nylig har været afhængig af opioider. Du kan opleve akut opioidabstinenssymptomer (såsom kvalme, opkastning, rystelser, svedtendens og angst).
- Hvis du oplever eller mener, du oplever opioidabstinenssymptomer.
- Hvis du har dårlig lever- eller nyrefunktion.
- Hvis du oplever eller for nylig har oplevet flere alkoholabstinenssymptomer (såsom at se, høre eller fornemme ting, som ikke er der, samt kramper og rystelser).

### **Advarsler og forsigtighedsregler**

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Selincro. Fortæl det til lægen, hvis du har andre sygdomme, f.eks. depression, kramper, lever- eller nyresygdom.

Du skal ikke tage Selincro, hvis du og din læge har besluttet, at dit umiddelbare mål er afholdenhed (ikke at drikke alkohol overhovedet), fordi Selincro er beregnet til at nedsætte alkoholforbruget.

Hvis du får brug for akut lægehjælp, skal du fortælle lægen, at du tager Selincro. Din brug af Selincro kan have indflydelse på lægens valg af akutbehandling.

Hvis du skal opereres, skal du tale med din læge mindst én uge inden operationen. Det kan være nødvendigt midlertidigt at stoppe med at tage Selincro.

Hvis du føler dig ved siden af dig selv eller ser og hører ting, som ikke er der, og det gentager sig i mere end et par dage, skal du holde op med at tage Selincro og tale med din læge.

Den øgede selvmordsrisiko hos alkohol- og stofmisbrugere, med eller uden medfølgende depression, reduceres ikke ved indtagelse af nalmefen.

Hvis du 65 år eller derover, skal du kontakte lægen eller apoteket, før du tager Selincro.

### **Børn og unge**

Selincro må ikke bruges til børn eller unge under 18 år, fordi Selincro ikke er afprøvet i denne aldersgruppe.

### **Brug af anden medicin sammen med Selincro**

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig. Du skal være forsigtig, hvis du samtidig med Selincro tager medicin som f.eks. diclofenac (antiinflammatorisk (dvs. betændelsehæmmende) medicin, der bruges til at behandle f.eks. muskelsmerter), fluconazol (et antibiotikum, der bruges til at behandle sygdomme forårsaget af visse svampetyper), omeprazol (medicin, der bruges til at hæmme syreproduktionen i maven) eller rifampicin (et antibiotikum, der bruges til at behandle sygdomme forårsaget af visse typer bakterier).

Hvis du tager medicin, der indeholder opioider, vil virkningen af denne medicin blive nedsat, eller også virker medicinen slet ikke, hvis du tager den sammen med Selincro. Det gælder f.eks. visse former for medicin mod hoste og forkølelse, visse lægemidler mod diarré og stærk smertestillende medicin.

### **Brug af Selincro sammen med mad og alkohol**

Selincro forhindrer ikke alkoholens berusende virkning.

## **Graviditet og amning**

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Det er uvist, om det er sikkert at bruge Selincro under graviditet og amning.

Du bør ikke tage Selincro, hvis du er gravid.

Hvis du ammer, skal du og din læge beslutte, om du skal holde op med at amme, eller om du skal stoppe behandlingen med Selincro under hensyntagen til barnets fordele ved amningen og dine fordele ved behandlingen.

## **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Bivirkninger som f.eks. koncentrationsvanskeligheder, følelse af at være unormal, kvalme, svimmelhed, dødsighed, søvnløshed og hovedpine kan forekomme, når man begynder behandling med Selincro. De fleste af bivirkningerne var milde eller moderate, opstod i starten af behandlingen og varede fra nogle få timer til nogle få dage. Bivirkningerne kan påvirke din evne til at køre bil eller lave andet, der kræver, at du er årvågen, herunder betjening af maskiner.

