

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Selincro 18 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 18,06 mg de nalmefeno (sob a forma de cloridrato di-hidratado).

Excipiente com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película contém 60,68 mg de lactose.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido)

Comprimido revestido por película branco, oval, biconvexo, com 6,0 x 8,75 mm e gravado com um “S” num dos lados.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Selincro é indicado para a redução do consumo de álcool em doentes adultos com dependência do álcool que possuem um nível de risco elevado de consumo de bebidas alcoólicas (DRL) [ver secção 5.1], sem sintomas físicos de abstinência e que não necessitam de desintoxicação imediata.

Selincro só deve ser prescrito em conjunto com apoio psicossocial contínuo focado na adesão ao tratamento e na redução do consumo de álcool.

Selincro deve ser iniciado apenas em doentes que continuam a ter um DRL elevado nas duas semanas após a avaliação inicial.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Numa consulta inicial, devem ser avaliados o estado clínico do doente, a dependência do álcool e o nível de consumo de álcool (com base no relato do doente). Além disso, deve solicitar-se ao doente para registar o seu consumo de álcool durante aproximadamente duas semanas.

Na consulta seguinte, Selincro pode ser iniciado em doentes que continuaram a ter um DRL elevado (ver secção 5.1) durante este período de 2 semanas, em conjunto com intervenção psicossocial focada na adesão ao tratamento e na redução do consumo de álcool.

Selincro destina-se a ser administrado de acordo com as necessidades: em cada dia em que o doente antecipe um risco de beber álcool, deverá ser tomado um comprimido, preferencialmente 1-2 horas antes do momento previsto da ingestão. Se o doente tiver começado a beber álcool sem ter tomado Selincro, deverá tomar um comprimido assim que possível.

A dose máxima de Selincro é de um comprimido por dia. Selincro pode ser tomado com ou sem alimentos (ver secção 5.2).

Durante os ensaios principais a melhoria mais acentuada foi observada nas primeiras 4 semanas. A resposta do doente ao tratamento e a necessidade de continuação da farmacoterapia devem ser avaliadas regularmente (por exemplo, mensalmente) (ver secção 5.1). O médico deve continuar a avaliar o progresso do doente na redução do consumo de álcool, funcionamento global, adesão ao tratamento e os eventuais efeitos secundários. Estão disponíveis dados clínicos sobre a utilização de Selincro em condições controladas e aleatorizadas durante um período de 6 a 12 meses. Aconselha-se precaução se Selincro for prescrito durante mais de 1 ano.

Populações especiais

Idosos (idade ≥ 65 anos)

Não é recomendado nenhum ajuste na dose para esta população (ver secções 4.4 e 5.2).

Compromisso renal

Não é recomendado nenhum ajuste na dose para doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado (ver secções 4.4 e 5.2).

Compromisso hepático

Não é recomendado nenhum ajuste na dose para doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado (ver secções 4.4 e 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de Selincro em crianças e adolescentes com idade <18 anos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis (ver secção 5.1).

Modo de administração

Selincro destina-se a ser administrado por via oral.

O comprimido revestido por película deve ser engolido inteiro.

O comprimido revestido por película não deve ser dividido ou esmagado porque o nalmefeno pode causar sensibilização cutânea quando em contacto direto com a pele (ver secção 5.3).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Doentes medicados com agonistas opioides (como analgésicos opioides, opioides para terapêutica de substituição com agonistas opioides (p. ex. metadona) ou agonistas parciais (p. ex. buprenorfina)) (ver secção 4.4).

Doentes com dependência de opioides atual ou recente.

Doentes com sintomas agudos de abstinência de opioides.

Doentes com suspeita de uso recente de opioides.

Doentes com compromisso hepático grave (classificação Child-Pugh).

Doentes com compromisso renal grave ($eTGF < 30$ ml/min por $1.73m^2$).

Doentes com história recente de síndrome agudo de abstinência de álcool (incluindo alucinações, convulsões e *delirium tremens*).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Selincro não se destina a doentes que possuem como objetivo de tratamento a abstinência imediata. A redução do consumo de álcool é um objetivo intermédio para alcançar a abstinência.

