

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Selincro 18 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 18,06 mg di nalmefene (come cloridrato diidrato).

Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 60,68 mg di lattosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film. (compresse)

Compresse rivestite con film, bianche, ovali, biconvesse, 6,0 x 8,75 mm, con incisa una "S" su un lato

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Selincro è indicato per la riduzione del consumo di alcool in pazienti adulti con dipendenza da alcool che hanno livelli di consumo ad elevato rischio (Drinking Risk Level - DRL) [vedere paragrafo 5.1], senza sintomi fisici da sospensione e che non richiedono interventi immediati di disintossicazione.

Selincro deve essere prescritto solo congiuntamente ad un supporto psicosociale continuativo, mirato all'aderenza al trattamento ed alla riduzione del consumo di alcool.

Il trattamento con Selincro deve essere iniziato solo in pazienti che continuano ad avere un livello di consumo ad elevato rischio (elevato DRL) due settimane dopo la valutazione iniziale.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Alla visita iniziale, devono essere valutati lo stato clinico del paziente, la dipendenza da alcool ed il livello di consumo di alcool (sulla base di quanto riferito dal paziente). Successivamente deve essere richiesto al paziente di registrare il suo consumo di alcool per un periodo di circa due settimane.

Alla successiva visita, il trattamento con Selincro può essere intrapreso in quei pazienti che abbiano continuato ad avere un elevato DRL (vedere paragrafo 5.1) durante queste due settimane, in associazione ad un intervento psicosociale mirato all'aderenza al trattamento ed alla riduzione del consumo di alcool.

Selincro deve essere assunto secondo necessità: il paziente deve assumere una compressa, preferibilmente 1-2 ore prima dell'orario previsto per il consumo di alcool, ogni giorno in cui percepisce il rischio di consumare alcool. Se il paziente ha iniziato a consumare alcool senza avere preso Selincro, il paziente deve assumere una compressa il più presto possibile.

La dose massima di Selincro è di una compressa al giorno. Selincro può essere assunto con o senza cibo (vedere paragrafo 5.2).

Nel corso degli studi pivotal, il miglioramento maggiore è stato osservato entro le prime 4 settimane. La risposta del paziente al trattamento e la necessità di proseguire il trattamento farmacologico devono essere valutate regolarmente (per esempio una volta al mese) (vedere paragrafo 5.1). Il medico deve continuare a valutare i progressi del paziente nella riduzione del consumo di alcool, il funzionamento globale, l'aderenza al trattamento ed ogni potenziale effetto indesiderato. I dati clinici disponibili, relativi all'utilizzo di Selincro in condizioni di randomizzazione e controllo, sono relativi ad un periodo da 6 a 12 mesi. Si raccomanda cautela se Selincro viene prescritto per un periodo superiore ad un anno.

Popolazioni speciali

Anziani (età ≥ 65 anni)

Non è previsto un adeguamento della dose per questa popolazione di pazienti (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione renale

Non è previsto un adeguamento della dose per i pazienti con una lieve o moderata compromissione renale (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione epatica

Non è previsto un adeguamento della dose per i pazienti con una lieve o moderata compromissione epatica (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Selincro nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili (vedere paragrafo 5.1).

Modo di somministrazione

Selincro è per uso orale.

Le compresse rivestite con film devono essere ingerite intere.

Le compresse rivestite con film non devono essere divise o rotte in quanto nalmeffene può causare sensibilizzazione cutanea quando viene a contatto diretto con la cute (vedere paragrafo 5.3).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Pazienti che stanno assumendo agonisti oppioidi (quali analgesici oppioidi, agonisti oppioidi (esempio metadone) o agonisti parziali oppioidi (esempio buprenorfina) per la terapia sostitutiva (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti con attuale o recente dipendenza da oppioidi.

Pazienti con sintomi da sospensione di oppioidi in fase acuta.

