

**PRILOG I.**

**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## **1. NAZIV LIJEKA**

Selincro 18 mg filmom obložene tablete

## **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Svaka filmom obložena tableta sadrži 18,06 mg nalmefena (u obliku nalmefenklorid dihidrata).

### Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Svaka filmom obložena tableta sadrži 60,68 mg laktoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

## **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Filmom obložena tableta (tableta)

Bijela, ovalna, bikonveksna filmom obložena tableta veličine 6,0 x 8,75 mm s ugraviranim "S" na jednoj strani

## **4. KLINIČKI PODACI**

### **4.1 Terapijske indikacije**

Selincro je indiciran za smanjenje konzumacije alkohola u odraslih bolesnika s ovisnošću o alkoholu koji imaju visoku razinu rizika od prekomjernog pijenja (RPP) [vidjeti dio 5.1], bez simptoma fizičkog ustezanja te kojima nije potrebna trenutna detoksikacija.

Selincro se treba propisati samo u kombinaciji s neprekidnom psihosocijalnom potporom, usmjerenom na pridržavanje liječenja i smanjenje konzumacije alkohola.

Liječenje Selincrom treba započeti samo u bolesnika koji i dalje imaju visoki RPP dva tjedna nakon početne procjene.

### **4.2 Doziranje i način primjene**

#### Doziranje

Za vrijeme prvog posjeta trebalo bi procijeniti bolesnikov klinički status, ovisnost o alkoholu te razinu konzumacije alkohola (na temelju bolesnikova izvješća). Nakon toga bi trebalo zamoliti bolesnika da bilježi svoju konzumaciju alkohola tijekom približno 2 tjedna.

Pri idućem posjetu može se započeti liječenje Selincrom u bolesnika koji su nastavili imati visoki RPP (vidjeti dio 5.1) tijekom ovog dvotjednog razdoblja, u kombinaciji s psihosocijalnom intervencijom usmjerenom na pridržavanje liječenja i smanjenje konzumacije alkohola.

Selincro treba uzimati prema potrebi: svakoga dana kada bolesnik prepozna rizik od pijenja alkohola, treba uzeti jednu tabletu, po mogućnosti 1-2 sata prije očekivanoga vremena pijenja. Ako je bolesnik počeo piti alkohol bez uzimanja Selincra, treba uzeti jednu tabletu što je prije moguće.

Maksimalna doza Selincra je jedna tableta dnevno. Selincro se može uzeti sa ili bez hrane (vidjeti dio 5.2).

Tijekom pivotalnih ispitivanja najveće je poboljšanje opaženo unutar prva 4 tjedna. Bolesnikov odgovor na liječenje i potrebu za nastavkom farmakoterapije treba redovito procjenjivati (na primjer, mjesečno) (vidjeti dio 5.1). Liječnik treba nastaviti procjenjivati bolesnikov napredak u smanjenju konzumacije alkohola, sveukupno funkcioniranje, pridržavanje liječenja i bilo kakve moguće nuspojave. Klinički podaci o uporabi Selincra u randomiziranim kontroliranim uvjetima dostupni su za razdoblje od 6 do 12 mjeseci. Savjetuje se oprez ako se Selincro propisuje dulje od 1 godine.

#### Posebne populacije

##### *Stariji (≥65 godina)*

Nije preporučena prilagodba doze u ovoj populaciji bolesnika (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

##### *Oštećenje bubrega*

Nije preporučena prilagodba doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrega (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

##### *Oštećenje jetre*

Nije preporučena prilagodba doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetre (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

##### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost Selincra u djece i adolescenata u dobi <18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka (vidjeti dio 5.1).

#### Način primjene

Selincro je namijenjen za peroralnu primjenu.

Filmom obložene tablete treba progutati cijele.

Filmom obložene tablete se ne smiju razdjeljivati ili lomiti jer nalmefen može prouzročiti osjetljivost kože kada je u izravnom kontaktu s kožom (vidjeti dio 5.3).

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Bolesnici koji uzimaju agoniste opioida (kao što su opioidni analgetici, opioidi za nadomjesno liječenje s agonistima opioida (npr. metadon) ili parcijalni agonisti (npr. buprenorfin)) (vidjeti dio 4.4).

Bolesnici s trenutnom ili nedavnom ovisnošću o opioidima.

Bolesnici s akutnim simptomima ustezanja od opioida.

Bolesnici kod kojih se sumnja na nedavnu uporabu opioida.

Bolesnici s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh klasifikacija).

Bolesnici s teškim oštećenjem bubrega (eGFR <30 ml/min na 1,73 m<sup>2</sup>).

Bolesnici s nedavnom anamnezom akutnog sindroma ustezanja od alkohola (uključujući halucinacije, napadaje i delirijum tremens).

#### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Selincro nije namijenjen bolesnicima kojima je cilj liječenja trenutna apstinencija. Smanjenje konzumacije alkohola je prijelazni cilj na putu do apstinencije.

##### Primjena opioida

U hitnoj situaciji kada se moraju dati opiodi bolesnicima koji uzimaju Selincro, količina opioida potrebna za dobivanje željenih učinaka može biti veća od uobičajene. Bolesnika treba pomno nadzirati zbog moguće pojave simptoma respiratorne depresije kao rezultata primjene opioida, kao i drugih nuspojava.

Ako su opiodi potrebni u hitnom stanju, doza uvijek mora biti titrirana individualno. Ako su potrebne neuobičajene velike doze, pomno promatranje je nužno.

Liječenje Selincrom treba privremeno prekinuti tijekom 1 tjedna prije očekivane primjene opioida, na primjer, ako bi se opioidni analgetici mogli primjenjivati tijekom zakazanog kirurškog zahvata. Liječnik koji propisuje lijek treba savjetovati bolesnicima da je važno da obavijeste nadležne zdravstvene djelatnike kada su zadnji put uzeli Selincro, u slučaju da primjena opioida postane nužna.

Potreban je oprez kada se primjenjuju lijekovi koji sadrže opioide (na primjer, lijekovi protiv kašlja, opioidni analgetici) (vidjeti dio 4.5)).