Administração de opioides

Numa situação de emergência, em que têm de ser administrados opioides a um doente a tomar Selincro, a quantidade de opioide necessária para obter o efeito desejado pode ser superior à habitual. O doente deve ser rigorosamente monitorizado relativamente a sintomas de depressão respiratória resultantes da administração de opioides e a outras reações adversas.

Se forem necessários opioides numa emergência, a dose deve sempre ser titulada individualmente. Se forem necessárias doses invulgarmente elevadas, é necessária uma observação rigorosa.

Selincro deve ser temporariamente interrompido durante 1 semana antes de uma utilização planeada de opioides, por exemplo, se durante uma cirurgia eletiva puderem vir a ser utilizados analgésicos opioides. O prescriptor deve recomendar aos doentes que é importante que informem o seu profissional de saúde da última toma de Selincro caso venha a ser necessário o uso de opioides.

É necessária precaução quando são utilizados medicamentos contendo opioides (por exemplo, medicamentos para a tosse, analgésicos opioides (ver secção 4.5)).

Comorbilidade

Perturbações do foro psiquiátrico

Foram notificados efeitos psiquiátricos em ensaios clínicos (ver secção 4.8). Se os doentes desenvolverem sintomas psiquiátricos que não estejam relacionados com o início do tratamento com Selincro, e/ou se estes não forem transitórios, o prescriptor deve considerar as causas alternativas dos sintomas e avaliar a necessidade de continuação do tratamento com Selincro.

Selincro não foi investigado em doentes com doença psiquiátrica instável. É necessária precaução se Selincro for prescrito a doentes atualmente com comorbilidade psiquiátrica tal como perturbação depressiva major.

O maior risco de suicídio em consumidores abusivos de álcool e substâncias, com ou sem depressão adjacente, não é reduzido pela toma de nalmefeno.

Perturbações convulsivas

A experiência de utilização em doentes com história de perturbações convulsivas, incluindo convulsões associadas à abstinência alcoólica, é limitada.

É aconselhada precaução se for iniciado tratamento nestes doentes com objetivo de reduzir o consumo de álcool.

Compromisso Renal ou Hepático

Selincro é extensamente metabolizado pelo fígado e excretado predominantemente na urina. Deste modo, é necessária precaução ao prescrever Selincro a doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado ou compromisso hepático ligeiro ou moderado, por exemplo, através da monitorização mais frequente.

É necessária precaução ao prescrever Selincro a doentes com níveis elevados de ALT ou AST (>3 vezes o limite superior do normal), uma vez que estes doentes foram excluídos do programa de desenvolvimento clínico.

População idosa (idade ≥65 anos)

Estão disponíveis dados clínicos limitados relativos à utilização de Selincro em doentes com idade ≥65 anos com dependência do álcool.

É necessária precaução quando Selincro é prescrito a doentes com idade ≥ 65 anos (ver secções 4.2 e 5.2).

Outros

É aconselhada precaução se Selincro for coadministrado com um inibidor potente da enzima UGT2B7 (ver secção 4.5).

Lactose

Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase Lapp ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação medicamentosa *in vivo*.

Com base nos estudos *in vitro*, não se preveem interações clinicamente relevantes entre o nalmefeno, ou os seus metabolitos, e medicamentos administrados em simultâneo que sejam metabolizados pelas enzimas mais comuns do CYP450 e UGT ou transportadores de membrana. A coadministração com medicamentos que são inibidores potentes da enzima UGT2B7 (por exemplo, diclofenac, fluconazol, acetato de medroxiprogesterona, ácido meclofenâmico) pode aumentar significativamente a exposição ao nalmefeno. Não é provável que tal represente um problema com a utilização ocasional, mas se for iniciado em simultâneo um tratamento prolongado com um inibidor potente da UGT2B7, não se pode excluir o potencial para aumento da exposição ao nalmefeno (ver secção 4.4). Inversamente, a administração concomitante com um indutor da UGT (por exemplo, dexametasona, fenobarbital, rifampicina, omeprazol) pode potencialmente originar concentrações plasmáticas subterapêuticas de nalmefeno.