Pazienti per i quali si sospetti un recente utilizzo di oppioidi.

Pazienti con compromissione epatica grave (classificazione Child-Pugh).

Pazienti con compromissione renale grave (eGFR <30 ml/min per 1,73 m²).

Pazienti con un'anamnesi recente di sindrome acuta da sospensione di alcool (incluse allucinazioni, convulsioni e delirium tremens).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Selincro non è indicato per pazienti per i quali l'obiettivo del trattamento sia l'astinenza immediata. La riduzione del consumo di alcool è un obiettivo intermedio nel percorso verso l'astinenza.

Somministrazione di oppioidi

In situazioni di emergenza, quando devono essere somministrati oppioidi a pazienti in trattamento con Selincro, il quantitativo di oppioidi richiesto per ottenere l'effetto desiderato potrebbe essere superiore all'abituale. Il paziente deve essere strettamente monitorato per sintomi di depressione respiratoria conseguenti alla somministrazione di oppioidi e per altre reazioni avverse.

Se il ricorso agli oppioidi fosse necessario in una condizione di emergenza, la dose deve essere sempre titolata individualmente. Se la dose richiesta fosse inusualmente elevata, sarà necessario effettuare uno stretto monitoraggio.

Selincro deve essere temporaneamente sospeso per una settimana prima di un uso programmato di oppioidi, ad esempio nel caso in cui gli oppioidi vengano utilizzati come analgesici in corso di chirurgia elettiva.

Il medico prescrittore deve avvertire i pazienti che è importante che informino gli operatori sanitari circa l'ultima assunzione di Selincro, in caso si rendesse necessario un trattamento con oppioidi.

Deve essere usata cautela quando vengono utilizzati medicinali contenenti oppioidi (per esempio antitussigeni, analgesici oppioidi) (vedere paragrafo 4.5).

Comorbidità

Disturbi psichiatrici

Negli studi clinici sono stati descritti effetti psichiatrici (vedere paragrafo 4.8). Se i pazienti dovessero sviluppare sintomi psichiatrici non associati all'inizio del trattamento con Selincro e/o non transitori, il medico prescrittore deve considerare le possibili cause alternative per i sintomi e valutare la necessità di continuare il trattamento con Selincro.

Selincro non è stato studiato in pazienti con disturbi psichiatrici non stabilizzati. Deve essere usata cautela se Selincro viene prescritto a pazienti con comorbidità psichiatriche quali il disturbo depressivo maggiore.

L'aumento del rischio di suicidio in persone che abusano di alcool e sostanze stupefacenti, con o senza depressione associata, non viene ridotto dall'assunzione di nalmelefene.

Crisi convulsive

Nei pazienti con una storia di crisi convulsive, incluse convulsioni da astinenza da alcool, l'esperienza è limitata.

Si raccomanda cautela se si intraprende il trattamento volto alla riduzione dell'assunzione di alcool in questi pazienti.

Compromissione renale o epatica

Selincro è ampiamente metabolizzato a livello epatico ed escreto principalmente con le urine.

Pertanto, va usata cautela quando Selincro è prescritto a pazienti con compromissione epatica o renale lieve o moderata, per esempio con controlli più frequenti.

Va usata cautela quando Selincro viene prescritto a pazienti con elevati livelli di ALAT o ASAT (>3x ULN) in quanto questi pazienti sono stati esclusi dal piano di sviluppo clinico.

Pazienti anziani (≥65 anni)

Sono disponibili limitati dati clinici circa l'utilizzo di Selincro in pazienti di età ≥ a 65 anni con dipendenza da alcool.

Si deve usare cautela quando si prescrive Selincro a pazienti di età \geq a 65 anni (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Altri

Si raccomanda cautela se Selincro viene co-somministrato con potenti inibitori del UGT2B7 (vedere paragrafo 4.5)

Lattosio

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati condotti studi *in vivo* di interazione farmaco-farmaco.