##### Komorbidity

###### *Psihijatrijski poremećaji*

U kliničkim ispitivanjima prijavljeni su psihijatrijski učinci (vidjeti dio 4.8). Ako bolesnici razviju psihijatrijske simptome koji nisu povezani s početkom liječenja Selincrom, i/ili koji nisu prolazni, liječnik koji propisuje lijek bi trebao razmotriti druge moguće uzroke simptoma te procijeniti potrebu za nastavkom liječenja Selincrom.

Selincro nije ispitivan u bolesnika s nestabilnom psihijatrijskom bolešću. Potreban je oprez pri propisivanju Selincra bolesnicima s trenutnim psihijatrijskim komorbiditetom, kao što je veliki depresivni poremećaj.

Povećani rizik od suicida kod osoba koje zlorabe alkohol i opojna sredstva, sa ili bez popratne depresije, ne smanjuje se uzimanjem nalmevena.

###### *Poremećaji povezani s napadajima*

Iskustvo s bolesnicima s anamnezom poremećaja povezanih s napadajima, uključujući napadaje povezane s ustezanjem od alkohola, je ograničeno.

Savjetuje se oprez ako se počinje liječenje sa svrhom smanjenja konzumacije alkohola u takvih bolesnika.

###### *Oštećenje bubrega ili jetre*

Selincro se opsežno metabolizira putem jetre i izlučuje pretežno u urin. Stoga je potreban oprez kada se Selincro propisuje bolesnicima s blagim ili umjerenim oštećenjem jetre ili blagim ili umjerenim oštećenjem bubrega, na primjer, putem češćeg nadziranja.

Potreban je oprez kada se Selincro propisuje bolesnicima s povišenim ALT ili AST (>3 puta GGN) jer su ti bolesnici bili isključeni iz programa kliničkog razvoja.

##### Stariji bolesnici (>65 godina)

Dostupni su ograničeni klinički podaci o primjeni Selincra u bolesnika s ovisnošću o alkoholu koji su stariji od 65 godina.

Potreban je oprez kada se Selincro propisuje bolesnicima koji su stariji od 65 godina (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

#### Ostali

Savjetuje se oprez kada se Selincro primjenjuje istodobno sa snažnim inhibitorom UGT2B7 (vidjeti dio 4.5).

#### Laktoza

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Nisu provedena *in vivo* ispitivanja interakcija s drugim lijekovima.

Na temelju *in vitro* ispitivanja, ne očekuju se klinički značajne interakcije između nalmefena ili njegovih metabolita i istodobno primijenjenih lijekova metaboliziranih najčešćim enzimima CYP450 i UGT ili membranskih prijenosnika. Istodobna primjena lijekova koji su snažni inhibitori enzima UGT2B7 (na primjer, diklofenak, flukonazol, medroksiprogesteronacetat, meklofenamatna kiselina) može značajno povećati izloženost nalmefenu. To vjerojatno neće predstavljati problem kod povremene primjene, no, ako se započne dugotrajno istodobno liječenje snažnim inhibitorom UGT2B7, ne može se isključiti mogućnost povećane izloženosti nalmefenu (vidjeti dio 4.4). Obrnuto, istodobna primjena induktora UGT-a (na primjer, deksametazon, fenobarbital, rifampicin, omeprazol) može potencijalno voditi do supterapijskih plazmatskih koncentracija nalmefena.

Ako se Selincro uzima istodobno s agonistima opioida (na primjer, određene vrste lijekova za kašalj i prehladu, određeni lijekovi protiv proljeva i opioidni analgetici), bolesnik možda neće imati koristi od agonista opioida.

Ne postoji klinički značajna farmakokinetička interakcija lijek-lijek između nalmefena i alkohola. Čini se da postoji malo oštećenje kognitivnog i psihomotornog djelovanja nakon primjene nalmefena. Međutim, učinak nalmefena i alkohola u kombinaciji nije premašivao zbroj učinaka svake tvari uzete zasebno.

Istodobna konzumacija alkohola i Selincra ne sprječava intoksicirajuće učinke alkohola.

### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Trudnoća

Nema podataka ili su podatci o primjeni nalmefena u trudnica ograničeni (manje od 300 ishoda trudnoća).

Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Ne preporučuje se koristiti Selincro tijekom trudnoće.

#### Dojenje

Dostupni farmakodinamički/toksikološki podatci u životinja pokazuju da se nalmefen/metaboliti izlučuju u mlijeko (vidjeti dio 5.3). Nije poznato izlučuje li se nalmefen u majčino mlijeko u ljudi.

Ne može se isključiti rizik za novorođenčad/dojenčad.

Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja lijekom Selincro uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

### Plodnost

U ispitivanjima plodnosti kod štakora nisu opaženi učinci nalmefena na plodnost, parenje, trudnoću ili parametre sperme.

#### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Nuspojave kao što su poremećaj pažnje, osjećaj abnormalnosti, mučnina, omaglica, somnolencija, nesаница i glavobolja mogu se javiti nakon primjene nalmefena (vidjeti dio 4.8). Većina ovih reakcija bila je blaga ili umjerena, povezana s početkom liječenja te kratkog trajanja.

Stoga, Selincro može imati manji do umjeren utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima, a bolesnici trebaju biti oprezni posebno kad počinju liječenje lijekom Selincro.

#### **4.8 Nuspojave**

##### Sažetak sigurnosnog profila

Učestalosti nuspojava u Tablici 1 izračunate su na temelju tri randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja u bolesnika s ovisnošću o alkoholu.

Najčešće nuspojave bile su mučnina, omaglica, nesаница i glavobolja. Većina ovih reakcija bila je blaga ili umjerena, povezana s početkom liječenja te kratkog trajanja.

Konfuzno stanje i rijetko, halucinacije i disocijacija, prijavljeni su u kliničkim ispitivanjima. Većina ovih reakcija bila je blaga ili umjerena, povezana s početkom liječenja te kratkog trajanja (nekoliko sati do nekoliko dana). Većina ovih nuspojava prestala je tijekom nastavka liječenja i nije se vratila nakon ponovljene primjene. Iako su ovi događaji bili općenito kratkoga trajanja, mogli bi predstavljati alkoholnu psihozu, sindrom ustezanja od alkohola ili komorbidnu psihijatrijsku bolest.