Se Selincro for administrado concomitantemente com agonistas opioides (por exemplo, certos tipos de medicamentos para a tosse e constipações, certos medicamentos antidiarreicos e analgésicos opioides), o doente pode não beneficiar da administração do agonista opioide.

Não existem interações medicamentosas farmacocinéticas clinicamente relevantes entre o nalmefeno e o álcool. Parece existir um pequeno compromisso do desempenho cognitivo e psicomotor após administração do nalmefeno. No entanto, o efeito do nalmefeno e do álcool em associação não excedeu a soma dos efeitos de cada uma das substâncias quando administradas individualmente.

A administração simultânea de álcool e Selincro não previne os efeitos tóxicos do álcool.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem ou são limitados os dados (resultados provenientes de menos de 300 gravidezes) relativos à utilização de nalmefeno em mulheres grávidas.

Os estudos em animais mostraram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Selincro não é recomendado durante a gravidez.

Amamentação

Os dados farmacodinâmicos /toxicológicos disponíveis em animais mostraram excreção de nalmefeno/metabolitos no leite (ver secção 5.3). Desconhece-se se o nalmefeno é excretado no leite humano.

O risco para os recém-nascidos/lactentes não pode ser excluído.

Deve ser tomada uma decisão quanto a interromper a amamentação ou interromper/abster-se da terapêutica com Selincro, tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Em estudos de fertilidade em ratos, não foram observados efeitos do nalmefeno na fertilidade, acasalamento, gravidez ou parâmetros do espermatozóide.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Após a administração do nalmefeno podem ocorrer reações adversas como perturbação da atenção, sensação anormal, náuseas, tonturas, sonolência, insónia e cefaleia (ver secção 4.8). A maioria destas reações foi ligeira ou moderada, associada ao início do tratamento, e de curta duração.

Consequentemente, Selincro pode ter influência reduzida a moderada sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas, devendo os doentes ter cuidado especial ao iniciar o tratamento com Selincro.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As frequências das reações adversas na Tabela 1 foram calculadas com base em três estudos aleatorizados, controlados com placebo, em dupla ocultação em doentes com dependência do álcool.

As reações adversas mais frequentes foram náuseas, tonturas, insónia e cefaleia. A maioria destas reações foi ligeira ou moderada, associada ao início do tratamento, e de curta duração.

Durante os ensaios clínicos foram notificados estado confusional e, raramente, alucinações e dissociação. A maioria destas reações foi ligeira ou moderada, associada ao início do tratamento, e de curta duração (de poucas horas a poucos dias). A maioria destas reações adversas resolveu-se durante a continuação do tratamento e não houve recorrências com a administração repetida. Apesar destes acontecimentos terem sido geralmente de curta duração, podiam representar psicose alcoólica, síndrome de abstinência alcoólica ou comorbilidade psiquiátrica.

Lista tabelar das reações adversas

As frequências são definidas como: muito frequente ($\geq 1/10$), frequente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito raro ($< 1/10.000$), ou desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 1 Frequências das reações adversas

<i>Classe de Sistema de Órgãos</i>	<i>Frequência</i>	<i>Reação Adversa</i>
Doenças do metabolismo e da nutrição	Frequente	Apetite diminuído

Perturbações do foro psiquiátrico	Muito frequente	Insónia
	Frequente	Perturbação do sono
		Estado confusional
		Inquietação
		Líbido diminuída (incluindo perda de líbido)
	Desconhecido	Alucinação (incluindo alucinação auditiva, alucinação tátil, alucinação visual, e alucinação somática)
		Dissociação
Doenças do sistema nervoso	Muito frequente	Tonturas
		Cefaleia
	Frequente	Sonolência
		Tremor
		Perturbações da atenção
		Parestesia
		Hipostesia
Doenças cardíacas	Frequente	Taquicardia
		Palpitações
Doenças gastrointestinais	Muito frequente	Náuseas
	Frequente	Vómitos
		Boca seca
		Diarreia
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequente	Hiperidrose
	Desconhecido	Angioedema
		Urticária
		Prurido
		Erupção cutânea
		Eritema
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Frequente	Espasmos musculares
	Desconhecido	Mialgia