Sulla base degli studi *in vitro*, non sono prevedibili interazioni clinicamente rilevanti tra nalmefene, o i suoi metaboliti, ed i medicinali co-somministrati, metabolizzati dai più comuni enzimi CYP450 e UGT o da trasportatori di membrana. La co-somministrazione con medicinali che agiscono da potenti inibitori dell'enzima UGT2B7 (per esempio diclofenac, fluconazolo, medrossiprogesterone acetato, acido meclofenamico) può aumentare significativamente l'esposizione a nalmefene. E' improbabile che si presentino problemi per un utilizzo occasionale ma, se si inizia un co-trattamento di lungo termine con un potente inibitore del UGT2B7, non si può escludere un potenziale aumento dell'esposizione a nalmefene (vedere paragrafo 4.4). Al contrario, la somministrazione concomitante di un induttore del UGT (per esempio desametasona, fenobarbital, rifampicina, omeprazolo) può potenzialmente portare a concentrazioni plasmatiche di nalmefene subterapeutiche.

Se Selincro è assunto in concomitanza ad agonisti oppioidi (ad esempio certi medicinali per la tosse o il raffreddore, certi antidiarroici e gli analgesici oppioidi), il paziente potrebbe non trarre beneficio dall'uso degli agonisti oppioidi.

Non ci sono interazioni farmacocinetiche farmaco-farmaco clinicamente rilevanti tra nalmefene ed alcool. Sembra che ci sia una lieve alterazione delle performance cognitive e psicomotorie dopo la somministrazione di nalmefene. Comunque, gli effetti della combinazione nalmefene ed alcool non superano la somma degli effetti di ognuna di queste sostanze assunte separatamente.

La simultanea assunzione di alcool e Selincro non previene gli effetti dell'intossicazione da alcool.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

Non ci sono o sono limitate le informazioni sull'uso di nalmefene nelle donne in gravidanza (meno di 300 esiti di gravidanza).

Gli studi sull'animale hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Selincro non è raccomandato in gravidanza.

Allattamento

I dati farmacodinamico/tossicologici disponibili sugli animali hanno mostrato che nalmefene e i suoi metaboliti sono escreti nel latte (vedere paragrafo 5.3). Non è noto se nalmefene sia escreti nel latte umano.

Non può essere escluso un rischio per neonati ed infanti.

La decisione di sospendere l'allattamento o interrompere/astenersi dalla terapia con Selincro va presa tenendo in considerazione i benefici dell'allattamento per il bambino rispetto ai benefici del trattamento per la donna.

Fertilità

In studi sulla fertilità nel ratto, non sono stati osservati effetti di nalmefene sulla fertilità, accoppiamento, gravidanza o parametri spermatici.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

In seguito alla somministrazione di nalmefene possono verificarsi reazioni avverse quali alterazione dell'attenzione, compromissione della vista, sensazione di anormalità, nausea, capogiro, sonnolenza, insonnia e cefalea (vedere sezione 4.8). La maggior parte di queste reazioni sono lievi o moderate, associate all'inizio del trattamento e di breve durata.

Di conseguenza, Selincro può avere un'influenza lieve o moderata sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari, per cui i pazienti devono adottare particolare cautela quando iniziano il trattamento con Selincro.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La frequenza delle reazioni avverse, riportata in Tabella 1, è stata calcolata sulla base dei tre studi randomizzati, in doppio cieco, controllati verso placebo in pazienti con dipendenza da alcool.

Le reazioni avverse più comuni sono state nausea, capogiro, insonnia e cefalea. La maggioranza di queste reazioni è stata lieve o moderata, associata all'inizio del trattamento e di breve durata.