##### Tablična lista nuspojava

Učestalosti su definirane kao: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ), ili nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1 Učestalosti nuspojava

<i>Klasifikacija organskih sustava</i>	<i>Učestalost</i>	<i>Nuspojava</i>
Poremećaji metabolizma i prehrane	Često	Smanjeni apetit
Psihijatrijski poremećaji	Vrlo često	Nesanica
	Često	Poremećaj spavanja
		Konfuzno stanje
		Nemir
		Smanjeni libido (uključujući gubitak libida)
	Nepoznato	Halucinacije (uključujući auditorne halucinacije, taktilne halucinacije, vizualne halucinacije i somatske halucinacije)
Disocijacija		
Poremećaji živčanog sustava	Vrlo često	Omaglica
		Glavobolja
	Često	Somnolencija
		Tremor
		Poremećaj pažnje
		Parestezije
Hipoestezija		
Srčani poremećaji	Često	Tahikardija
		Palpitacije
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često	Mučnina
	Često	Povraćanje
		Suha usta
Proljev		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	Hiperhidroza
	Nepoznato	Angioedem
		Urtikarija
		Pruritus
		Osip
Eritem		
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Često	Mišićni spazmi
	Nepoznato	Mialgija
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Nepoznato	Prijapizam
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Često	Umor
		Astenija

		Malaksalost
		Abnormalno osjećanje
Pretrage	Često	Smanjena tjelesna težina

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: **navedenog u Dodatku V.**

#### **4.9 Preoziranje**

U ispitivanju na bolesnicima s dijagnosticiranim patološkim kockanjem, ispitivane su doze nalmefena do 90 mg/dan tijekom 16 tjedana. U ispitivanju na bolesnicima s intersticijskim cistitisom, 20 bolesnika primalo je 108 mg/dan nalmefena tijekom više od 2 godine. Prijavljeno je uzimanje pojedinačne doze od 450 mg nalmefena bez promjena u krvnom tlaku, srčanom ritmu, brzini disanja ili tjelesnoj temperaturi.

Nisu opaženi neuobičajeni obrasci nuspojave u ovim okolnostima, ali je iskustvo ograničeno.

Zbrinjavanje preoziranja treba biti opservacijsko i simptomatsko.

### **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

#### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Ostali lijekovi živčanog sustava, lijekovi za liječenje ovisnosti o alkoholu; ATK oznaka: N07BB05

#### Mehanizam djelovanja

Nalmefen je modulator opioidnog sustava s posebnim profilom receptora  $\mu$ ,  $\delta$ , i  $\kappa$ .

- *In vitro* ispitivanja pokazala su da je nalmefen selektivni ligand opioidnog receptora s antagonističkim djelovanjem na receptore  $\mu$  i  $\delta$  i djelomičnim agonističkim djelovanjem na receptor  $\kappa$ .
- *In vivo* ispitivanja pokazala su da nalmefen smanjuje konzumaciju alkohola, moguće moduliranjem kortiko-mezolimbickih funkcija.

Podaci iz nekliničkih ispitivanja, kliničkih ispitivanja i literature ne upućuju na bilo kakav oblik ovisnosti ili zlouporabe Selincra.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost Selincra u smanjenju konzumacije alkohola u bolesnika s ovisnošću o alkoholu (DSM-IV) procijenjena je u dva ispitivanja djelotvornosti. Bolesnici s delirijumom tremens, halucinacijama, napadajima, značajnim psihijatrijskim komorbiditetom ili značajnim abnormalnostima funkcije jetre u anamnezi, kao i oni sa značajnim fizičkim simptomima ustezanja u vrijeme probira ili randomizacije bili su isključeni. Većina (80%) uključenih bolesnika imala je visoki ili vrlo visoki RPP (konzumacija alkohola >60 g/dan za muškarce i >40 g/dan za žene prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) za RPP konzumiranja alkohola) pri probiru, 65% od njih zadržalo je visoki ili vrlo visoki RPP između probira i randomizacije.

Oba ispitivanja bila su randomizirana, dvostruko slijepa, paralelnih skupina i placebo kontrolirana, i nakon 6 mjeseci liječenja bolesnici koji su primali Selincro bili su ponovno randomizirani da prime ili



placebo ili Selincro u jednomjesečnom završnom razdoblju. Djelotvornost Selincra bila je također procijenjena u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom jednogodišnjem ispitivanju paralelnih skupina. Sveukupno, ispitivanja su uključila 1941 bolesnika, od kojih je 1144 bilo liječeno s 18 mg Selincra prema potrebi.

Pri početnom posjetu procjenjivani su bolesnikov klinički status, socijalna situacija i obrazac konzumacije alkohola (na temelju bolesnikova izvješća). Pri randomizacijskom posjetu, koji se dogodio 1 do 2 tjedna kasnije, ponovno je procijenjen RPP i započeto je liječenje Selincrom, u kombinaciji s psihosocijalnom intervencijom (BRENDA), usmjerenom na pridržavanje liječenja i smanjenje konzumacije alkohola. Selincro se propisivao prema potrebi, što je rezultiralo time da su bolesnici prosječno uzimali Selincro približno polovinu dana.

Djelotvornost Selincra mjerena je pomoću dva koprimaryna ishoda: promjena u mjesečnom broju dana teškog prekomjernog pijenja alkohola (DTPP) od početnih vrijednosti do 6. mjeseca i promjena dnevne ukupne konzumacije alkohola (UKA) od početnih vrijednosti do 6. mjeseca. DTPP je definiran kao dan s konzumacijom  $\geq 60$  g čistog alkohola za muškarce i  $\geq 40$  g za žene.

Značajno smanjenje broja DTPP-a i UKA-a javilo se u nekih bolesnika u razdoblju između početnog posjeta (probir) i randomizacije zbog nefarmakoloških učinaka.

U ispitivanjima 1 (n=579) i 2 (n=655), 18%, odnosno, 33% od ukupne populacije je značajno smanjilo konzumaciju alkohola u razdoblju između probira i randomizacije. Od bolesnika s visokim ili vrlo visokim RPP-om pri početnim vrijednostima, 35% bolesnika iskusilo je poboljšanje zbog nefarmakoloških učinaka u razdoblju između početnog posjeta (probir) i randomizacije. Ovi su bolesnici u trenutku randomizacije konzumirali toliko male količine alkohola da je bilo malo mjesta za daljnja poboljšanja (*floor effect*). Stoga su bolesnici koji su zadržali visok ili vrlo visok RPP u trenutku randomizacije *post hoc* definirani kao ciljana populacija. U toj *post hoc* populaciji, učinci liječenja bili su veći nego u ukupnoj populaciji.