## **Selincro indeholder laktose**

Kontakt lægen, før du tager denne medicin, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

## **3. Sådan skal du tage Selincro**

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

### **Hvor meget Selincro skal du tage**

- Den anbefalede dosis er én tablet på de dage, hvor du mener, der er en risiko for, at du vil drikke alkohol
- Den maksimale dosis er én tablet dagligt

### **Hvordan og hvornår skal du tage Selincro**

- Selincro er til oral brug.
- Du skal tage tabletten 1-2 timer, før du begynder at drikke alkohol.
- Du skal sluge tabletten hel – du må ikke knuse eller dele den, da Selincro kan forårsage hudirritation, når det kommer i direkte kontakt med huden.
- Du kan tage Selincro med eller uden mad.
- Du kan forvente at kunne nedsætte dit alkoholforbrug i løbet af den første måned, efter at du er begyndt på behandlingen med Selincro.
- Din læge vil regelmæssigt lave opfølgende kontrol, f.eks. en gang om måneden, efter du er startet i Selincro behandling. Hyppigheden vil afhænge af dit forløb. I vil sammen beslutte, hvordan behandlingen skal fortsætte.

### **Hvis du har taget for mange Selincro**

Hvis du tror, du har taget for mange Selincro tabletter, skal du kontakte din læge eller apoteket.

### **Hvis du har glemt at tage Selincro**

Hvis du er begyndt at drikke alkohol uden først at have taget Selincro, skal du tage én tablet så hurtigt som muligt.

#### **Hvis du holder op med at tage Selincro**

Efter at du er holdt op med Selincro behandlingen, kan du i nogle dage være mindre følsom over for virkningen af lægemidler, der indeholder opioider.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

#### **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Der er rapporteret få tilfælde af bivirkninger, hvor patienten har set, hørt eller fornemmet ting, som ikke var der eller har følt sig ved siden af sig selv, men hyppigheden af disse bivirkninger kan ikke beregnes ud fra de foreliggende data.

De bivirkninger, der blev indberettet for Selincro, var for det meste milde eller moderate. De forekom i begyndelsen af behandlingen og varede fra nogle få timer til nogle få dage.

Hvis du fortsætter behandlingen med Selincro, eller hvis du begynder behandlingen igen efter en pause, vil du sandsynligvis ikke få bivirkninger.

I nogle tilfælde kan det være svært at skelne mellem bivirkninger og de symptomer, du kan få, når du nedsætter dit alkoholforbrug.

Følgende bivirkninger er set med Selincro:

Meget almindelige (kan påvirke flere end 1 person ud af 10)

- Kvalme
- Svimmelhed
- Søvnløshed
- Hovedpine

Almindelige (kan påvirke op til 1 person ud af 10)

- Appetitløshed
- Søvnbesvær, forvirring, rastløshed, nedsat sexlyst
- Døsighed, sitren i kroppen, nedsat opmærksomhed, underlig fornemmelse i huden – f.eks. prikkende og snurrende fornemmelse, nedsat følesans
- Galoperende hjerte, en følelse af hurtige, kraftige eller uregelmæssige hjerteslag
- Opkastning, mundtørhed, diarré
- Kraftig svedtendens
- Muskelkramper
- Følelse af udmattelse, svaghed, ubehag eller utilpashed, generelt underlig tilpas
- Vægttab

Andre bivirkninger (kan ikke fastsættes ud fra de eksisterende data)

- Du ser, hører eller fornemmer ting, som ikke er der
- Du føler dig ved siden af dig selv
- Hævelser i ansigt, læber, tunge eller svælg
- Nældefeber
- Kløen
- Udslæt

- Hudrødme
- Muskelsmerte
- Langvarig rejsning (priapisme)

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendix V. Ved at rapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

### **5. Opbevaring**

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.
- Brug ikke lægemidlet, hvis der er fejl i tabletterne, f.eks. hvis tabletterne ikke er hele eller er knækkede.
- Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

### **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

#### **Selincro indeholder:**

- Én fillovertrukket tablet indeholder 18,06 mg nalmefen (som hydrochloriddihydrat)
- Øvrige indholdsstoffer:  
Tabletkernen: Mikrokrystallinsk cellulose, vandfri laktose, crospovidon (type A), magnesiumstearat.  
Tablettens fillovertræk indeholder: Hypromellose, macrogol 400, titandioxid (E171).