Doenças dos órgãos genitais e da mama	Desconhecido	Priapismo
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequente	Fadiga
		Astenia
		Mal-estar geral
		Sensação desagradável
Exames complementares de diagnóstico	Frequente	Peso diminuído

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através INFARMED I.P.:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Num estudo em doentes diagnosticados com vício de jogo patológico, foram investigadas doses de nalmefeno até 90 mg/dia durante 16 semanas. Num estudo em doentes com cistite intersticial, 20 doentes receberam 108 mg/dia de nalmefeno durante mais de 2 anos. A toma de uma dose única de 450 mg de nalmefeno não causou alterações na pressão arterial, frequência cardíaca, frequência respiratória, ou temperatura corporal.

Não foi observado um padrão anómalo de reações adversas nestas circunstâncias, mas a experiência é limitada.

O controlo da sobredosagem deve ser observacional e sintomático

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Outros medicamentos com ação no sistema nervoso central, medicamentos utilizados na dependência do álcool, código ATC: N07BB05

Mecanismo de ação

O nalmefeno é um modulador do sistema opioide com um perfil de recetores μ , δ e κ distinto.

- Estudos *in vitro* demonstraram que o nalmefeno é um ligando seletivo do recetor opioide com atividade antagonista nos recetores μ e δ e atividade agonista parcial no recetor κ .

- Estudos *in vivo* demonstraram que o nalmefeno reduz o consumo de álcool, possivelmente através da modulação de funções cortico-mesolímbicas.

Dados de estudos não-clínicos, de estudos clínicos, e dados bibliográficos não sugerem qualquer forma de dependência ou potencial de abuso com Selincro.

Eficácia clínica e segurança

A eficácia do Selincro na redução do consumo de álcool em doentes com dependência do álcool (DSM-IV) foi avaliada em dois estudos de eficácia. Foram excluídos os doentes com história de delirium tremens, alucinações, convulsões, comorbilidades psiquiátricas significativas, ou alterações significativas da função hepática, bem como os doentes com sintomas de abstinência físicos significativos na seleção ou aleatorização. A maioria (80%) dos doentes incluídos têm um DRL elevado ou muito elevado (consumo de álcool >60 g/dia para os homens e >40 g/dia para as mulheres de acordo com os DRLs para o consumo de álcool da OMS) na seleção, e destes 65% manteve um DRL elevado ou muito elevado entre a seleção e a aleatorização.

Ambos os estudos foram aleatorizados, com dupla ocultação, envolvendo dois grupos paralelos, controlados com placebo, e após 6 meses de tratamento, os doentes que receberam Selincro foram redistribuídos aleatoriamente para receberem placebo ou Selincro durante um período final de 1 mês. A eficácia do Selincro foi também avaliada num estudo aleatorizado, com dupla ocultação, grupos paralelos, controlado com placebo, com a duração de 1 ano. Globalmente, os estudos incluíram 1941 doentes, 1144 dos quais foram tratados com Selincro 18 mg de acordo com as suas necessidades.

Na visita inicial foram avaliados o estado clínico do doente, a sua situação social e o padrão de consumo de álcool (com base no relato do doente). Na visita de aleatorização, que ocorreu 1 a 2 semanas mais tarde, o DRL foi reavaliado e o tratamento com Selincro foi iniciado juntamente com uma intervenção psicossocial (BRENDA) focada na adesão ao tratamento e na redução do consumo de álcool. Selincro foi prescrito de acordo com as necessidades, o que resultou em doentes a tomar Selincro, em média, durante aproximadamente metade dos dias.

A eficácia de Selincro foi medida utilizando dois parâmetros de avaliação final coprimários: a alteração face à linha basal até ao mês 6 no número mensal de dias de consumo massivo (HDDs) e a alteração face à linha basal até ao mês 6 no consumo total de álcool (TAC) diário. Um HDD foi definido como um dia com um consumo de álcool puro ≥ 60 g nos homens e ≥ 40 g nas mulheres.

Ocorreu uma redução significativa do número de HDDs e do TAC nalguns doentes no período entre a visita inicial (seleção) e a aleatorização devido a efeitos não-farmacológicos.

Nos Estudos 1 (n=579) e 2 (n=655), 18% e 33% da população total, respetivamente, reduziu consideravelmente o seu consumo de álcool no período entre a seleção e a aleatorização. No que diz respeito aos doentes com um DRL elevado ou muito elevado na linha basal, 35% dos doentes melhorou devido a efeitos não farmacológicos no período entre a consulta inicial (seleção) e a aleatorização. Na aleatorização, estes doentes consumiram uma quantidade de álcool tão pequena, que houve pouco espaço para melhoria adicional (efeito chão). Assim, os doentes que mantiveram um DRL elevado ou muito elevado na aleatorização foram definidos *post hoc* como a população-alvo. Nesta população *post hoc*, o efeito do tratamento foi superior ao verificado na população total.

A eficácia clínica e a relevância clínica do Selincro foram analisadas em doentes com um DRL elevado ou muito elevado na seleção e na aleatorização. Na linha basal, os doentes tinham, em média, 23 HDDs por mês (11% dos doentes tinha menos que 14 HDDs por mês) e consumiam 106 g/dia. A maioria dos doentes tinha dependência de álcool baixa (55% teve uma pontuação de 0-13) ou intermédia (36% teve uma pontuação de 14-21), de acordo com a Escala de Dependência de Álcool.

Análise post-hoc da eficácia em doentes que mantiveram um DRL elevado ou muito elevado na aleatorização

No Estudo 1, a proporção de doentes que descontinuou o tratamento foi superior no grupo do Selincro face ao grupo placebo (50% versus 32%, respetivamente). Para os HDDs houve 23 dias/mês na linha basal no grupo do Selincro (n=171) e 23 dias/mês na linha basal no grupo placebo (n=167). Para os doentes que continuaram no estudo e que forneceram dados de eficácia no Mês 6, o número de HDDs foi de 9 dias/mês no grupo do Selincro (n=85) e 14 dias/mês no grupo placebo (n=114). O TAC foi de 102 g/dia na linha basal no grupo do Selincro (n=171) e 99 g/dia na linha basal no grupo placebo (n=167). Para os doentes que continuaram no estudo e que forneceram dados de eficácia no Mês 6, o TAC foi de 40g/dia no grupo do Selincro (n=85) e 57 g/dia no grupo placebo (n=114).

No Estudo 2, a proporção de doentes que descontinuou o tratamento foi mais elevada no grupo do Selincro do que no grupo placebo (30% versus 28%, respetivamente). Para os HDDs houve 23 dias/mês na linha basal no grupo do Selincro (n=148) e 22 dias/mês na linha basal no grupo placebo (n=155). Para os doentes que continuaram no estudo e que forneceram dados de eficácia no Mês 6, o número de HDDs foi de 10 dias/mês no grupo do Selincro (n=103) e 12 dias/mês no grupo placebo (n=111). O TAC foi de 113 g/dia na linha basal no grupo do Selincro (n=148) e 108 g/dia na linha basal no grupo placebo (n=155). Para os doentes que continuaram no estudo e que forneceram dados de eficácia no Mês 6, o TAC foi de 44 g/dia no grupo do Selincro (n=103) e 52 g/dia no grupo placebo (n=111).

As análises dos respondedores dos dados agrupados dos dois estudos apresentam-se na Tabela 2.

Tabela 2 Resultados da Análise dos Respondedores Por Grupo em Doentes com um DRL Elevado ou Muito Elevado na seleção e Aleatorização

Resposta ^a	Placebo	Nalmefeno	Razão de probabilidades (IC 95%)	Valor de p
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 A análise trata doentes que se retiraram como não-respondedores

b Redução $\geq 70\%$ em relação à linha basal no TAC ao Mês 6 (período de 28 dias)

c 0 a 4 HDDs/mês ao Mês 6 (período de 28 dias)

Estão disponíveis dados limitados relativos à utilização de Selincro no período final de 1 mês.

Estudo de 1 ano

Este estudo incluiu um total de 665 doentes. 52% destes doentes tinham um DRL elevado ou muito elevado na linha basal; destes, 52% (representando 27% da população total) continuaram a ter um DRL elevado ou muito elevado na aleatorização. Nesta população alvo *post-hoc*, foram mais os doentes a tomar nalmefeno que descontinuaram o tratamento (45%) quando comparados com o grupo placebo (31%). Para os HDDs houve 19 dias/mês na linha basal no grupo do Selincro (n=114) e 19 dias/mês na linha basal do grupo placebo (n=42). Para os doentes que continuaram no estudo e que forneceram dados de eficácia após 1 ano, o número de HDDs foi de 5 dias/mês no grupo do Selincro (n=78) e de 10 dias/mês no grupo placebo (n=29). O TAC foi de 100 g/dia na linha basal no grupo do Selincro (n=141) e 101 g/dia na linha basal no grupo placebo (n=42). Para os doentes que continuaram no estudo e forneceram dados de eficácia após 1 ano, o TAC foi de 24 g/mês no grupo do Selincro (n=78) e 47 g/dia no grupo do placebo (n=29).

População pediátrica

A Agência Europeia do Medicamento dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Selincro em todos os subgrupos da população pediátrica para o tratamento da dependência do álcool (ver secção 4.2 para informação relativa ao uso pediátrico).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O nalmefeno é rapidamente absorvido após uma administração oral única de 18,06 mg, com uma concentração máxima (C_{max}) de 16,5 ng/ml após aproximadamente 1,5 horas e uma exposição (AUC) de 131 ng*h/ml.

A biodisponibilidade oral absoluta do nalmefeno é de 41%. A administração de alimentos com elevado teor de gordura aumenta a exposição total (AUC) em 30% e a concentração máxima (C_{max}) em 50%; o tempo até à concentração máxima (t_{max}) é prolongado em 30 minutos (o t_{max} é 1,5 horas). Não é provável que esta alteração seja clinicamente relevante.

Distribuição

Em média, a fração de ligação do nalmefeno às proteínas do plasma é de aproximadamente 30%. O volume de distribuição estimado (V_d/F) é de aproximadamente 3200 l.

Os dados de ocupação dos recetores obtidos em estudo PET após administração diária única e repetida de 18,06 mg de nalmefeno mostram 94% a 100% de ocupação dos recetores nas 3 horas seguintes à administração, o que sugere que o nalmefeno atravessa rapidamente a barreira hematoencefálica.

Biotransformação

Após administração oral, o nalmefeno sofre um metabolismo rápido e extenso, sendo convertido no metabolito principal nalmefeno 3-O-glucoronido, sendo a enzima UGT2B7 a principal responsável pela conversão e as enzimas UGT1A3 e UGT1A8 contribuidores menores. Uma pequena proporção de nalmefeno é convertida em nalmefeno 3-O-sulfato por sulfatação e a nornalmefeno pelo CYP3A4/5. O nornalmefeno é depois convertido em nornalmefeno 3-O-glucoronido e nornalmefeno 3-O-sulfato. Não se considera que os metabolitos contribuam com efeito farmacológico significativo nos recetores opioides humanos, exceto para o nalmefeno-3-O-sulfato, cuja potência é comparável à do nalmefeno. No entanto, o nalmefeno 3-O-sulfato encontra-se presente em concentrações inferiores a 10% da do nalmefeno, considerando-se por isso muito pouco provável que este constitua um contributo importante para o efeito farmacológico do nalmefeno.

Eliminação

O metabolismo por conjugação com glucoronido é o principal mecanismo de depuração do nalmefeno, com a excreção renal a ser a principal via de eliminação do nalmefeno e dos seus metabolitos. 54% da dose total é excretada na urina como nalmefeno 3-O-glucoronido, enquanto o nalmefeno e os seus outros metabolitos estão presentes na urina em quantidades inferiores a 3% cada.

A depuração oral do nalmefeno (CL/F) foi estimada em 169 l/h e a semivida terminal foi estimada em 12,5 horas.

Com base nos dados de distribuição, metabolismo e excreção, parece que o nalmefeno tem um rácio de extração hepática elevado.

Linearidade/não linearidade

O nalmefeno exibe um perfil farmacocinético linear independente da dose no intervalo posológico de 18,06 mg a 72,24 mg, com um aumento de 4,4 vezes na C_{max} e um aumento de 4,3 vezes na $AUC_{0-\tau}$ (no, ou próximo do, estado de equilíbrio).

O nalmefeno não exibe quaisquer diferenças farmacocinéticas substanciais entre géneros, entre jovens e idosos, ou entre grupos étnicos.

No entanto, o tamanho corporal parece afetar ligeiramente a depuração do nalmefeno (a depuração aumenta com o aumento do tamanho corporal), mas considera-se improvável que isto seja clinicamente relevante.

Compromisso renal

A administração de uma dose oral única de 18,06 mg de nalmefeno a doentes com compromisso renal ligeiro, moderado ou grave, classificado através da taxa de filtração glomerular estimada, resultou num aumento da exposição ao nalmefeno comparativamente a indivíduos saudáveis. Em doentes com compromisso renal ligeiro, moderado ou grave, a AUC para o nalmefeno foi 1,1, 1,4 e 2,4 vezes superior, respetivamente. Para além disso, a C_{max} e a semivida de eliminação para o nalmefeno foram até 1,6 vezes

superiores em doentes com compromisso renal grave. Não foram observadas alterações clinicamente relevantes no t_{\max} em nenhum dos grupos. Para o principal metabolito inativo nalmefeno 3-O-glucoronido, a AUC e a C_{\max} foram até 5,1 e 1,8 vezes superiores em doentes com compromisso renal grave, respetivamente (ver secções 4.3 e 4.4).

Compromisso hepático

A administração de uma dose única de 18,06 mg de nalmefeno a doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado aumentou a exposição comparativamente a indivíduos saudáveis. Em doentes com compromisso hepático ligeiro, a exposição aumentou 1,5 vezes e a depuração oral diminuiu em aproximadamente 35%. Em doentes com compromisso hepático moderado, a exposição aumentou 2,9 vezes para a AUC e 1,7 vezes para a C_{\max} , enquanto a depuração oral diminuiu em aproximadamente 60%. Não foram observadas alterações clinicamente relevantes no t_{\max} ou na semivida de eliminação em nenhum dos grupos. Não se encontram disponíveis dados farmacocinéticos após administração oral do nalmefeno em doentes com compromisso hepático grave (ver secções 4.3 e 4.4).

Idosos

Não foi conduzido nenhum estudo específico com administração oral em doentes com idade ≥ 65 anos. Um estudo com administração IV sugeriu que não existiam alterações relevantes na farmacocinética dos idosos comparativamente a doentes adultos não-idosos (ver secções 4.2 e 4.4).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

O nalmefeno mostrou ter potencial de sensibilização da pele no Ensaio do Nódulo Linfático Local em murganhos após aplicação tópica.

Estudos em animais não indicam efeitos nocivos diretos no que respeita à fertilidade, gravidez, desenvolvimento fetal/embrionário, parto, ou desenvolvimento pós-natal.

Num estudo de toxicidade no desenvolvimento embrio-fetal efetuado em coelhos, foram observados efeitos nos fetos em termos de redução do peso fetal e ossificação atrasada mas não foram identificadas alterações significativas. A AUC no “nível de efeitos adversos não observados” (*no observed adverse effect level* - NOAEL) para estes efeitos foi inferior à exposição humana nas doses clínicas recomendadas.

Nos estudos de toxicidade pré e pós natal em ratos, foi observado um aumento nas crias nados-mortos e uma diminuição na viabilidade pós-natal das crias. Este efeito foi considerado um efeito indireto relacionado com a toxicidade materna.

Estudos em ratos mostraram excreção do nalmefeno ou dos seus metabolitos no leite.

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, ou potencial carcinogénico.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido:

Celulose microcristalina
Lactose, anidra
Crospovidona, tipo A
Estearato de magnésio

Revestimento do comprimido:

Hipromelose
Macrogol 400
Dióxido de titânio (E171)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

35 meses

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister: blisters transparentes de PVC/PVdC-alumínio em embalagens de cartão.
Apresentações de 7, 14, 28, 42, 49 e 98 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 25 de fevereiro de 2013
Data da última renovação: 10 de novembro de 2017

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

02/2019

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.