Klinička djelotvornost i klinički značaj Selincra analizirani su u bolesnika s visokim ili vrlo visokim RPP-om pri probiru i randomizaciji. Pri početnim vrijednostima bolesnici su imali prosječno 23 DTPP-a mjesečno (11% bolesnika imalo je manje od 14 DTPP-a mjesečno) i konzumiralo je 106 g/dan. Većina ovih bolesnika imala je nisku (55% imalo je rezultat od 0-13) ili srednju (36% imalo je rezultat od 14-21) ovisnost o alkoholu prema skali ovisnosti o alkoholu.

#### Post-hoc analiza djelotvornosti u bolesnika koji su zadržali visok ili vrlo visok RPP u trenutku randomizacije

U ispitivanju 1, omjer bolesnika koji su odustali bio je veći u skupini koja je primala Selincro nego u skupini koja je primala placebo (50% naspram 32%). U skupini koja je primala Selincro (n=171) bilo je 23 dana/mjesec DTPP-a pri početnim vrijednostima i 23 dana/mjesec pri početnim vrijednostima u skupini koja je primala placebo (n=167). Kod bolesnika koji su nastavili s ispitivanjem i pružili podatke o djelotvornosti u 6. mjesecu, broj DTPP-a bio je 9 dana/mjesec u skupini koja je primala Selincro (n=85) i 14 dana/mjesec u skupini koja je primala placebo (n=114). U skupini koja je primala Selincro (n=171) UKA je bila 102 g/dan pri početnim vrijednostima i 99 g/dan u skupini koja je primala placebo (n=167) pri početnim vrijednostima. Kod bolesnika koji su nastavili ispitivanje i pružili podatke o djelotvornosti u 6. mjesecu, UKA je bila 40 g/dan u skupini koja je primala Selincro (n=85) i 57 g/dan u skupini koja je primala placebo (n=114).

U ispitivanju 2, omjer bolesnika koji su odustali bio je veći u skupini koja je primala Selincro nego u skupini koja je primala placebo (30% naspram 28%). U skupini koja je primala Selincro (n=148) bilo je 23 dana/mjesec DTPP-a pri početnim vrijednostima i 22 dana/mjesec u skupini koja je primala placebo (n=155) pri početnim vrijednostima. Kod bolesnika koji su nastavili s ispitivanjem i pružili podatke o učinkovitosti u 6. mjesecu, broj DTPP-a bio je 10 dana/mjesec u skupini koja je primala Selincro (n=103) i 12 dana/mjesec u skupini koja je primala placebo (n=111). U skupini koja je primala Selincro (n=148) UKA je bila 113 g/dan pri početnim vrijednostima i 108 g/dan u skupini koja je primala placebo (n=155). Kod bolesnika koji su nastavili ispitivanje i pružili podatke o

djelotvornosti u 6. mjesecu, UKA je bila 44 g/dan u skupini koja je primala Selincro (n=103) i 52 g/dan u skupini koja je primala placebo (n=111).

Analiza odgovora na liječenje iz udruženih podataka iz dvaju ispitivanja prikazana je u Tablici 2.

**Tablica 2 Rezultati udruženih analiza odgovora u bolesnika s visokim ili vrlo visokim RPP-om pri probiru i randomizaciji**

Odgovor <sup>a</sup>	Placebo	Nalmefen	Omjer šansi (95% CI)	p-vrijednost
UKA R70 <sup>b</sup>	19,9%	25,4%	1,44 (0,97; 2,13)	0,067
0-4 DTPP <sup>c</sup>	16,8%	22,3%	1,54 (1,02; 2,35)	0,040

a Analiza tretira bolesnike koji su odustali kao one koji nisu odgovorili na liječenje

b  $\geq 70\%$  smanjenje od početne vrijednosti u UKA u 6. mjesecu (28-dnevno razdoblje)

c 0 do 4 DTPP-a/mjesec u 6. mjesecu (28-dnevno razdoblje)

Dostupni su ograničeni podaci za Selincro u jednomjesečnom završnom razdoblju.

#### Jednogodišnje ispitivanje

Ovo ispitivanje uključilo je ukupno 665 bolesnika. 52% bolesnika imalo je visoki ili vrlo visoki RPP pri početnim vrijednostima; od njih, 52% (koji predstavljaju 27% ukupne populacije) je nastavilo imati visoki ili vrlo visoki RPP u trenutku randomizacije. U ovoj *post-hoc* ciljanoj populaciji je odustalo više bolesnika koji su primali nalmefen (45%) u usporedbi s onima koji su primali placebo (31%). U skupini koja je primala Selincro (n=141) bilo je 19 dana/mjesec DTPP-a pri početnim vrijednostima i 19 dana/mjesec u skupini koja je primala placebo (n=42) pri početnim vrijednostima. Kod bolesnika koji su nastavili s ispitivanjem i pružili podatke o djelotvornosti nakon 1 godine, broj DTPP-a bio je 5 dana/mjesec u skupini koja je primala Selincro (n=78) i 10 dana/mjesec u skupini koja je primala placebo (n=29). UKA je bila 100 g/dan pri početnim vrijednostima u skupini koja je primala Selincro (n=141) i 101 g/dan pri početnim vrijednostima u skupini koja je primala placebo (n=42). Kod bolesnika koji su nastavili s ispitivanjem i pružili podatke o djelotvornosti nakon 1 godine, UKA je bila 24 g/dan u skupini koja je primala Selincro (n=78) i 47 g/dan u skupini koja je primala placebo (n=29).

#### Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Selincro u svim podskupinama pedijatrijske populacije za liječenje ovisnosti od alkohola (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

#### Apsorpcija

Nalmefen se brzo apsorbira nakon oralne primjene pojedinačne doze od 18,06 mg, s vršnim koncentracijama ( $C_{max}$ ) od 16,5 ng/ml nakon približno 1,5 sati i pri izloženosti (AUC) od 131 ng\*h/ml. Apsolutna oralna bioraspoloživost nalmefena je 41%. Uzimanje hrane s visokim udjelom masti povećava ukupnu izloženost (AUC) za 30%, a vršne koncentracije ( $C_{max}$ ) za 50%; vrijeme do vršnih koncentracija ( $t_{max}$ ) odgođeno je za 30 min ( $t_{max}$  je 1,5 sati). Smatra se da ova promjena vjerojatno nije od kliničke važnosti.

#### Distribucija

Prosječni dio nalmefena koji se veže na proteine plazme je približno 30%. Procijenjeni volumen distribucije ( $V_d/F$ ) je približno 3200 l.

Podaci o zaokupljenosti dobiveni u PET ispitivanju nakon pojedinačnog i ponovljenog dnevnog doziranja s 18,06 mg nalmefena pokazuju 94% do 100% zaokupljenosti receptora unutar 3 sata nakon doziranja, što upućuje na to da nalmefen lako prolazi krvno-moždanu barijeru.

### Biotransformacija

Nakon oralne primjene nalmefen prolazi kroz opsežni, brzi metabolizam do glavnog metabolita nalmefen 3-O-glukuronida, s tim da je enzim UGT2B7 primarno odgovoran za ovu pretvorbu, dok enzimi UGT1A3 i UGT1A8 doprinose manje. Mali dio nalmefena pretvara se sulfatizacijom u nalmefen 3-O-sulfat i u nornalmefen pomoću CYP3A4/5. Nornalmefen se dalje pretvara u nornalmefen 3-O-glukuronid i nornalmefen 3-O-sulfat. Smatra se da metaboliti ne doprinose značajnim farmakološkim učincima na opioidne receptore u ljudi, osim nalmefen 3-O-sulfata, koji ima snagu usporedivu s nalmefenom. Međutim, nalmefen 3-O-sulfat je prisutan u koncentracijama manjim od 10% od nalmefena te se stoga smatra da nije vjerojatno da će značajnije doprinijeti farmakološkom učinku nalmefena.

### Eliminacija

Metabolizam putem konjugacije glukuronida je primarni mehanizam klirensa nalmefena, pri čemu je renalno izlučivanje glavni put eliminacije nalmefena i njegovih metabolita. U urinu se izlučuje 54% ukupne doze u obliku nalmefen 3-O-glukuronida, dok su nalmefen i njegovi drugi metaboliti prisutni u urinu u količinama manjim od 3% svaki.

Oralni klirens nalmefena (CL/F) procijenjen je na 169 l/h, a poluvijek je procijenjen na 12,5 sati.

Na temelju podataka o distribuciji, metabolizmu i izlučivanju, čini se da nalmefen ima visoki omjer jetrene ekstrakcije.

### Linearnost/nelinearnost

Nalmefen pokazuje linearni farmakokinetički profil neovisan o dozi u doznim intervalima od 18,06 mg do 72,24 mg, s povećanjem od 4,4 puta u  $C_{max}$  i povećanjem od 4,3 puta u  $AUC_{0-tau}$  (pri ili blizu stanja dinamičke ravnoteže).

Nalmefen ne pokazuje znatne farmakokinetičke razlike između spolova, između mladih i starijih ili između etničkih skupina.

Međutim, čini se da veličina tijela utječe na klirens nalmefena u manjem stupnju (klirens se povećava s porastom veličine tijela), ali se smatra da nije vjerojatno da je to od kliničke važnosti.

### Oštećenje bubrega

Primjena jedne oralne doze nalmefena od 18,06 mg kod bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem bubrega, klasificirano primjenom procijenjene stope glomerularne filtracije, rezultirala je povećanom izloženosti nalmefenu u odnosu na zdrave ispitanike. Za bolesnike s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem bubrega, AUC za nalmefen bio je viši 1,1 puta, 1,4 puta odnosno 2,4 puta.

Nadalje,  $C_{max}$  i poluvijek eliminacije za nalmefen bio je do 1,6 puta viši u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega. Nisu opažene klinički relevantne promjene u  $t_{max}$  za bilo koju od skupina. Za neaktivni glavni metabolit nalmefen 3-O-glukuronid, AUC i  $C_{max}$  bili su do 5,1 puta odnosno 1,8 puta viši u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

### Oštećenje jetre

Primjenom pojedinačne doze nalmefena od 18,06 mg kod bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetre povećala se izloženost u odnosu na zdrave ispitanike. U bolesnika s blagim oštećenjem jetre izloženost se povećala 1,5 puta, a oralni klirens se smanjio za približno 35%. U bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre izloženost se povećala 2,9 puta za AUC i 1,7 puta za  $C_{max}$ , dok se oralni klirens smanjio za približno 60%. Nisu opažene klinički relevantne promjene u  $t_{max}$  ili poluvijeku eliminacije za bilo koju od skupina.

Nisu dostupni farmakokinetički podaci nakon peroralne primjene nalmefena u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

## Starije osobe

Nije provedeno posebno ispitivanje s oralnim doziranjem u bolesnika  $\geq 65$  godina. Ispitivanje s intravenskom primjenom upućuje na to da nije bilo relevantnih promjena u farmakokinetici u starijih osoba u usporedbi s drugim odraslim osobama (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Pokazalo se da nalmefen ima potencijal za senzitivaciju kože testom lokalnog limfnog čvora u miševa nakon topikalne primjene.

Ispitivanja na životinjama nisu upućivala na izravne štetne učinke na plodnost, trudnoću, embrionalni/fetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj.

U ispitivanju toksičnosti na embrio-fetalni razvoj kod kunića, opaženi su učinci u smislu smanjene tjelesne težine fetusa i odgođene osifikacije, ali bez većih abnormalnosti. AUC pri razini na kojoj se ne uočava štetni učinak (engl. *no observed adverse effect level*, NOAEL) za ove učinke bio je ispod razine ljudske izloženosti pri preporučenim kliničkim dozama.

Opaženo je povećanje broja mrtvorodne mladunčadi i smanjenje postnatalne životne aktivnosti u pre-postnatalnim ispitivanjima toksičnosti u štakora. Smatra se da je to neizravni učinak povezan s toksičnošću gravidnih ženki.