#### **Udseende og pakningsstørrelser**

Selincro er en hvid, oval, bikonveks, 6,0 x 8,75 mm fillovertrukket tablet. Tabletten er præget med "S" på den ene side af tabletten.

Selincro fås i pakninger med 7, 14, 28, 42, 49 eller 98 tabletter i blisterpakninger eller i pakninger med 14 eller 28 tabletter i blisterkort i papfolder.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

#### **Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller**

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

#### **Fremstiller**

H. Lundbeck A/S  
Ottiliavej 9

DK-2500 Valby  
Danmark

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

H. Lundbeck A/S  
Tel: + 45 36301311

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

Lundbeck Pharma A/S  
Tel: + 45 4371 4270

**Malta**

Charles de Giorgio Ltd  
Tel: +356 25600500

**Deutschland**

Lundbeck GmbH  
Tel: +49 40 23649 0

**Nederland**

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

**Eesti**

Lundbeck Eesti AS  
Tel: + 372 605 9350

**Norge**

H. Lundbeck AS  
Tlf: + 47 91 300 800

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

Lundbeck Austria GmbH  
Tel: +43 1 266 91 08

**España**

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

**Polska**

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

**France**

Lundbeck SAS  
Tél: + 33 1 79 41 29 00

**Portugal**

Lundbeck Portugal Lda  
Tel: +351 21 00 45 900

**Hrvatska**

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

**România**

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

**Ireland**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +254 535 7000

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κόπρος**

Lundbeck Hellas A.E  
Τηλ.: + 357 22490305

**Sverige**

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

**Latvija**

H. Lundbeck A/S  
Tel: + 45 36301311

**United Kingdom**

Lundbeck Limited  
Tel: +44 1908 649 966

**Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

## **BILAG IV**

### **VIDENSKABELIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF BETINGELSERNE FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN/-TILLADELSERNE**



## Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for nalmefen er CHMP nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

Der er indberettet tilfælde af "priapisme" hos patienter behandlet med nalmefen. Priapisme er en erektion, som varer mere end 4 timer, og der skelnes mellem en iskæmisk (smertefuld) og ikke-iskæmisk (smertefri) type. Priapisme er en tilstand, som kræver lægehjælp. På grund af antallet af tilfælde med positivt udfald ved midlertidig seponering (dechallenge) (én øget erektion, seks priapismer, én spontan erektion) og visse potentielle tilfælde med positivt udfald efter re-eksponering (rechallenge) og på grund af symptomernes art, hvor det er forventeligt med en vis andel af underrapportering, er der et potentielt kausalt forhold mellem priapisme og nalmefen. Derfor skal priapisme tilføjes som en ny bivirkning med hyppigheden 'Ikke kendt' i pkt. 4.8 i produktresumet og i punkt 4 i indlægssedlen.

Sammenlagt er der indberettet 305 bivirkninger i 264 tilfælde i systemorganklassen hud og subkutane væv efter markedsføringen. Af disse blev 66 bivirkninger i 56 tilfælde vurderet som muligvis eller sandsynligvis relateret til nalmefen. Efter en nærmere gennemgang af bivirkninger relateret til hud og subkutane væv er det konklusionen, at et kausalt forhold mellem nalmefen og bivirkningerne angioødem, urticaria, pruritus, udslæt og erytem ikke kan udelukkes. Derfor skal disse tilføjes som nye bivirkninger med hyppigheden 'Ikke kendt' i pkt. 4.8 i produktresumet og i punkt 4 i indlægssedlen. I lyset af de data, der blev præsenteret i den gennemgåede PSUR(s), mente PRAC derfor, at ændringer i produktinformationen for lægemidler indeholdende nalmefen var berettigede.

CHMP tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

## Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelse

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for nalmefen er CHMP af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder nalmefen forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CHMP anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelse ændres.