Negli studi clinici, sono stati descritti stato confusionale e, raramente, allucinazioni e sintomi dissociativi. La maggioranza di queste reazioni è stata lieve o moderata, associata all'inizio del trattamento e di breve durata (da qualche ora a qualche giorno). La maggioranza di queste reazioni avverse si è risolta con la prosecuzione del trattamento e non si è ripresentata dopo ripetute somministrazioni. Questi eventi, generalmente di breve durata, possono correlarsi con psicosi alcolica, sindrome di astinenza dall'alcool o malattie psichiatriche concomitanti.

Tabella delle reazioni avverse

Le frequenze sono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto rara ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1. Frequenza delle reazioni avverse

<i>Classificazione per sistemi ed organi</i>	<i>Frequenza</i>	<i>Reazione avversa</i>
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Appetito ridotto
Disturbi psichiatrici	Molto comune	Insomnia
	Comune	Disturbo del sonno
		Stato confusionale
		Irrequietezza
	Non comune	Libido diminuita (compresa perdita della libido)
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Allucinazioni (comprese allucinazioni uditive, allucinazioni tattili, allucinazioni visive ed allucinazioni somatiche)
		Dissociazione
	Comune	Capogiro
		Cefalea
		Sonnolenza
		Tremore
Non nota	Alterazione dell'attenzione	
	Parestesia	
Patologie dell'occhio	Non nota	Ipoestesia
		Compromissione della vista (prevalentemente transitoria)
Patologie cardiache	Comune	Tachicardia
		Palpitazioni
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Nausea
	Comune	Vomito
		Bocca secca
		Diarrea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Iperidrosi
	Non nota	Angioedema
		Orticaria
		Prurito
		Eruzione cutanea
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune	Eritema
	Non nota	Spasmi muscolari
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Comune	Mialgia
	Non nota	Priapismo
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Affaticamento
		Astenia
		Malessere
		Sentirsi strano
Esami diagnostici	Comune	Peso diminuito

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Sono state esaminate, in uno studio su pazienti con diagnosi di gioco d'azzardo patologico, dosi di nalmefene fino a 90 mg al giorno per 16 settimane. In uno studio in pazienti con cistite interstiziale, 20 pazienti hanno ricevuto 108 mg di nalmefene al giorno per più di due anni. È stata descritta l'ingestione di una singola dose di 450 mg di nalmefene senza che vi siano state alterazioni dei valori pressori, della frequenza cardiaca, della frequenza respiratoria o della temperatura corporea.

In queste condizioni non sono state rilevate tipologie di reazioni avverse non usuali, ma l'esperienza è limitata.

Il trattamento dei casi di sovradosaggio deve essere basato sull'osservazione e sintomatico.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri farmaci del sistema nervoso, farmaci utilizzati nella dipendenza da alcool, codice ATC: N07BB05

Meccanismo d'azione

Nalmefene è un modulatore del sistema degli oppioidi con un distinto profilo recettoriale μ , δ e κ .

- studi *in vitro* hanno dimostrato che nalmefene è un ligando selettivo dei recettori oppioidi, con un'attività antagonista dei recettori μ e δ ed un agonismo parziale sui recettori κ .
- studi *in vivo* hanno dimostrato che nalmefene riduce il consumo di alcool, verosimilmente modulando le funzioni cortico-mesolimbiche.

I dati derivanti dagli studi preclinici, clinici e dalla letteratura non suggeriscono alcuna forma di dipendenza o potenziale d'abuso per Selincro.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia di Selincro nel ridurre il consumo di alcool in pazienti con dipendenza da alcool (DSM-IV) è stata valutata in due studi di efficacia. I pazienti con una storia di delirium tremens, allucinazioni, convulsioni, significativa comorbidità psichiatrica o significative alterazioni della funzione epatica, così come quelli con significativi sintomi fisici da astinenza alla selezione o alla randomizzazione, sono stati esclusi. La maggioranza (80%) dei pazienti inclusi presentava un DRL elevato o molto elevato (consumo di alcool >60 g/die per gli uomini e >40 g/die per le donne, secondo i DRL definiti dalla OMS per il consumo di alcool) alla selezione, di questi il 65% ha mantenuto un DRL elevato o molto elevato tra la selezione e la randomizzazione.

Entrambi gli studi sono stati randomizzati, in doppio cieco, a gruppi paralleli e controllati verso placebo e, dopo 6 mesi di trattamento, i pazienti che hanno ricevuto Selincro sono stati ri-randomizzati a ricevere placebo o Selincro per un periodo di run-out di 1 mese. L'efficacia di Selincro è stata valutata anche in uno studio randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli, controllato verso placebo della durata di 1 anno. Complessivamente gli studi hanno incluso 1.941 pazienti, 1.144 dei quali trattati con Selincro 18 mg secondo necessità.

Alla visita iniziale sono stati determinati lo stato clinico dei pazienti, le condizioni sociali e la modalità di consumo di alcool (sulla base di quanto riferito dai pazienti). Alla visita di randomizzazione, che ha avuto luogo dopo un periodo da 1 a 2 settimane, il DRL è stato rivalutato ed è stato iniziato il trattamento con Selincro insieme ad un intervento psicosociale (BRENDA) mirato all'aderenza alla terapia ed alla riduzione del consumo di alcool. Selincro è stato prescritto per un'assunzione secondo necessità, che è risultata in un'assunzione di Selincro mediamente in circa la metà dei giorni.

L'efficacia di Selincro è stata quantificata usando due endpoint co-primari: la variazione dal basale al sesto mese del numero mensile di "heavy drinking days" (HDD) e la variazione dal basale al sesto mese del "daily total alcohol consumption" (TAC). Un HDD è definito come un giorno con consumo ≥ 60 g di alcool puro per gli uomini e ≥ 40 g per le donne.

Una significativa riduzione del numero di HDD e del TAC ha avuto luogo in alcuni pazienti nel periodo tra la visita iniziale (selezione) e la randomizzazione a causa di effetti non farmacologici.

Negli studi 1 (n=579) e 2 (n=655), il 18% ed il 33% della popolazione totale, rispettivamente, ha ridotto considerevolmente il proprio consumo di alcool nel periodo tra la selezione e la randomizzazione. Per quanto riguarda i pazienti con un DRL elevato o molto elevato al basale, il 35% dei pazienti ha avuto un miglioramento dovuto ad effetti non farmacologici nel periodo tra la visita iniziale (selezione) e la randomizzazione. Alla randomizzazione, questi pazienti consumavano quantità di alcool talmente piccole da lasciare poco spazio per un ulteriore miglioramento (effetto pavimento). Di conseguenza, i pazienti che hanno mantenuto un DRL elevato o molto elevato alla randomizzazione sono stati definiti post hoc come popolazione target. In questa popolazione post hoc l'effetto del trattamento è stato maggiore rispetto a quello della popolazione totale.

L'efficacia e la rilevanza clinica di Selincro sono state analizzate in pazienti con DRL elevato o molto elevato alla selezione ed alla randomizzazione. Al basale i pazienti avevano, in media, 23 HDD al mese (11% dei pazienti aveva meno di 14 HDD al mese) e consumavano 106 g/die. La maggioranza dei pazienti aveva una dipendenza da alcool, secondo la Alcohol Dependence Scale, bassa (55% aveva un punteggio da 0 a 13) o intermedia (il 26% aveva un punteggio da 14 a 21).

Analisi post-hoc di efficacia relativa ai pazienti che hanno mantenuto un DRL elevato o molto elevato alla randomizzazione

Nello Studio 1, la proporzione di pazienti che hanno abbandonato lo studio è stata maggiore nel gruppo Selincro che nel gruppo placebo (50% verso 32%, rispettivamente). Per quanto riguarda gli HDD, questi erano 23 giorni/mese al basale nel gruppo Selincro (n=171) e 23 giorni/mese al basale nel gruppo placebo (n=167). Per i pazienti che hanno proseguito lo studio e fornito i dati di efficacia al sesto mese, il numero di HDD è stato 9 giorni/mese nel gruppo Selincro (n=85) e 14 giorni/mese nel gruppo placebo (n=114). Il TAC è stato di 102 g/die al basale nel gruppo Selincro (n=171) e 99 g/die al basale nel gruppo placebo (n=167). Per i pazienti che hanno proseguito lo studio e fornito i dati di efficacia al sesto mese, il TAC è stato di 40 g/die nel gruppo Selincro (n=85) e 57 g/die nel gruppo placebo (n=114).

Nello Studio 2, la proporzione di pazienti che hanno abbandonato lo studio è stata superiore nel gruppo Selincro rispetto al gruppo placebo (30% rispetto a 28%, rispettivamente). Per quanto riguarda gli HDD, questi erano 23 giorni/mese al basale nel gruppo Selincro (n=148) e 22 giorni/mese al basale nel gruppo placebo (n=155). Per i pazienti che hanno proseguito lo studio e fornito i dati di efficacia al sesto mese, il numero di HDD è stato 10 giorni/mese nel gruppo Selincro (n=103) e 12 giorni/mese nel gruppo placebo (n=111). Il TAC è stato di 113 g/die al basale nel gruppo Selincro (n=148) e 108 g/die al basale nel gruppo placebo (n=155). Per i pazienti che hanno proseguito lo studio e fornito i dati di efficacia al sesto mese, il TAC è stato di 44 g/die nel gruppo Selincro (n=103) e 52 g/die nel gruppo placebo (n=111).

L'analisi dei responder sui dati aggregati dei due studi è riportata nella Tabella 2.

Tabella 2. Risultati dell'analisi dei responder sui dati aggregati nei pazienti con un DRL elevato o molto elevato alla selezione ed alla randomizzazione

Risposta ^a	Placebo	Nalmefene	Odds Ratio (95% IC)	P-value
TAC R70 ^b	19,9%	25,4%	1,44 (0,97; 2,13)	0,067
0-4 HDD ^c	16,8%	22,3%	1,54 (1,02; 2,35)	0,040

a Nell'analisi i pazienti che hanno abbandonato lo studio sono considerati non-responder

b $\geq 70\%$ riduzione dal basale nel TAC al sesto mese (periodo di 28 giorni)

c da 0 a 4 HDD/mese al sesto mese (periodo di 28 giorni)

Sono disponibili dati limitati circa l'effetto di Selincro nel periodo di run-out di 1 mese.

Studio ad 1 anno

In questo studio sono stati inclusi un totale di 665 pazienti. Il 52% di questi pazienti aveva un DRL elevato o molto elevato al basale; di questi, il 52% (che rappresenta il 27% della popolazione totale) ha continuato ad avere un DRL elevato o molto elevato alla randomizzazione. In questa popolazione target post-hoc, un numero maggiore di pazienti che hanno ricevuto nalmefene ha abbandonato lo studio (45%) rispetto a quelli che hanno ricevuto placebo (31%). Per quanto riguarda gli HDD, questi erano 19 giorni/mese al basale nel gruppo Selincro (n=141) e 19 giorni/mese al basale nel gruppo placebo (n=42). Per i pazienti che hanno proseguito lo studio e fornito i dati di efficacia ad un anno, il numero di HDD è stato di 5 giorni/mese nel gruppo Selincro (n=78) e 10 giorni/mese nel gruppo placebo (n=29). Il TAC è stato di 100 g/die al basale nel gruppo Selincro (n=141) e 101 g/die al basale nel gruppo placebo (n=42). Per i pazienti che hanno proseguito lo studio e fornito i dati di efficacia ad un anno, il TAC è stato di 24 g/die nel gruppo Selincro (n=78) e 47 g/die nel gruppo placebo (n=29).

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Selincro in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento della dipendenza da alcool (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Nalmefene è rapidamente assorbito, dopo singola somministrazione orale di 18,06 mg, con un picco di concentrazione (C_{max}) di 16,5 ng/mL dopo circa 1,5 ore e un'esposizione (AUC) di 131 ng*h/mL. La biodisponibilità orale assoluta di nalmefene è del 41%. La somministrazione di cibi ad alto contenuto di grassi aumenta l'esposizione totale (AUC) del 30% ed il picco di concentrazione (C_{max}) del 50%; il tempo di picco di concentrazione (t_{max}) è ritardato di 30 minuti (il t_{max} è di 1,5 ore). È improbabile che queste variazioni abbiano un significato clinico.

Distribuzione

La frazione media di nalmefene legata alle proteine plasmatiche è di circa il 30%. Il volume di distribuzione stimato (Vd/F) è di circa 3.200 L.

I dati di occupazione ottenuti in uno studio PET, dopo somministrazione singola e giornaliera ripetuta di 18,06 mg di nalmefene, hanno mostrato un'occupazione recettoriale compresa tra il 94% ed il 100% entro 3 ore dalla somministrazione, cosa che suggerisce che nalmefene attraversa prontamente la barriera ematoencefalica.

Biotrasformazione

A seguito di somministrazione orale, nalmefene viene ampiamente e rapidamente metabolizzato nel principale metabolita nalmefene 3-O-glucuronide, principalmente ad opera dell'enzima UGT2B7 e, in misura minore, degli enzimi UGT1A3 e UGT1A8. Una piccola quota di nalmefene è convertita in nalmefene 3-O-solfato tramite solfatazione e in nornalmefene ad opera del CYP3A4/5. Il nornalmefene è ulteriormente convertito in nornalmefene 3-O-glucuronide e nornalmefene 3-O-solfato. Non si ritiene che i metaboliti abbiano un effetto farmacologico significativo sui recettori

umani degli oppioidi, ad eccezione del nalmefene 3-O-solfato, che ha una potenza comparabile a quella del nalmefene. Tuttavia, il nalmefene 3-O-solfato è presente in concentrazioni inferiori al 10% rispetto al nalmefene e quindi si ritiene altamente improbabile che contribuisca in modo rilevante all'effetto farmacologico del nalmefene.

Eliminazione

Il principale meccanismo di clearance del nalmefene è il metabolismo mediante la glucuronidazione, con escrezione renale quale principale via di eliminazione del nalmefene e dei suoi metaboliti. Il 54% della dose totale è escreta nelle urine come nalmefene 3-O-glucuronide, mentre il nalmefene e i suoi altri metaboliti sono presenti nelle urine in misura inferiore al 3% ciascuno.

La clearance orale del nalmefene (CL/F) è stata stimata in 169 L/ora e l'emivita terminale è stata stimata in 12,5 ore.

Dai dati di distribuzione, metabolismo ed escrezione, risulta che nalmefene ha un tasso di estrazione epatica elevato.

Linearità/non-linearità

Nalmefene presenta un profilo farmacocinetico lineare, dose-indipendente, in un intervallo di dose compreso fra 18,06 mg e 72,24 mg, con un incremento della C_{max} di 4,4 volte e dell' AUC_{0-tau} di 4,3 volte (allo steady state o in prossimità di esso).

Nalmefene non presenta sostanziali differenze farmacocinetiche tra sessi, tra giovani ed anziani o tra gruppi etnici.

Tuttavia, le dimensioni corporee sembrano influenzare la clearance del nalmefene in grado minore (la clearance aumenta con l'aumentare delle dimensioni corporee) ma è considerato improbabile che ciò abbia un significato clinico.

Compromissione renale

La somministrazione di una singola dose orale di nalmefene da 18,06 mg a pazienti con compromissione renale lieve, moderata o grave, classificata utilizzando la velocità di filtrazione glomerulare stimata, ha causato un aumento dell'esposizione a nalmefene rispetto a quella dei volontari sani. In pazienti con compromissione renale lieve, moderata o grave, l' AUC per nalmefene è aumentata rispettivamente di 1,1, 1,4 e 2,4 volte. Inoltre la C_{max} e l'emivita di eliminazione per nalmefene sono state fino a 1,6 volte maggiori in pazienti con compromissione renale grave. Non sono state rilevate variazioni clinicamente significative nel t_{max} di alcun gruppo. Per il maggior metabolita inattivo nalmefene 3-O-glucuronide, l' AUC e la C_{max} sono state rispettivamente fino a 5,1 e 1,8 volte superiori in pazienti con compromissione renale grave (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Compromissione epatica

La somministrazione di una singola dose di nalmefene 18,06 mg a pazienti con compromissione epatica lieve o moderata ha aumentato l'esposizione rispetto a quella dei volontari sani. In pazienti con compromissione epatica lieve, l'esposizione è aumentata di 1,5 volte e la clearance orale si è ridotta di circa il 35%.

In pazienti con compromissione epatica moderata, l'esposizione è aumentata di 2,9 volte per AUC e 1,7 volte per C_{max} , mentre la clearance orale si è ridotta di circa il 60%.

Non sono state rilevate variazioni clinicamente rilevanti nel t_{max} o nell'emivita di eliminazione di alcun gruppo.

Non sono disponibili dati farmacocinetici a seguito di somministrazione orale di nalmefene in pazienti con compromissione epatica grave (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Anziani

Non sono stati condotti studi specifici con somministrazione orale in pazienti di età ≥ 65 anni. Uno studio con somministrazione endovena ha suggerito che non ci sono variazioni farmacocinetiche rilevanti negli anziani in confronto agli adulti non anziani (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

È stato evidenziato che nalmefene ha un potenziale di sensibilizzazione cutanea nel Local Lymph Node Assay nel topo dopo applicazione topica.

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti relativamente a fertilità, gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo postnatale.

In uno studio di tossicità sullo sviluppo embrio-fetale nel coniglio si sono visti effetti sui feti in termini di ridotto peso fetale ed ossificazione ritardata, ma nessuna anormalità maggiore. L'AUC al no observed adverse effect level (NOAEL - dose senza effetti avversi osservati) per questi effetti è stata inferiore all'esposizione umana alla dose clinica raccomandata.

Un aumento nel numero di cuccioli nati morti ed una riduzione della vitalità post-natale dei cuccioli sono stati osservati negli studi di tossicità pre-postnatale nei ratti. Questo effetto è stato considerato essere un effetto indiretto correlato alla tossicità sulle madri.

Gli studi nei ratti hanno mostrato che nalmefene o i suoi metaboliti sono escreti nel latte.

I dati non clinici non rivelano rischi speciali per l'uomo sulla base degli studi convenzionali *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità o potenziale cancerogeno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina
Lattosio anidro
Crospovidone, tipo A
Magnesio stearato

Rivestimento della compressa

Ipromellosa
Macrogol 400
Diossido di titanio (E 171).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede condizioni speciali di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister: blister chiari in PVC/PVdC-alluminio in scatole di cartone
Confezioni da 7, 14, 28, 42, 49 e 98 compresse rivestite con film

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/12/815/001 7 compresse
EU/1/12/815/002 14 compresse
EU/1/12/815/003 28 compresse
EU/1/12/815/004 42 compresse
EU/1/12/815/005 98 compresse
EU/1/12/815/006 49 compresse

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 25 febbraio 2013
Data del rinnovo più recente: 10 novembre 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni dettagliate su questo prodotto medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

Elaipharm
2881, Route des Crêtes
Z.I. Les Bouillides
Sophia Antipolis
06560 Valbonne
Francia

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza

I requisiti definiti per la presentazione dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, par. 7 della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).