Ispitivanja na štakorima pokazala su da se nalmefen ili njegovi metaboliti izlučuju u mlijeko.

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti ili kancerogenog potencijala.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Jezgra tablete

celuloza, mikrokristalična  
laktoza, bezvodna  
krospovidon, vrsta A  
magnezijev stearat

#### Ovojnica tablete

hipromeloza  
makrogol 400  
titanijev dioksid (E171)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo

### **6.3 Rok valjanosti**

3 godine

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Blister: Prozirni PVC/PVdC- aluminijski blisteri u kartonskim kutijama.  
Veličine pakiranja od 7, 14, 28, 42, 49 i 98 filmom obloženih tableta.

Kartonski ovitak: Prozirni PVC/PVdC- aluminijski blisteri u kartonskim ovitcima u kutijama.  
Veličine pakiranja od 7 i 14 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

EU/1/12/815/001 7 tableta  
EU/1/12/815/002 14 tableta  
EU/1/12/815/003 28 tableta  
EU/1/12/815/004 42 tablete  
EU/1/12/815/005 98 tableta  
EU/1/12/815/006 49 tableta  
EU/1/12/815/007 14 tableta, kartonski ovitak  
EU/1/12/815/008 28 tableta, kartonski ovitak

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 25. veljače 2013.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 10. studenoga 2017.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove  
<http://www.ema.europa.eu> .

**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN (ODGOVORNI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(ODGOVORNI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Nazivi i adrese proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

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

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na recept.

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

### **• Periodička izvješća o neškodljivosti**

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

### **• Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

Dopunjeni RMP podnosi se jednom godišnje do obnove.

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**



## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA ZA BLISTERE I KARTONSKI OVITAK**

**1. NAZIV LIJEKA**

Selincro 18 mg filmom obložene tablete  
nalmefen

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Svaka filmom obložena tableta sadrži 18,06 mg nalmefena (u obliku nalmefenklorid dihidrata).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži laktozu. Za daljnje informacije vidjeti uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

7 filmom obloženih tableta  
14 filmom obloženih tableta  
28 filmom obloženih tableta  
42 filmom obloženih tableta  
49 filmom obloženih tableta  
98 filmom obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za primjenu kroz usta

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/12/815/001 7 tableta  
EU/1/12/815/002 14 tableta  
EU/1/12/815/003 28 tableta  
EU/1/12/815/004 42 tablete  
EU/1/12/815/005 98 tableta  
EU/1/12/815/006 49 tableta  
EU/1/12/815/007 14 tableta, kartonski ovitak  
EU/1/12/815/008 28 tableta, kartonski ovitak

**13. BROJ SERIJE**

Serijska

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Selincro

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER**

**BLISTERI**

**1. NAZIV LIJEKA**

Selincro 18 mg tablete  
nalmefen

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

H. Lundbeck A/S

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**UNUTARNJE PAKIRANJE - KARTONSKI OVITAK**

**1. NAZIV LIJEKA**

Selincro 18 mg filmom obložene tablete  
nalmefen

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Svaka filmom obložena tableta sadrži 18,06 mg nalmefena (u obliku nalmefenklorid dihidrata).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži laktozu. Za daljnje informacije vidjeti uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

14 filmom obloženih tableta  
28 filmom obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Uzmite jednu tabletu dnevno, svaki dan kad prepoznate rizik od pijenja alkohola.  
Označite zelenu kućicu svaki dan kad uzmete tabletu.  
Napišite broj uobičajenih pića u sivu kućicu svaki dan kad konzumirate alkohol.  
Posjećujte svog liječnika radi redovite kontrole, npr. svaki mjesec.

Kalendar za praćenje Vašeg liječenja i konzumacije alkohola

PON  
UTO  
SRI  
ČET  
PET  
SUB  
NED

Tjedan

1  
2  
3  
4

5  
6  
7  
8

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za primjenu kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/12/815/007 14 tableta, kartonski ovitak  
EU/1/12/815/008 28 tableta, kartonski ovitak

**13. BROJ SERIJE**

Serijski broj

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Selincro

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:

SN:

NN:

## **B. UPUTA O LIJEKU**



## Uputa o lijeku: Informacija za bolesnika

### Selincro 18 mg filmom obložene tablete nalmefen

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### **Što se nalazi u ovoj uputi:**

1. Što je Selincro i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Selincro
3. Kako uzimati Selincro
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Selincro
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### **1. Što je Selincro i za što se koristi**

Selincro sadrži djelatnu tvar nalmefen.

Selincro se koristi za smanjenje konzumacije alkohola u odraslih bolesnika s ovisnošću o alkoholu koji još uvijek imaju visoki rizik od konzumacije alkohola 2 tjedna nakon prvog savjetovanja s liječnikom.

Ovisnost o alkoholu se javlja kad osoba ima fizičku ili psihološku ovisnost o konzumaciji alkohola.

Visoka razina konzumacije alkohola definira se kao pijenje više od 60 g čistog alkohola dnevno za muškarce i više od 40 g čistog alkohola dnevno za žene. Na primjer, boca vina (750 ml; 12% alkohola u volumenu) sadrži približno 70 g alkohola, a boca piva (330 ml; 5% alkohola u volumenu) sadrži približno 13 g alkohola.

Liječnik Vam je propisao Selincro jer sami niste mogli smanjiti svoju konzumaciju alkohola. Vaš liječnik će Vas savjetovati kako bi Vam pomogao da se pridržavate liječenja i time smanjite konzumaciju alkohola.

Selincro djeluje tako što utječe na procese u mozgu koji Vas navode da nastavite piti.

Visoka razina konzumacije alkohola povezana je s povećanim rizikom od zdravstvenih i društvenih problema. Selincro Vam može pomoći da smanjite količinu alkohola koju pijete te održite smanjenu razinu konzumacije alkohola.

#### **2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Selincro**

##### **Nemojte uzimati Selincro:**

- ako ste alergični na nalmefen ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6)

- ako uzimate lijekove koji sadrže opioide poput metadona ili buprenorfina ili lijekova protiv bolova (kao što su morfin, oksikodon ili drugi opioidi)
- ako jeste, ili ste nedavno bili ovisni o opiodima. Možda ćete iskusiti akutne simptome uzetezanja od opioda (kao što su mučnina, povraćanje, drhtanje, znojenje i tjeskoba)
- ako iskusite, ili sumnjate da doživljavate simptome uzetezanja od opioda
- ako imate lošu funkciju bubrega ili jetre
- ako doživljavate, ili ste nedavno iskusili nekoliko simptoma uzetezanja od alkohola (primjerice, ako vidite, čujete ili osjećate stvari koje nisu stvarne, napadaji i drhtavica)

### **Upozorenja i mjere opreza**

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Selincro. Obavijestite svog liječnika o svim drugim bolestima koje možda imate, na primjer, depresiji, napadajima, bolestima jetre ili bubrega.

Ako ste Vi i Vaš liječnik odlučili da Vam je neposredni cilj apstinencija (da ne pijete alkohol uopće), ne biste trebali uzimati Selincro jer je Selincro indiciran za smanjenje konzumacije alkohola.

Ako Vam je potrebna hitna medicinska pomoć, obavijestite svog liječnika da uzimate Selincro. Primjena Selincra može utjecati na liječnikov izbor hitnog liječenja.

Ako ćete se podvrgnuti kirurškom zahvatu, obratite se svom liječniku barem 1 tjedan prije zahvata. Možda ćete trebati privremeno prestati uzimati Selincro.

Ako se osjećate odvojenima od samoga sebe, vidite ili čujete stvari koje ne postoje te se to ponavlja kroz više od nekoliko dana, prestanite uzimati Selincro i obratite se svom liječniku.

Povećani rizik od suicida kod osoba koje zlorabe alkohol i opojna sredstva, sa ili bez popratne depresije, ne smanjuje se uzimanjem nalmevena.

Ako imate 65 godina ili više, obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete ovaj lijek.

### **Djeca i adolescenti**

Selincro se ne smije primjenjivati u djece ili adolescenata mlađih od 18 godina jer Selincro nije bio ispitan u ovoj dobnoj skupini.

### **Drugi lijekovi i Selincro**

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Potreban je oprez kada se uzimaju lijekovi poput diklofenaka (protuupalni lijek koji se koristi u liječenju, na primjer, bola u mišićima), flukonazol (antibiotik koji se koristi u liječenju bolesti uzrokovane nekim vrstama gljivica), omeprazol (lijek koji se koristi za zaustavljanje stvaranja kiseline u želucu) ili rifampicin (antibiotik koji se koristi za liječenje bolesti uzrokovanih nekim vrstama bakterija) zajedno sa Selincrom.

Ako uzimate lijekove koji sadrže opioide, učinci ovih lijekova bit će smanjeni ili lijekovi možda neće uopće djelovati ako ih uzmete zajedno sa Selincrom. Ovi lijekovi uključuju određene vrste lijekova protiv kašlja i prehlade, određene lijekove protiv proljeva i snažne lijekove protiv bolova.

### **Selincro s hranom i alkoholom**

Selincro ne sprječava opojne učinke alkohola.

### **Trudnoća i dojenje**

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Nije poznato je li sigurno uzimati Selincro tijekom trudnoće i dojenja.

Ne preporučuje se primjena Selincra ako ste trudni.

Ako dojite, Vi i Vaš liječnik biste trebali odlučiti hoćete li prekinuti s dojenjem ili ćete prekinuti terapiju Selincrom, uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist terapije za Vas.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Nuspojave kao što su poremećaj pažnje, osjećaj abnormalnosti, mučnina, omaglica, izrazita pospanost, nesanica i glavobolja mogu se javiti na početku liječenja lijekom Selincro. Većina ovih reakcija bila je blaga ili umjerena, javila se na početku liječenja i trajala je od nekoliko sati do nekoliko dana. Ove nuspojave mogu utjecati na Vaše sposobnosti tijekom upravljanja vozilima ili obavljanja bilo kakvih aktivnosti koje zahtijevaju Vašu pozornost, uključujući rad sa strojevima.

### **Selincro sadrži laktozu**

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se svom liječniku prije nego što uzmete ovaj lijek.

## **3. Kako uzimati Selincro**

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik ili ljekarnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

### **Koju količinu uzeti**

- Preporučena doza je jedna tableta na dane kada mislite da postoji rizik da ćete piti alkohol.
- Maksimalna doza je jedna tableta dnevno.

### **Kako i kada uzeti**

- Selincro je za primjenu kroz usta.
- Trebate uzeti tabletu 1-2 sata prije nego što ćete početi piti alkohol.
- Progutajte tabletu cijelu, nemojte lomiti ili dijeliti tabletu jer Selincro može uzrokovati osjetljivost kože kad je u direktnom kontaktu s kožom.
- Možete uzeti Selincro sa ili bez hrane.
- Možete očekivati da ćete biti u stanju smanjiti konzumaciju alkohola unutar prvog mjeseca nakon što počnete liječenje Selincrom.
- Vaš liječnik će Vas redovito nadzirati, na primjer, mjesečno nakon što počnete liječenje Selincrom; stvarna učestalost ovisit će o Vašem napretku. Zajedno ćete odlučiti kako nastaviti.

### **Ako uzmete više Selincra nego što ste trebali**

Ako mislite da ste uzeli previše Selincro tableta, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

### **Ako ste zaboravili uzeti Selincro**

Ako ste počeli piti alkohol, a niste uzeli Selincro, uzmite jednu tabletu što prije moguće.

### **Ako prestanete uzimati Selincro**

Ako prekinete liječenje Selincrom, možda ćete nekoliko dana biti manje osjetljivi na učinke lijekova koji sadrže opioide.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

#### 4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se neće javiti kod svakoga.

Prijavljeno je nekoliko slučajeva nuspojava kada su bolesnici vidjeli, čuli ili osjetili stvari kojih nema ili su se osjećali odvojenima od samih sebe. Međutim, učestalost ovih nuspojava ne može se procijeniti iz dostupnih podataka.

Nuspojave prijavljene sa Selincrom bile su uglavnom blage do umjerene te su se javile na početku liječenja i trajale su nekoliko sati do nekoliko dana.

Ako nastavite liječenje Selincrom, ili počinjete opet nakon prekida u liječenju, vjerojatno nećete imati nuspojave.

U nekim će slučajevima biti teško razlikovati nuspojave od simptoma koje ćete možda osjećati nakon što smanjite konzumaciju alkohola.

Sljedeće su nuspojave prijavljene sa Selincrom:

Vrlo često (može zahvatiti više od 1 od 10 osoba)

- mučnina
- omaglica
- nemogućnost spavanja
- glavobolja

Često (može zahvatiti do 1 od 10 osoba)

- gubitak apetita
- poteškoće sa spavanjem, smetenost, osjećaj nemira, smanjen spolni nagon
- omamljenost, trzanje tijela, osjećaj manje pozornosti, neobični osjeti u koži kao što su trnci i bockanje, slabiji osjet dodira
- ubrzano kucanje srca, osjećaj brzih, snažnih ili nepravilnih otkucaja srca
- povraćanje, suha usta, proljev
- prekomjerno znojenje
- grčevi u mišićima
- osjećaj iscrpljenosti, slabosti, nelagode ili uznemirenosti, neobično osjećanje
- gubitak tjelesne težine

Ostale nuspojave (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

- možete vidjeti, čuti ili osjetiti stvari kojih nema
- osjećaj odvojenosti od samog sebe
- oticanje lica, usana, jezika ili grla
- koprivnjača
- svrbež
- osip
- crvenilo kože
- bolovi u mišićima
- produljena erekcija (priapizam).

#### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

#### 5. **Kako čuvati Selincro**

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti (EXP/Rok valjanosti) navedenog na blisteru i kutiji. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenoga mjeseca.
- Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite oštećenja tableta, kao što su okrhnete ili slomljene tablete.
- Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Selincro sadrži**

- Svaka filmom obložena tableta sadrži 18,06 miligrama nalmefena (u obliku nalmefenklorid dihidrata)
- Drugi sastojci su:  
Jezgra tablete: mikrokristalična celuloza, bezvodna laktoza, krosprovidon (vrsta A), magnezijev stearat.  
Film ovojnica tablete sadrži: hipromelozu, makrogol 400, titanijev dioksid (E171).

### **Kako Selincro izgleda i sadržaj pakiranja**

Selincro je bijela, ovalna, bikonveksna, filmom obložena tableta veličine 6,0 x 8,75 mm. Tableta ima ugravirano 'S' na jednoj strani.

Selincro je dostupan u pakiranjima koja sadrže 7, 14, 28, 42, 49 ili 98 tableta u blisterima i u pakiranjima koja sadrže 14 ili 28 tableta u u kartonskim ovitcima.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

H. Lundbeck A/S  
Ottoliavej 9  
DK-2500 Valby  
Danska

### **Proizvođač**

H. Lundbeck A/S  
Ottoliavej 9  
DK-2500 Valby  
Danska

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

Lundbeck Pharma A/S  
Tel: + 45 4371 4270

**Deutschland**

Lundbeck GmbH  
Tel: +49 40 23649 0

**Eesti**

Lundbeck Eesti AS  
Tel: + 372 605 9350

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Lundbeck SAS  
Tél: + 33 1 79 41 29 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**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

**Lietuva**

H. Lundbeck A/S  
Tel: + 45 36301311

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Charles de Giorgio Ltd  
Tel: +356 25600500

**Nederland**

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

**Norge**

H. Lundbeck AS  
Tlf: + 47 91 300 800

**Österreich**

Lundbeck Austria GmbH  
Tel: +43 1 266 91 08

**Polska**

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

**Portugal**

Lundbeck Portugal Lda  
Tel: +351 21 00 45 900

**România**

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

**Slovenija**

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

**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

**Latvija**  
H. Lundbeck A/S  
Tel: + 45 36301311

**United Kingdom**  
Lundbeck Limited  
Tel: +44 1908 649 966

**Drugi izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

**PRILOG IV.**

**ZNANSTVENI ZAKLJUČCI I RAZLOZI ZA IZMJENU UVJETA  
ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**



## Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za nalmefen, znanstveni zaključci CHMP-a su sljedeći:

U bolesnika koji uzimaju nalmefen prijavljeni su slučajevi „priapizma“. Priapizam se definira kao erekcija koja traje dulje od 4 sata, a može biti ishemijski (bolan) i neishemijski (bezbolan). To je stanje koje zahtijeva obradu i liječenje. Zbog broja slučajeva nestanka nuspojave nakon prekida davanja lijeka tj. pozitivnog *dechallenge-a* (jedna povećana erekcija, šest pojava priapizma, jedna spontana erekcija) i pojedinih mogućih slučajeva ponovne pojave nuspojave kod ponovnog davanja lijeka (tj. pozitivnog *rechallenge-a*), kao i zbog prirode simptoma, zbog koje se može očekivati da oni neće uvijek biti prijavljeni, postoji moguća uzročno-posljedična povezanost između priapizma i nalmefena. Stoga je „priapizam“ potrebno dodati kao novu nuspojavu s učestalošću „nepoznato“ u dio 4.8 sažetka opisa svojstava lijeka i u dio 4 upute o lijeku.

Nakon stavljanja lijeka u promet, unutar organskog sustava „Poremećaji kože i potkožnog tkiva“ prijavljeno je ukupno 305 nuspojava u 264 slučaja. Od toga je 66 nuspojava u 56 slučaja procijenjeno kao moguće ili vjerojatno povezane s nalmefenom. Detaljnijim uvidom u poremećaje kože i potkožnog tkiva zaključuje se da nije moguće isključiti uzročno-posljedičnu povezanost između nalmefena i reakcija angioedema, urtikarije, pruritusa, osipa i eritema. Stoga ih treba dodati kao nove nuspojave s učestalošću „nepoznato“ u dio 4.8 sažetka opisa svojstava lijeka i u dio 4 upute o lijeku.

Slijedom iznesenog, i s obzirom na podatake prikazane u pregledanom PSUR-u, PRAC smatra da su izmjene informacija o lijeku za lijekove koji sadrže nalmefen opravdane.

CHMP je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

## Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za nalmefen, CHMP smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) nalmefen nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CHMP predlaže izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet.