

Svar på Medicintilskudsævnets høring over ævnets forslag til indstilling af 1. juni 2015 om tilskudsstatus for lægemidler mod alkoholafhængighed.

Vi har modtaget høringssvar fra følgende:

Danmarks Apotekerforening
Danske Regioner
Fonden Lænke-ambulatorierne i Danmark
Landsforeningen Lænken
Lundbeck Pharma A/S
Lægeforeningen
POA Pharma Scandinavia

Medicintilskudsævnets, den 9. oktober 2015

Danmarks Apotekerforening

Kanonbådsvej 10 · Postboks 2181 · 1017 København K
Telefon 33 76 76 00 · Fax 33 76 76 99
apotekerforeningen@apotekerforeningen.dk · www.apotekerforeningen.dk

Medicintilskudsnet
medicintilskudsnaevnet@dkma.dk

1. september 2015
GHE/610/00005

Høring over forslag til fremtidig tilskudsstatus for lægemidler mod alkoholafhængighed

Apotekerforeningen har med meddelelse af 3. juni 2015 modtaget Medicintilskudsnetts indstilling til fremtidig tilskudsstatus for lægemidler mod alkoholafhængighed (ATC-gruppe N07BB).

Medicintilskudsnettet oplyser, at revurderingen sker på baggrund af den nyligt færdiggjorte Nationale Kliniske Retningslinje for behandling af alkoholafhængighed. Formålet med revurderingen er at sikre, at de relevante lægemidlers tilskudsstatus understøtter den anbefalede behandling.

På den baggrund anbefaler Medicintilskudsnettet, at lægemidler som indeholder acamprosat, får generelt klausuleret tilskud med tilskudsklausulen "Supplement til samtalebehandling hos alkoholafhængige, der ønsker afholdenhed". Acamprosat har ikke tidligere haft tilskud. De øvrige lægemidler omfattet af revurderingen (Disulfiram, Naltrexon og Nalmefen) indstilles ikke til ændringer i tilskudsstatus.

Apotekerforeningen har følgende kommentarer til dels den aktuelle revurdering, dels til ordningen klausuleret tilskud generelt.

Apotekerforeningen bakker principielt op om, at de enkelte lægemidlers tilskudsstatus afspejler anbefalingerne i de Nationale Kliniske Retningslinjer på området, og kan dermed støtte forslag om tilskud til lægemidler, hvor retningslinjerne indeholder en anbefaling for brugen. Foreningen støtter således, at lægemidler med indhold af acamprosat får tilskud.

Det fremgår ikke af indstillingen, om Medicintilskudsnettet har overvejet muligheden for, at acamprosat kan tildeles generelt tilskud uden klausulering. Det forekommer ikke logisk, at acamprosat, som i Den Kliniske Retningslinje har en stærk anbefaling for behandling med afholdenhed som mål, foreslås tildelt klausuleret tilskud frem for generelt tilskud, når disulfiram, som har en betinget anbefaling, har generelt tilskud.

For både acamprosat og disulfiram gælder, at de skal ordineres som et supplement til den primære behandling, som er psykosociale foranstaltninger. Apotekerforeningen mener ikke, at der er en umiddelbar risiko for at disse

lægemidler ordineres irrationelt, som kan begrunde, at der skal være forskel i lægemidlernes tilskudsstatus.

Med baggrund i anbefalingerne i Den Nationale Kliniske Retningslinje for behandling af alkoholafhængighed, opfordrer Apotekerforeningen til at acamprosat tildeles generelt tilskud uden klausulering.

Uanset Sundhedsstyrelsens beslutning anbefaler Apotekerforeningen, at ændringen i tilskudsstatus iværksættes hurtigst muligt, af hensyn til de borgere som skal påbegynde behandlingen.

Klausuleret tilskud

Apotekerforeningen gør opmærksom på, at korrekt brug af klausuleret tilskud fortsat ikke er tilstrækkeligt understøttet i de elektroniske systemer, som lægerne anvender ved ordination af lægemidler. Konsekvensen er, at der fortsat dagligt er borgere, som får udstedt recepter på lægemidler, som er omfattet af ordningen med klausuleret tilskud, som ikke får det tilskud, de er berettigede til.

Manglende markering for klausuleret tilskud på recepten betyder, at der ikke ydes tilskud til lægemidlet. For især kronikere og borgere med henstandsordning på apoteket medfører dette en væsentlig forskel i egenbetalingen, idet tilskudsmarkeringen afgør om egenbetalingen udgør 0 eller helt op til 100 % af lægemidlets pris.

Apotekerforeningen opfordrer myndighederne til at sikre, at alle certificerede systemer til lægemiddelordination understøtter korrekt brug af klausuleret tilskud ved, at lægen ved ordination af et lægemiddel med klausuleret tilskud altid oplyses om den gældende tilskudsklausul, og dermed ikke kan undlade at tage stilling til, om den pågældende borger skal omfattes af klausulen.

En del patienter oplever desværre også at oplysninger om klausuleret tilskud ikke overleveres, når receptfornyelsen overgår fra hospital eller speciallæge til egen læge. Af hensyn til både borgerne og til lægerne, som ved hver receptudstedelse skal huske at tage stilling til tilskudsspørgsmålet, bør de anvendte systemer indrettes på en måde, så det sikres, at tidligere oplysninger om tilskudsmarkeringen kan tilgås et centralt sted. Apotekerforeningen foreslår at enten CTR systemet, som allerede håndterer individuelle tilskud for borgere, eller Det Fælles Medicinkort tilpasses så de kan anvendes til dette formål.

Apotekerforeningen står naturligvis til rådighed for en uddybning af ovenstående.

Med venlig hilsen

Gitte Hessner



25-08-2015

Sag nr. 14/221

Dokumentnr. 41834/15

Høring over forslag til fremtidig tilskudsstatus for lægemidler mod alkoholafhængighed

Medicintilskudsrådet fremsendte den 3. juni 2015 høring over forslag til fremtidig tilskudsstatus for lægemidler mod alkoholafhængighed. Rådet lægger bl.a. op til at udvide antallet af tilskudsberettigede lægemidler mod alkoholafhængighed.

Danske Regioner kan tilslutte sig anbefalingerne fra Medicintilskudsrådet og finder det samtidig positivt, at forslaget bygger på den nationale kliniske retningslinje for behandling af alkoholafhængighed.

Den nationale kliniske retningslinje bør dog ikke stå alene, hvilket tilskudsrådet også indstiller, da der er flere aspekter at tage hensyn til, hvad angår tilskud til disulfiram, bl.a. det store antal patienter med igangværende behandling, manglende alternativer uden krav om samtidig opstart af psykosocial behandling, samt retspsykiatriske hensyn og pris.

Danske Regioner forventer desuden, at regionerne som et resultat af den ændrede tilskudsstatus for de dyrere lægemidler indeholdende acamprosat (fra ikke generelt tilskud til generelt klausuleret tilskud) vil blive økonomisk kompenseret.

Derudover anbefaler Danske Regioner, ligesom Medicintilskudsrådet, at Sundhedsstyrelsen følger forbruget af de lægemidler, som er omfattet af revideringen.

Med venlig hilsen

Tommy Kjelsgaard

Dampfærgevej 22
Postboks 2593
2100 København Ø

T 35 29 81 00
F 35 29 83 00
E regioner@regioner.dk

Medicintilskudsnevnet
Axel Heides Gade 1
2300 København S

2. september 2015

Høringssvar over Medicintilskudsnevnets forslag til tilskudsstatus for medicin mod alkoholafhængighed:

Fonden Lænke-ambulatorierne i Danmark er enige med Medicintilskudsnevnets forslag, som er baseret på NKR 2015 for behandling af alkoholafhængighed.

Vi oplever dog i den kliniske hverdag, at vores patienter er meget forskellige og har mange forskellige ønsker til behandlingen. Nogen ønsker hjælp til at nedsætte drikketrang, de har god effekt af Acamprosat, og andre ønsker slet ikke at kunne drikke og de har god effekt af Disulfiram. En helt tredje gruppe søger hjælp til at nedsætte deres forbrug og er i behandling med Naltraxon og Nalmefen.

Fælles for alle vores patienter er at de har mistet kontrollen i forhold til alkoholforbruget og de ønsker behandling. Nogle har udviklet alkoholafhængighed, og andre er på vej til alkoholafhængighed.

Vi mener derfor, at der bør være tilskud på alle godkendte lægemidler som kan behandle eller forebygge alkoholafhængighed.

På vegne af behandlingsansvarlig overlæge, psykiater Thomas Fahmy

Mikael Jakshøj
Direktør



Landsforeningen Lænken

Medicintilskudsnet
Sekretariatet
Axel Heides gade 1
2300 København S
medicintilskudsnaevnet@dkmma.dk

- 2 SEP. 2015

1. september 2015

**Høringsvar fra Landsforeningen Lænken vedrørende:
Tilskudsstatus for lægemidler mod alkoholafhængighed.**

I Landsforeningen Lænken er vi glade for, at nævnet anbefaler, at disulfiram bevarer tilskud, da det er vores erfaring i foreningerne, at antabus kan være en nødvendig del af en behandling for mange af vores medlemmer.

Vi vil endvidere anbefale, at tilskuddet forhøjes, således at præparatet er gratis for brugerne, da flere af vores medlemmer ikke har overskud til at afsætte resurser til medicin. I disse tilfælde ville et gratis præparat være en klar fordel i kampen mod alkoholafhængighed.

Lænken er en brugerdrevet organisation for alkoholramte, hvor frivillige blandt andet tilbyder alkoholfri sociale fællesskaber og netværk både for tidlig opsporing og for tilbagefaldsforebyggelse for andre alkoholramte.

Vi håber, at medicintilskudsnet vil tage Landsforeningen Lænken's kommentarer til efterretning i udformningen af den samlede anbefaling til Sundhedsstyrelsen.

Venlig hilsen

A handwritten signature in blue ink that reads "Lis Isdal".

Lis Isdal
Formand
Landsforeningen Lænken



Medicintilskudsnevnet
Axel Heides Gade 1
2300 København S

Dato 25. juni 2015

Vor ref **dst**
Deres ref 2015051674

Lundbeck Pharma A/S' partshøringssvar vedrørende
**Revurdering af tilskudsstatus for lægemidler mod alkoholafhængighed i ATC-gruppe
N07BB** dateret 2. juni 2015

Lundbeck Pharma A/S beklager, at Medicintilskudsnevnets indstilling til **Ad hoc revurdering af tilskudsstatus for lægemidler mod alkoholafhængighed** om, at nalmefen hverken bør have generelt eller generelt klausuleret tilskud, medfører, at nalmefen kun i særlige tilfælde vil få en plads i alkoholbehandlingen. Efter Lundbeck Pharmas mening vil dette betyde, at patienter med konsekvenser af alkoholafhængighed, som ikke har kunnet opnå afholdenhed eller ikke ønsker afholdenhed, reelt fratages reduktion som behandlingsmulighed, fordi tilskud fortsat bliver vanskeligt at få bevilget. Dette er i særdeleshed bemærkelsesværdigt i en tid, hvor forbruget af midler til behandling af alkoholafhængighed er faldende, hvilket tyder på tiltagende underbehandling (IRF månedsblad februar 2015).

Under høringen vedr. National klinisk retningslinje for behandling af alkoholafhængighed (herefter NKR) fremsatte Lundbeck Pharma i sit høringssvar (medsendt) en række indvendinger, som arbejdsgruppen valgte at se bort fra. Da indstillingen fra Medicintilskudsnevnet til Ad hoc revurdering af tilskudsstatus for lægemidler mod alkoholafhængighed bygger på NKR, vil vi her blot ganske kort resumere de væsentligste indvendinger, idet vi henviser til medsendte udførlige høringssvar til NKR, og samtidig påpege enkelte punkter i indstillingen, som giver os anledning til undren.

Behandlingsmål for lægemidler mod alkoholafhængighed

For nalmefen anføres i indstillingen intet behandlingsmål, hvilket kan undre, når nalmefens godkendte indikation har en udførlig beskrivelse af både behandlingsmål (dvs. reduktion) og af hvilke patienter, der er kandidater til behandling.

Til sammenligning er behandlingsmål for acamprosat anført som afholdenhed, hvilket kan synes selvmodsigende, når det samtidig anføres, at kvaliteten af evidens er lav!

For naltrexon anføres ikke egentligt behandlingsmål, men i stedet "hvis behandling med acamprosat ikke er mulig". Endvidere anføres, at der er god evidens for nedsættelse af

alkoholindtag hos patienter, som ønsker reduktion. "Ønske om reduktion" kan således godt være et behandlingsmål og står i modsætning til indstillingens beskrivelse af nalmefen.

Evidens

Under evidens for effekt anføres for nalmefen, at der ikke er evidens for afholdenhed, hvilket selvfølgelig er forståeligt, da indikationen og de fleste af studierne (med størstedelen af patientantallet) er baseret på undersøgelser af reduktion.

Endvidere anføres under evidens, at det er uklart, om nalmefen kan nedsætte alkoholindtag.

Denne bedømmelse i NKR finder vi urimelig, som det også fremgår af medsendte hørings svar. I

NKR's referencer for evidens er udeladt netop den opgørelse (Brink et al. Alcohol and Alcoholism. 2013 Sep-Oct;48(5):570-8), som EMA's godkendte indikation byggede på, og som produktresumeeet citerer. Det er i øvrigt på basis af samme opgørelse af behandlingsresultater, at NICE i november 2014 i sin teknologiske vurdering anbefalede nalmefen som behandling til reduktion:

"When used alongside psychosocial support nalmefene is clinically and cost effective for the NHS compared with psychosocial support alone."

Det undrer således, at NKR og nu igen Medicintilskuds nævnet i forbindelse med evaluering af nalmefen kommer frem til den modsatte konklusion af evalueringen fra det anerkendte vurderingsinstitut, NICE, mens samme instituts konklusioner anføres som reference under evalueringen af acamprosat og naltrexon.

Bivirkninger

Som en af grundene til, at nalmefen iflg. NKR og Medicintilskuds nævnet kun bør anvendes som supplerende behandling efter nøje overvejelser, nævnes bivirkninger. NKR henviser mærkværdigvis i sin beskrivelse af nalmefens bivirkninger ikke til EMA's godkendte produktresumee, men udelukkende til IRF's anmeldelse, hvorimod produktresumeeerne for de to andre præparater benyttes som referencer, når bivirkninger beskrives.

Yderligere kan forskellene i omtale af bivirkninger under de tre præparater, acamprosat, naltrexon og nalmefen, undre. For acamprosat nævnes få bivirkninger (i produktresumeeet er der anført 13 meget almindelige bivirkninger), for naltrexon at der er risiko for bivirkninger (i produktresumeeet er der anført 14 meget almindelige bivirkninger) og for nalmefen er tre bivirkninger nævnt som almindeligt forekommende (i produktresumeeet er der anført 4 meget almindelige bivirkninger).

Konklusion

Ifølge Lundbeck Pharmas tidligere indsendte tilskudsansøgning kan prisen for nalmefen behandling efter behov sammenlignes med priserne på øvrige nyere behandlinger for alkoholafhængighed, ligesom forventningerne til forbrug er beskedne.

Medicintilskuds nævnet anfører i Ad hoc revurdering af tilskudsstatus for lægemidler mod alkoholafhængighed, at den skal ses som en støtte til anbefalingerne i National klinisk retningslinje for behandling af alkoholafhængighed og til, at flest mulig tilbydes den optimale behandling. Synspunktet - at patienter med alkoholafhængighed tilbydes den bedste behandling,

og at flere end i dag burde i behandling - kan Lundbeck Pharma fuldt ud tilslutte sig. Men vi frygter, at næppe mange flere vil komme i behandling for alkoholafhængighed, når valgmulighederne for behandling således de facto indskrænkes.

Med venlig hilsen



Thomas Klee
Landechef
Lundbeck Pharma A/S



Comments to the Draft National Clinical Guideline for Alcohol Dependence

Submitted to Sundhedsstyrelsen by:

Lundbeck Pharma A/S

17 December 2014

Table of Contents

1. Introduktion (dansk)	3
2. Comments to the Recommendation for nalmefene	4
2.1 Nalmefene should not be restricted to a small group of alcohol-dependent patients...5	
2.2 The effect of nalmefene is not uncertain, and the quality of the evidence is not low ...6	
2.3 The risks of nalmefene treatment do not outweigh the benefits	9
3. Conclusions	10
4. References	11
Appendix 1: Sub-group analysis from the Lundbeck Trials	15
Appendix 2: Tabulated Efficacy Results from the Lundbeck Trials	16
Table 1 Co-primary Efficacy Results Reduction in Heavy Drinking Days	16
Table 2 Co-Primary Efficacy Results Reduction in Total Alcohol Consumption.....	17
Appendix 3: Withdrawal rates in Alcohol Dependence Clinical Studies.....	18
Appendix 4: SPC for nalmefene.....	19

1. Introduktion (dansk)

Lundbeck er generelt positiv over for udarbejdelsen af nationale kliniske retningslinjer om alkoholafhængighed i Danmark og støtter Sundhedsstyrelsens generelle mål om at forbedre og standardisere kvaliteten af alkoholbehandling i Danmark. Vi er meget glade for at få mulighed for at give vores kommentarer til dette udkast i forbindelse med Lundbecks produkt nalmefen (Selincro®).

Nalmefen fik europæisk markedsføringstilladelse i 2013 og har fået positiv vurdering fra de franske myndigheder (Haute Autorité de Santé, 2013), Irland (National Institute of Clinical Excellence, 2014), Skotland (Scottish Medicines Consortium, 2013) og senest fra Storbritannien (National Institute of Clinical Excellence (NICE, 2014)).

Det er generelt kendt, at NICE retningslinjerne har betydning for hele Europa, herunder Danmark, og Lundbeck anerkender betydningen af disse. Vi har derfor også noteret os, at udkastet til de danske retningslinjer som udgangspunkt henviser til holdningerne fra NICE's kliniske retningslinjer i forhold til diagnose, vurdering og behandling af skadelig alkoholindtagelse og alkoholafhængighed (NICE CG 115, 2011). Dette gælder også de afsnit, der vedrører acamprosat og naltrexon.

Derimod er det meget overraskende, at udkastet til de danske kliniske retningslinjer hvad angår vurderingen af nalmefen ikke henviser til ovenstående kliniske retningslinjer fra NICE (NICE, 2011) og herudover kommer til den modsatte konklusion end NICE's teknologiske vurdering af nalmefen (NICE, 2014).

Institut for Rationel Farmakoterapi (IRF) har også gennemgået dataene for nalmefen, og deres konklusion er, at nalmefen kan være en mulighed til nogle patienter, hvor non-farmakologisk støttebehandling ikke har vist effekt. IRF bemærker, at effekten af nalmefen er beskeden og kun klinisk relevant hos patienter, som har et stort eller meget stort behov for alkohol (IRF, 2013). Denne kommentar om patienter med et stort eller meget stort behov for alkohol afspejler netop nalmefens indikation som beskrevet i produktresuméet (European Medicines Agency, 2013).

På baggrund af ovenstående konklusioner fra IRF, NICE og andre nationale institutioner henstiller Lundbeck indtrængende til, at anbefalingerne for nalmefen i udkastet til de danske kliniske retningslinjer revurderes med indholdet af dette høringssvar taget i betragtning.

Lundbeck noterer sig yderligere, at rammerne i udkastet til retningslinjerne for det meste refererer til de patienter, som er i behandling på specialiserede alkoholbehandlingscentre (7.000 mennesker, Sundhedsstyrelsen 2008). Disse patienter, som formentligt har oplevet meget alvorlige konsekvenser af deres

alkoholforbrug, vil sandsynligvis kun udgøre en mindre del af den samlede patientgruppe med alkoholafhængighed.

Da det estimeres, at der er ca. 140.000 mennesker med alkoholafhængighed i Danmark (Hvidtfeldt et al., 2008), mener Lundbeck, at udkastet til retningslinjerne også bør fokusere på de potentielle sundhedsmæssige fordele for den enkelte patient og på omkostningsfordelene for sundhedsvæsenet ved en tidligere intervention, når patienten lider af let til moderat alkoholafhængighed. Disse anbefalinger om tidlig intervention ved alkoholafhængighed (og også ved et skadeligt forbrug af alkohol) er i overensstemmelse med gældende danske og europæiske retningslinjer for folkesundhed (Sundhedsstyrelsens forebyggelsespakker, 2014, EU Alcohol Strategy, 2006.)

Det er i den forbindelse interessant, at de kliniske retningslinjer fra NICE (NICE, 2011) anerkender intervallet for sværhedsgraden af alkoholafhængighed, som patienterne oplever, og giver separat vejledning for intervention ved moderat og svær alkoholafhængighed og mindre svær afhængighed og ikke-afhængighedsskabende alkoholforbrug.

2. Comments to the Recommendation for nalmefene

National Board of Health draft gradings of nalmefene

↓ Use only nalmefene with psychosocial treatment for people with alcohol dependence after careful consideration, as the effect of nalmefene is uncertain, and there can be side effects (⊕□□□).

Weak / conditional recommendation against ↓
National Board of Health uses a weak / conditional recommendation against the intervention when we believe that the disadvantages of the intervention outweigh the benefits, but where this fails to be adequately supported by strong evidence. We also use this recommendation, if there is strong evidence for both beneficial and harmful effects, but where the balance between them is difficult to determine.

Very low (⊕□□□)

We have very little confidence in the estimated effect. The true effect will probably differ materially from the estimated effect.

2.1 Nalmefene should not be restricted to a small group of alcohol-dependent patients

National Board of Health draft guidance of nalmefene

Nalmefene may be appropriate for a small group of alcohol dependent patients who do not wish to be abstinent if they meet the criteria for alcohol dependence and if they are without a co-morbid psychiatric condition. Moreover, the treatment must be carried out in a specialist alcohol treatment centre offering psychotherapy, too. Under these circumstances, there is evidence of a modest reduction in alcohol consumption when taking nalmefene, as needed, in risk situations.

Lundbeck comments to draft guidance of nalmefene

The draft guideline views reduction as a minority treatment goal in the population of patients with alcohol dependence that is in treatment (mainly moderate to severe patients). However, with a broader focus which aims to expand primary care service provision to patients with mild to moderate alcohol dependence, reduction of alcohol consumption may be both the patient's preferred treatment option, and an agreed goal with the treating physician. Approximately one-half of patients with alcohol problems prefer a treatment goal of non-abstinence over abstinence (Heather et al., 2010).

The three Lundbeck Phase III trials were conducted in a mixed setting of general psychiatry departments, private psychiatry practices and alcohol clinics. (Mann et al., 2013, Gual et al., 2013, van den Brink et al., 2014 and van den Brink et al., 2013). During their review of the marketing authorisation application, the European Medicine Agency's psychiatry scientific advisory group (psychiatry SAG) did not find it relevant to restrict the use of nalmefene plus psychosocial support to specialists (EPAR, 2012). The trial patients received a standardized, low level of psychosocial support according to the principles of the BRENDA technique. The components of BRENDA include: biopsychosocial evaluation; sharing the results with the patient; expressing empathy; identifying patient needs; providing direct advice about those needs and assessing patient reaction to advice (Starosta et al., 2006).

NICE considered the applicability of BRENDA to clinical practice as part of their technology appraisal of nalmefene. The clinical experts concluded that although BRENDA is not used in its entirety in clinical practice, most of the components within it are currently provided in the form of brief or extended brief interventions and could be administered by healthcare professionals. This led the NICE Committee to accept that BRENDA closely resembled current established practice and that the clinical effectiveness evidence based on the comparison with BRENDA was relevant to clinical practice in England. The patient experts also commented that providing nalmefene plus psychosocial support treatment in primary care could reduce the stigma sometimes associated with expert treatment, and that families may also feel empowered to help people continue with treatment (NICE, November 2014).

The existing motivational interviewing skills of physicians, including primary care physicians, focused on treatment adherence and the reduction of alcohol consumption, are the basis of the psychosocial support described by the Selincro SPC (European Medicines Agency, 2013). Lundbeck believe that the psychosocial support requirement for nalmefene is comparable to that required for the existing treatments delivered in primary care (disulfiram, acamprosate, and naltrexone).

A small number of the investigators in the Lundbeck Phase III trials were general practitioners. Some additional evidence for the efficacy of nalmefene in primary care (in a population defined as harmful drinkers experiencing problems controlling their drinking (some may have been dependent)), comes from a study in Finland (about half of the sites were in primary care), which reported a lower percentage of heavy drinking days (18.1% vs 29.7%, $p = 0.02$) and fewer drinks per drinking day (WMD, -1.0 ; 95%CI, -2.0 to -0.02) for patients treated with nalmefene than for those who received placebo. It found no significant difference in percentage of drinking days (Karhuvaara et al. 2007).

The Lundbeck phase III trials (Mann et al., 2013, Gual et al., 2013, van den Brink et al., 2014 and van den Brink et al., 2013) are the largest randomised controlled studies of the as-needed use approach with reduction of alcohol consumption as a primary outcome measure in alcohol dependent patients (Mann et al., 2013). Patient centred treatment is supported by nalmefene as the patient is allowed to choose his treatment goal (increasing motivation), and the patient can decide when to take his medication in risk situations (increasing his feeling of responsibility) (Luquiens and Aubin, 2014).

2.2 The effect of nalmefene is not uncertain, and the quality of the evidence is not low

National Board of Health draft gradings of nalmefene

↓ Use only nalmefene with psychosocial treatment for people with alcohol dependence after careful consideration, as the effect of nalmefene is uncertain, and there can be side effects (⊕□□□).

Lundbeck comments to draft gradings of nalmefene

The draft guideline does not accurately reflect the licensed indication for nalmefene treatment, as it states that:

nalmefene may be a treatment option for the small proportion of mild to moderate patients for whom reduction is an option, and who are without a co-morbid psychiatric condition and who are without physical detoxification symptoms.

Lundbeck request that the description of the indication is clarified according to the Summary of Product Characteristics, i.e. nalmefene plus psychosocial support is indicated for those alcohol-dependent patients who have a reduction goal, and maintain their drinking levels above a high risk level (>40 g/day for females, and >60

g/day for males) two weeks after an initial intervention by the physician, without physical withdrawal symptoms and who do not require immediate detoxification.

Lundbeck recognise that clinical guidelines should be based on the totality of available evidence, and that some of the earlier studies with nalmefene were conducted to investigate abstinence outcomes. However, the draft guideline focuses on the nalmefene data from an abstinence perspective, instead of from the perspective of the reduction outcomes pre-specified in the Lundbeck phase III programme. The reduction outcomes for nalmefene were chosen in line with the scientific advice received from the European Medicines Agency and are reflected in the EMA Guideline (2010).

Lundbeck feel that it is necessary to state in a footnote to the draft guideline that nalmefene is not indicated for abstinence, and that only a limited number of clinical trials with abstinence endpoints were performed. In the same way, references to highlight that the use of acamprosate and naltrexone for the reduction of alcohol consumption is not currently indicated in their licences, should be added to the draft guideline.

It is of interest to note the conclusion of Rosner et al., 2010 in the Cochrane review published before the release of the results of the Lundbeck phase III trials (Mann et al., 2013, Gual et al., 2013, van den Brink et al., 2014, and van den Brink et al., 2013) and based on the earlier trials investigating mainly abstinence endpoints: 'the database for nalmefene is still too sparse to allow final conclusions. Nevertheless, the available studies indicate that nalmefene (and injectable formulations of naltrexone) might have comparable effects on drinking with that of oral naltrexone.'

The effect sizes presented in the draft guideline for the use of nalmefene plus psychosocial support for alcohol consumption refer only to the total population results of the Lundbeck phase III clinical trials (Mann et al., 2013, Gual et al., 2013, van den Brink et al., 2014, and van den Brink et al., 2013). As the nalmefene plus psychosocial support indication differs from the population enrolled in these studies (please see Appendix 1 for an explanation), Lundbeck request that the results for the indicated/ target population are also presented (see Table 1 and Table 2). Lundbeck note that the draft guideline refers to the results of sub-group analyses (related to the comparisons between cognitive-based and non-cognitive based interventions for acamprosate and naltrexone), even though these sub-group analyses do not form the basis of the indication for these products. The draft guideline infers that the reduction outcomes for the indicated population were defined post-hoc, but in fact they were defined a priori, with only the sub-analysis population defined post-hoc.

The results for the pooled target population for the six months' efficacy studies (van den Brink et al., 2013), demonstrate that the effect size for the indicated populations of the co-primary endpoints HDD and TAC exceeds the cut off stated in the draft guideline of Cohen's $d > 0.3$. For HDD, the difference between the nalmefene plus psychosocial support and the psychosocial support alone group is HDD -3.2/month (Cohens $d = 0.33$) versus HDD -2.0/month (Cohens $d = 0.26$). For TAC, a difference in

total alcohol consumption -14.3 g/day (Cohens $d = 0.36$) versus -7.6 g/day (Cohens $d = 0.23$).

In the 12-month study (van den Brink et al., 2014), for the target population, the treatment difference in the changes from baseline to 6 months in the number of heavy drinking days was -2.6 days per month (95% CI -5.5 to 0.2, $p=0.071$) at 6 months, and -3.6 days per month (95% CI -6.5 to -0.7, $p=0.016$) at month 13. The difference in total alcohol consumption at month 6 was -15.3 g per day (95% CI -29.1 to -1.5, $p=0.031$) and at month 13 was -17.3 g per day (95% CI -30.9 to -3.8, $p=0.013$).

Statistical methods to extrapolate the nalmefene plus psychosocial support clinical trial data along with published epidemiological data demonstrated that the risk of experiencing ischemic heart disease, stroke (ischaemic and haemorrhagic), injuries (related and unrelated to traffic), cirrhosis, pancreatitis, and pneumonia with alcohol dependence is substantially less in patients with fewer HDDs/year and a smaller TAC/year (EPAR, 2012).

These results, in Lundbeck's opinion, strongly justify our conclusion of a moderate, clinically relevant effect size of nalmefene in the indicated population.

As the three phase III trials were well designed double-blind randomised controlled studies (and included scientific advice from the European Medicines Agency) which enrolled a total of 1997 patients, Lundbeck do not accept the assertion of the draft guideline that the quality of evidence is low. In a recent comprehensive meta-analysis of pharmacotherapy for adult patients with alcohol use disorders, Jonas et al. (2014) assessed the studies as having a low risk of bias, based on established guidance.

In the recently published positive technology appraisal for nalmefene plus psychosocial support, NICE recommended the product along with ongoing psychosocial support as a first-line treatment within its marketing authorisation for reducing alcohol consumption for people with alcohol dependence. The NICE Committee agreed that nalmefene plus psychosocial support reduces the number of heavy drinking days and total alcohol consumption compared to psychosocial support alone, and commented that nalmefene plus psychosocial support is an important addition to the treatment pathway as it is the first reduction treatment. The NICE appraisal supports Lundbeck's position that an extensive and high quality clinical trial programme has demonstrated a moderate, but clinically relevant, effect size for nalmefene plus psychosocial support in reducing alcohol consumption within the indicated population of alcohol-dependent patients (NICE, 2014).

Lundbeck believe that the opposite conclusion drawn by the draft guideline to the NICE recommendation is due to a difference in the priority rating of alcohol dependence outcome measures, in which the draft guideline prefers abstinence outcomes to harm reduction outcomes. As stated in the Introduction, Lundbeck believe that this focus on abstinence-based outcomes is contrary to the European

Public Health Position on Alcohol Use Disorders. Reducing alcohol consumption is recognised by the World Health Organisation, European Medicines Agency and many National Health Authorities as an acceptable therapeutic goal for alcohol-dependent patients (WHO 2010, European Medicine Agency, 2006, European Medicines Agency, 2010).

2.3 The risks of nalmefene treatment do not outweigh the benefits

National Board of Health draft gradings of nalmefene

↓ Use only nalmefene with conversation treatment for people with alcohol dependence after careful consideration, as the effect of nalmefene is uncertain, and there can be side effects (⊕□□□).

Lundbeck comments to draft gradings of nalmefene

Lundbeck strongly disagree with the conclusion of the draft guideline that the risks of nalmefene treatment do not outweigh the benefits. All pharmacological interventions can give rise to adverse events, but it is Lundbeck's opinion that the draft guideline overemphasizes the risks of nalmefene.

The safety and tolerability of nalmefene in alcohol reduction in patients with alcohol dependence was investigated by the Lundbeck Phase III clinical trials (Mann et al., 2013, Gual et al., 2013, van den Brink et al., 2014, and van den Brink et al., 2013). In the pooled dataset from the three studies, the safety profile of nalmefene in the licenced population was similar to that observed in the total population. In the licensed population, adverse events observed with nalmefene at a greater incidence than with placebo were mainly central nervous system and gastrointestinal events (reflecting antagonism by nalmefene at opioid receptors), including: nausea (24.2% vs 6.5%); dizziness (21.9% vs 6.0%), insomnia (14.5% vs 4.3%), headache (14.5% vs 4.3%), fatigue (9.1% vs 6.0%), vomiting (8.4% vs 3.5%), nasopharyngitis (8.0% vs 10.6%) and sleep disorder (6.7% vs 1.1%). In the nalmefene group, onset of frequent adverse events occurred within the first day after the first dose for nausea, dizziness, fatigue and somnolence and within approximately 1 week for insomnia, headache and vomiting. Serious adverse events were reported by 26 nalmefene patients (5.5%) and 13 placebo patients (3.5%), including alcoholism (2 vs 1), fall (2 vs 1), non-cardiac chest pain (2 vs 0), pneumothorax (0 vs 2) and rib fracture (0 vs 2). The European Medicines Agency concluded that the benefits for nalmefene outweighed the risk in the indicated population, and that overall, there were no serious adverse events causing major safety concern (EPAR, 2012).

The NICE technology appraisal of nalmefene plus psychosocial support also concluded that the cumulative risks from adverse reactions did not outweigh the benefits of treatment (NICE, 2014).

With respect to tolerability, the drop-out rates observed in the nalmefene studies are comparable to the drop-out rates seen in studies of other pharmacological therapies in patients with alcohol dependence. The withdrawal rates are given in Appendix 3, for studies with at least 70 patients per treatment group, published since 2002. To compare the proportions of withdrawals in the Lundbeck-sponsored studies to those in the published studies (where the majority were of 12 to 16 weeks' duration), the proportions of withdrawals at Month 4 as well as at Month 6 were given for each of the three Lundbeck-sponsored studies.

The proportion of withdrawals in each of the Lundbeck-sponsored studies ranged from 17% to 27.5% at Month 4 and from 22% to 37% at Month 6. In the published clinical studies of 12 to 16 weeks' duration, the average proportion of withdrawals ranged from 22% to 35% and in the 6-month long-injectable naltrexone study, the average proportion of withdrawals was 40%. In summary, the proportions of withdrawals at 4 and 6 months in the Lundbeck-sponsored studies were comparable to those in the published studies.

The draft guideline is correct in stating that nalmefene is contraindicated in patients with alcohol dependence who have co-morbid opioid dependence. Lundbeck believe that a similar warning should be added to the draft guideline for naltrexone, as the risks of opioid receptor blockade precipitating a withdrawal syndrome are equivalent to the risks with nalmefene, if administered to an alcohol-dependent patient who is also opioid dependent.

We recognise that the Phase III clinical trials (Mann et al., 2013, Gual et al., 2013, van den Brink et al., 2014, and van den Brink et al., 2013). do not reflect the level of psychiatric co-morbidity seen in the general alcohol-dependent population. These patients were excluded from the Mann et al., 2013 and Gual et al., 2013 studies in accordance with the scientific advice from the European Medicines Agency (reflected in the EMA guideline, 2010). However, a small proportion of patients treated in the van den Brink et al., 2014 study had a co-morbid psychiatric diagnosis, and although the Summary of Product Characteristics states that psychiatric comorbidity is cautioned due to lack of information, it is not a contraindication for treatment with nalmefene. Lundbeck are currently performing drug-utilisation studies, which will provide further information on the use of nalmefene plus psychosocial support in co-morbid patients. Lundbeck also note the comment from NICE that there are a limited number of studies of disulfiram, acamprosate or naltrexone in people with a psychiatric disorder and alcohol dependence (NICE, 2011).

3. Conclusions

Lundbeck do not agree with the conclusion of the guidelines for a weak/conditional recommendation against the use of nalmefene. Lundbeck strongly propose that the Danish Health and Medicines Authority (Sundhedsstyrelsen) consider the arguments presented in this submission to review this recommendation.

The efficacy and tolerability of as-needed nalmefene plus psychosocial support versus placebo plus psychosocial support, in alcohol-dependent patients have been demonstrated by the Lundbeck Phase III clinical trials (Mann et al., 2013, Gual et al., 2013 and van den Brink et al., 2014, van den Brink et al., 2013).

The effects of nalmefene plus psychosocial support on the number of HDDs and TAC were larger in the licensed population (patients with high/very high drinking risk level [DRL] at baseline and randomisation) than in the total clinical trial population and were maintained from Month 1 until Month 6. For the pooled target population, using MMRM analysis, the treatment effect was -3.2 HDDs/month (95% CI: -4.8 to -1.6; $p < 0.0001$) in favour of nalmefene plus psychosocial support with a standardized effect size (Cohen's *d*) of 0.33. Similar results were observed for the TAC, using MMRM analysis, the treatment effect was -14.3 g/day (95% CI: -20.8 to -7.8; $p < 0.0001$) in favour of nalmefene plus psychosocial support, with a standardized effect size of 0.36. (van den Brink et al., 2013). These effect sizes, although modest, are clinically relevant. Extrapolating the nalmefene plus psychosocial support clinical trial data along with published epidemiological data demonstrated that the risk of experiencing ischemic heart disease, stroke (ischaemic and haemorrhagic), injuries (related and unrelated to traffic), cirrhosis, pancreatitis, and pneumonia with alcohol dependence is substantially less in patients with fewer HDDs/year and a smaller TAC/year. The European Medicines Agency stated that overall, there were no serious adverse events causing major safety concern in the Phase III programme, and concluded that the benefits of nalmefene outweighed the risks, recommending that nalmefene be granted a marketing authorisation in conjunction with psychosocial support. (EPAR, 2012).

Nalmefene plus psychosocial support has also received a number of positive health technology assessments from European statutory pharmacoeconomic bodies, including the UK (NICE, 2014). In addition, the Danish Institute for Rational Pharmacotherapy (IRF) has stated that nalmefene plus psychosocial support may be a treatment option for some alcohol-dependent patients when used within its indication (IRF, 2013). These opinions demonstrate that in addition to providing a clinical benefit, nalmefene plus psychosocial support is a cost-effective treatment within the terms of its marketing authorisation for alcohol dependence.

4. References

Nalmefene SPC, European Medicines Agency
http://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2014/20140522128804/anx_128804_da.pdf

Assessment Report Selincro International non-proprietary name: Nalmefene
Procedure No. EMEA/H/C/002583/0000
European Medicines Agency 13 December 2012
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002583/human_med_001620.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

Haute Autorité de Santé Transparency Committee Opinion
Selincro 18 mg film-coated tablets (2013)
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-04/selincro_en_ct12915.pdf

National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE) Ireland
Pharmacoeconomic Evaluation of Selincro® (2014)
<http://www.ncpe.ie/drugs/nalmefene-selincro/>

Scottish Medicines Consortium
Selincro® SMC No. 917 (2013)
http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/nalmefene_Selincro_FINAL_September_2013_website.pdf

Nalmefene for reducing alcohol consumption in people with alcohol dependence
NICE technology appraisals [TA 325] (2014)
<https://www.nice.org.uk/guidance/ta325>

Alcohol-use disorders: diagnosis, assessment and clinical management of harmful drinking and alcohol dependence. NICE clinical guideline 115 (2011)
<http://www.nice.org.uk/guidance/cg115/chapter/guidance>

Institut for Rationel Farmakoterpai
Nalmefene (2013)
http://www.irf.dk/dk/anmeldelser/praeparatanmeldelser/selincro_nalmefen.htm

Sundhedsstyrelsen: Alkoholbehandlingen i Danmark 2007 (foreløbige tal).
København: Sundhedsstyrelsen, 2008.

Hvidtfeldt UA, Blædel Gottlieb Hansen A, Grønbæk M, Tolstrup JS, Center for
Alkoholforskning. Alkoholforbrug i Danmark: Kvantificering og karakteristik af
storforbrugere og afhængige. København: Statens Institut for Folkesundhed, 2008.

Health Promotion Packages – introduction and recommendations 2014
<http://sundhedsstyrelsen.dk/publ/Publ2014/01jan/HealthPromoPackDK3edit.pdf>

Communication from the Commission to the Council, the European Parliament, the
European Economic and Social Committee and the Committee of the Regions an EU
strategy to support Member States in reducing alcohol related harm {SEC(2006)
1358} {SEC(2006) 1360} {SEC(2006) 1411} /* COM/2006/0625 final */
<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:52006DC0625>

Heather N, Adamson SJ, Raistrick D, Slegg GP, UKATT Research Team
Initial preference for drinking goal in the treatment of alcohol problems: I. Baseline
differences between abstinence and non-abstinence groups

Alcohol and Alcoholism 2010; 45(2):128-135

Mann K, Bladstrom A, Torup L, Gual A, van den Brink W
Extending the Treatment Options in Alcohol Dependence: A Randomized Controlled Study of As-Needed Nalmefene
Biological Psychiatry 2013;73(8):706-713

Gual A, He Y, Torup L, van den Brink W, Mann K
A randomised, double-blind, placebo-controlled, efficacy study of nalmefene, as-needed use, in patients with alcohol dependence
European Neuropsychopharmacology 2013;23(11):1432-1442

van den Brink W, Sørensen P, Torup L, Mann K, Gual A, for the SENSE Study Group
Long-term efficacy, tolerability and safety of nalmefene as-needed in patients with alcohol dependence: A 1-year, randomised controlled study
Journal of Psychopharmacology 2014;28(8):733-744

van den Brink W, Aubin HJ, Bladstrom A, Torup L, Gual A, Mann K
Efficacy of As-Needed Nalmefene in Alcohol-Dependent Patients with at Least a High Drinking Risk Level: Results from a Subgroup Analysis of Two Randomized Controlled 6-Month Studies
Alcohol and alcoholism 2013;48(5):570-578

Starosta AN, Leeman RF, Volpicelli JR
The BRENDA model: integrating psychosocial treatment and pharmacotherapy for the treatment of alcohol use disorders.
Journal of Psychiatric Practice 2006;12(2):80-89

Karhuvaara S, Simojoki K, Virta A, Rosberg M, Loyttyniemi E, Nurminen T, Kallio A, Makela R
Targeted Nalmefene with Simple Medical Management in the Treatment of Heavy Drinkers: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Multicenter Study
Alcoholism clinical and experimental research 2007;31(7):1179-1187

Luquiens A, Aubin HJ
Patient preferences and perspectives regarding reducing alcohol consumption: role of nalmefene
Patient preference and adherence 2014;8:1347-1352

Guideline on the development of medicinal products for the treatment of alcohol dependence
18 February 2010
EMA/CHMP/EWP/20097/2008 (previously EMEA/CHMP/EWP/20097/2008)
Committee for Medicinal Products for Human use (CHMP)
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/03/WC500074898.pdf

Rosner S, Hackl-Herrwerth A, Leucht S, Vecchi S, Srisurapanont M, Soyka M
Opioid antagonists for alcohol dependence
Cochrane database of systematic reviews 2010;12:CD001867

Jonas DE, Amick HR, Feltner C, Bobashev G, Thomas K, Wines R, Kim MM, Shanahan E, Gass CE, Rowe CJ, Garbutt JC
Pharmacotherapy for adults with alcohol use disorders in outpatient settings: A systematic review and meta-analysis
JAMA - Journal of the American Medical Association 2014;311(18):1889-1900

World Health Organisation 2010
Global strategy to reduce the harmful use of alcohol
http://www.who.int/substance_abuse/alcstratenglishfinal.pdf?ua=1

Guardia J, Caso C, Arias F, Gual A, Sanahuja J, Ramírez M, et al. A double-blind, placebo-controlled study of naltrexone in the treatment of alcohol-dependence disorder: results from a multicenter clinical trial. *Alcohol Clin Exp Res.* 2002; 26(9): 1381–1387.

Kranzler HR, Wesson DR, Billot L for the DrugAbuse Sciences Naltrexone Depot Study Group. Naltrexone depot for treatment of alcohol dependence: a multicenter, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Alcohol Clin Exp Res.* 2004; 28(7): 1051–1059.

Anton RF, O'Malley SS, Ciraulo DA, Cisler RA, Couper D, Donovan DM, et al. Combined pharmacotherapies and behavioral interventions for alcohol dependence: the COMBINE study: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2006; 295: 2003-2017.

Anton RF, Kranzler H, Breder C, Marcus RN, Carson WH, Han J. A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of aripiprazole for the treatment of alcohol dependence. *J Clin Psychopharmacol.* 2008; 28: 5-12.

Johnson BA, Ait-Daoud N, Bowden CL, DiClemente CC, Roache JD, Lawson K, et al. Oral topiramate for treatment of alcohol dependence: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2003; 361: 1677-1685.

Johnson BA, Rosenthal N, Capece JA, Wiegand F, Mao L, Beyers K, et al. Topiramate for treating alcohol dependence: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 298: 1641-1651.

Fertig JB, Ryan ML, Falk DE, Litten RZ, Mattson ME, Ransom J, et al. for the NCIG 002 Study Group. A double-blind, placebo-controlled trial assessing the efficacy of levetiracetam extended-release in very heavy drinking alcohol-dependent patients. *Alcohol Clin Exp Res.* 2012; Epub 10 February 2012.

Garbutt JC, Kranzler HR, O'Malley SS, Gastfriend DR, Pettinati HM, Silverman BL, et al. for the Vivitrex Study Group. Efficacy and tolerability of long-acting injectable naltrexone for alcohol dependence a randomized controlled trial. *JAMA.* 2005; 293: 1617-1625.

Appendix 1: Sub-group analysis from the Lundbeck Trials

The Lundbeck phase III clinical development programme consisted of three trials (Mann et al., 2013, Gual et al., 2013, van den Brink et al., 2014, and van den Brink et al., 2013). The two 6-month efficacy studies enrolled patients who were drinking at a medium risk level and above, and the 12-month safety study included a small proportion of patients who were drinking at a low risk level. In all three studies, the phenomenon of early reduction was noted between Visit 1 and 2, when approximately one third of patients substantially reduced their drinking and reported low levels of alcohol consumption at the randomisation visit (Visit 2). This reduction, which can be seen as a response to the 'extended' brief intervention (30-40 minutes) at Visit 1, meant that the effect of nalmefene plus psychosocial support compared to the psychosocial support alone arm could not be demonstrated. Although this effect in response to Brief Interventions is more associated with patients drinking at harmful and hazardous levels, it was noted in this trial with alcohol-dependent patients. Furthermore, the early reducers included patients from across all of the DRL at screening (Visit 1), and was therefore not confined to the patients who were drinking at a medium risk level.

During the regulatory review process, the European Medicines Agency (whose guideline for reduction studies focuses on patients with a high and very high drinking risk level, EMA Guideline, 2010), agreed with Lundbeck's proposal to present the results from the sub-group of patients who maintained above a high-risk drinking level at the randomisation visit (Visit 2). The EMA Scientific Advisory Group stated that although not ideal, post-hoc sub-group analyses are often used for clinical trials of psychiatric drugs, because of the high drop-out rates experienced in these populations. The nalmefene indication (section 4.2, Summary of Product Characteristics) reflects the target population from the sub-group analysis.

Appendix 2: Tabulated Efficacy Results from the Lundbeck Trials

Table 1 Co-primary Efficacy Results Reduction in Heavy Drinking Days at end of study (MMRM analysis, sensitivity analyses support the results), published data only.

	HDD/month Estimated mean change from baseline ± SE	Treatment Effect	95% Confidence Interval	p value	Effect Size HDD Cohens <i>d</i>
ESENSE1 total NMF vs PLA		-2.3	-3.8 to -0.8	p=0.0021	
ESENSE2 total NMF vs PLA		-1.7	-3.1 to -0.4	p=0.012	
ESENSE1& 2 total pooled NMF vs PLA		-2.0	-3.0 to -1.0	p<0.0001	0.26
ESENSE1 target NMF vs PLA	-11.6 ± 1.0	-3.7	-5.9 to -1.5	p=0.0010	0.37
	-8.0 ± 1.0				
ESENSE2 target NMF vs PLA	-12.9 ± 0.9	-2.7	-5.0 to -0.3	p=0.0253	0.27
	-10.2 ± 0.9				
ESENSE1& 2 target pooled NMF vs PLA	-12.6 ± 0.7	-3.2	-4.8 to -1.6	p<0.0001	0.33
	-9.4 ± 0.7				
SENSE total M6 NMF vs PLA		-0.9	-2.1 to 0.4	p=0.160	
SENSE total M13 NMF vs PLA		-1.6	-2.9 to -0.3	p=0.017	
SENSE target M6 NMF vs PLA		-2.6	-5.5 to 0.2	p=0.071	
SENSE target M13 NMF vs PLA		-3.6	-6.5 to -0.7	p=0.016	

ESENSE 1 total: Mann et al., 2013; ESENSE 2 total: Gual et al., 2013; ESENSE1&2 pooled: van den Brink et al., 2013; SENSE: van den Brink et al., 2014

Table 2 Co-Primary Efficacy Results Reduction in Total Alcohol Consumption (g/day) at end of study (MMRM analysis, sensitivity analyses support the results), published data only.

	TAC g/day Estimated mean change from baseline ± SE	Treatment Effect	95% Confidence Interval	p value	Effect Size TAC Cohens <i>d</i>
ESENSE1 total NMF vs PLA		-11.0	-16.8 to -5.1	p=0.003	
ESENSE2 total NMF vs PLA		-5.0	-10.6 to 0.7	p=0.088	
ESENSE1& 2 total pooled NMF vs PLA		-7.6	-11.6 to -3.5	p=0.0003	0.23
ESENSE1 target NMF vs PLA	-58.3 ± 4.1	-18.3	-26.9 to -9.7	p<0.0001	0.46
	-40.0 ± 3.9				
ESENSE2 target NMF vs PLA	-70.4 ±4.0	-10.3	-20.2 to -0.5	p=0.0404	0.25
	-60.1 ±4.0				
ESENSE1& 2 target pooled NMF vs PLA	-65.7 ±2.8	-14.3	-20.8 to -7.8	p<0.0001	0.36
	-51.4 ± 2.8				
SENSE total M6 NMF vs PLA		-3.5	-9.2 to 2.2	p=0.232	
SENSE total M13 NMF vs PLA		-6.5	-12.5 to -0.4	p=0.036	
SENSE target M6 NMF vs PLA		-15.3	-29.1 to -1.5	p=0.031	
SENSE target M13 NMF vs PLA		-17.3	-30.9 to -3.8	p=0.013	

ESENSE 1 total: Mann et al., 2013; ESENSE 2 total: Gual et al., 2013; ESENSE1&2 pooled: van den Brink et al., 2013; SENSE: van den

Brink et al., 2014

Appendix 3: Withdrawal rates in Alcohol Dependence Clinical Studies

Study	Withdrawal Rate (%)	Withdrawal of Consent (%)	Lost to Follow-up (%)
Published Studies of 12 to 16 weeks duration			
Guardia et al 2002	27.2	9.9*	12.9§
Kranler et al 2004	22.2	5.7	9.2
Anton et al 2006	34.9	26.0**	5.6
Anton et al 2008	33.9	Not specified	8.5
Johnson et al 2003	34.8	10.1	16.5
Johnson et al 2007	31.0	10.0	6.2
Fertig et al 2012	28.5	Not specified	Not specified
Published Studies of 6 months duration			
Garbutt et al 2005	39.7	12.0	13.2
* referred to as "treatment refusal"			
** "None" was the main reason given for patients who withdrew			
§ referred to as patients who did not take medication or did not attend the physician's weekly assessments over 2 consecutive weeks			
Lundbeck-sponsored Studies			
At Month 4 (FAS)			
ESENSE1	27.5	7.1	1.7
ESENSE2	24.0	7.8	3.1
SENSE	17.0	10.0	0.7
At Month 6 (FAS)			
ESENSE1	37.0	9.7	3.3
ESENSE2	32.7	11.5	3.5
SENSE	22.1	12.7	1.3

ESENSE 1 total: Mann et al., 2013; ESENSE 2 total: Gual et al., 2013; ESENSE1&2 pooled: van den Brink et al., 2013; SENSE: van den Brink et al., 2014

Appendix 4: SPC for nalmefene, enclosed.

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle mistænkte bivirkninger. Se pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Selincro 18 mg filmovertrukne tabletter.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

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

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Én filmovertrukket tablet indeholder 60,68 mg lactose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet (tablet).

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

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

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

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

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

4.2 Dosering og administration

Dosering

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

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

I pivotale forsøg sås den største forbedring inden for de første fire uger. Patientens respons på behandlingen og behovet for fortsat farmakoterapi skal vurderes regelmæssigt (f.eks. en gang om måneden) (se pkt. 5.1). Lægen skal fortsat vurdere patientens fremskridt i forhold til reduktion af alkoholforbruget, patientens generelle funktionsevne, overholdelse af behandlingen og evt. mulige

bivirkninger. Der foreligger kliniske data for brug af Selincro under randomiserede, kontrollerede forhold i en periode på 6 til 12 måneder. Der skal udvises forsigtighed, hvis Selincro ordineres i mere end 1 år.

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

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

Særlige patientgrupper

Ældre (≥65 år)

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

Nedsat nyrefunktion

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

Nedsat leverfunktion

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

Pædiatrisk population

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

Administration

Selincro er til oral anvendelse.

Den filmovertrukne tablet skal synkes hel.

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

4.3 Kontraindikationer

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

Patienter, der tager opioidanalgetika.

Patienter med nuværende eller nylig opioidafhængighed.

Patienter med akutte opioidabstinenssymptomer.

Patienter, der menes at have anvendt opioider for nylig.

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

Patienter med svært nedsat nyrefunktion (eGFR <30 ml/min pr. 1,73 m²).

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

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

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

Administration af opioid

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

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

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

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

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

Co-morbiditet

Psykiatriske lidelser

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

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

Krampetilfælde

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

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

Nedsat nyre- eller leverfunktion

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

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

Ældre patienter (≥65 år)

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

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

Andet

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

Lactose

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

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført *in vivo*-lægemiddelinteraktionsstudier.

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

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

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

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

Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Selincro bør ikke anvendes under graviditeten.

Amning

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

En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes.

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

Fertilitet

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

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af nalmefens virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Selincro kan give bivirkninger såsom kvalme, svimmelhed, søvnløshed og hovedpine. Hovedparten af disse bivirkninger var milde eller moderate, sås i forbindelse med opstart af behandling og var kortvarige.

Selincro påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Mere end 3.000 patienter er blevet behandlet med nalmefen i kliniske undersøgelser. Overordnet set forekommer sikkerhedsprofilen ensartet i alle de udførte kliniske undersøgelser.

Hyppigheden af bivirkningerne i Tabel 1 er beregnet på baggrund af tre randomiserede, dobbeltblinde, placebokontrollerede undersøgelser hos patienter med alkoholafhængighed (1.144 patienter fik Selincro efter behov, og 797 fik placebo efter behov).

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

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

Liste over bivirkninger i tabelform

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

Tabel 1 Hyppigheden af bivirkningerne

<i>Systemorganklasse</i>	<i>Hyppighed</i>	<i>Bivirkning</i>
Metabolisme og ernæring	Almindelig	Nedsat appetit
Psyriske forstyrrelser	Meget almindelig	Søvnløshed
	Almindelig	Søvnforstyrrelser
		Konfusion
		Rastløshed
Ikke kendt	Nedsat libido (inklusive tab af sexlyst)	
	Hallucinationer (inklusive hørehallucinationer, taktile hallucinationer, synshallucinationer og somatiske hallucinationer)	
Nervesystemet	Meget almindelig	Svimmelhed
		Hovedpine
	Almindelig	Somnolens
		Tremor
		Opmærksomhedsforstyrrelser
		Paræstesi
Hypæstesi		
Hjerte	Almindelig	Takykardi
		Palpitationer
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Kvalme
	Almindelig	Opkastning
		Mundtørhed
Hud og subkutane væv	Almindelig	Hyperhidrose
Knogler, led, muskler og bindevæv	Almindelig	Muskelkræmper
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindelig	Træthed
		Asteni
		Generel utilpashed
		Generel unormal følelse
Undersøgelser	Almindelig	Vægttab

Indberetning af mistænkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

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

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

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

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

Virkningsmekanisme

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

- *In vitro*-forsøg har vist, at nalmefen er en selektiv opioidreceptorligand med antagonistvirkning på μ - og δ -receptorerne og partiel agonistaktivitet på κ -receptoren.
- *In vivo*-forsøg har vist, at nalmefen reducerer alkoholforbruget, muligvis ved at påvirke kortikomesolimbiske funktioner.

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

Klinisk virkning og sikkerhed

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

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

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

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

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

I undersøgelse 1 (n=579) og 2 (n=655) reducerede hhv. 18% og 33% af den samlede population deres alkoholforbrug betragteligt i perioden mellem screening og randomisering. Hvad angår patienterne, som havde et stort eller meget stort alkoholforbrug ved baseline, oplevede 35% af patienterne en forbedring på grund af ikke-farmakologiske virkninger i perioden mellem det første besøg (screeningen) og randomiseringen. Ved randomiseringen indtog disse patienter en så lille mængde alkohol, at der kun var en meget lille mulighed for yderligere reduktion ('floor effect'). Derfor blev de patienter, der fortsat havde et stort eller meget stort alkoholforbrug ved randomiseringen, post hoc defineret som målpopulationen. Hos denne post-hoc population var behandlingseffekten større end behandlingseffekten hos den samlede population.

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

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

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

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

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

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

Responser ^a	Placebo	Nalmefen	Odds ratio (95% CI)	p-værdi
TAC R70 ^b	19,9%	25,4%	1,44 (0,97; 2,13)	0,067
0-4 HDD ^c	16,8%	22,3%	1,54 (1,02; 2,35)	0,040

a Analysen inkluderer de patienter, der trak sig ud, som non-respondere

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

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

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

1-årig undersøgelse

Denne undersøgelse omfattede i alt 665 patienter, hvoraf 52% af patienterne havde et stort eller meget stort alkoholforbrug ved baseline. Af disse patienter havde 52% (hvilket svarede til 27% af den samlede population) forsat et stort eller meget stort alkoholforbrug ved randomiseringen. I denne post-hoc målpopulation var der flere patienter i nalmefen behandling, der stoppede i undersøgelsen (45%), sammenlignet med de patienter, der fik placebo (31%). I Selincro gruppen (n=141) var der 19 dage pr. måned med stort alkoholforbrug ved baseline, og i placebogruppen (n=42) var der 19 dage pr. måned ved baseline. For de patienter, som fortsatte i undersøgelsen og gav effektdata efter 1 år, var der i Selincro gruppen (n=78) 5 dage om måneden med stort alkoholforbrug og 10 dage om måneden i placebogruppen (n=29). Det daglige totale alkoholforbrug var 100 g dagligt ved baseline i Selincro gruppen (n=141) og 101 g dagligt ved baseline i placebogruppen (n=42). For de patienter, som

fortsatte i undersøgelsen og gav effektdata efter 1 år, var det daglige totale alkoholforbrug 24 g dagligt i Selincro gruppen (n=78) og 47 g dagligt i placebogruppen (n=29).

Pædiatrisk population

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

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

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

Fordeling

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

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

Biotransformation

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

Elimination

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

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

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

Linearitet/non-linearitet

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

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

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

Nedsat nyrefunktion

Der findes ikke tilgængelige data efter peroral administration hos patienter med nedsat nyrefunktion. Administration af 1 mg nalmefen IV hos patienter med svært nedsat nyrefunktion resulterede i en 1,6 gange større eksponering (dosisjusteret AUC_{inf}) og et lavere C_{max} (med en faktor omkring 2,1 til 4,6) end det, der sås hos raske forsøgspersoner. Eliminationshalveringstiden (26 timer) var længere end det, der sås hos raske forsøgspersoner (10 timer) (se pkt. 4.3 og 4.4).

Nedsat leverfunktion

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

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

Ældre patienter

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

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

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

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

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

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

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

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

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletkerne

Mikrokrystallinsk cellulose
Lactose, vandfri
Crospovidon, type A
Magnesiumstearat

Tabletovertræk

Hypromellose
Macrogol 400
Titandioxid (E171)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

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

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

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

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 25. februar 2013

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

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

BILAG II

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

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

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

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

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

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSURer)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette lægemiddel inden for 6 måneder efter godkendelsen. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal derefter fremsende PSURer for dette lægemiddel i overensstemmelse med kravene på listen over EU-referencedatoer (EURD list) som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

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

• Risikostyringsplan (RMP)

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

Der skal fremsendes en opdateret RMP årligt indtil fornyelse.

Når tidsfristen for fremsendelse af en periodisk, opdateret sikkerhedsindberetning (PSUR) er sammenfaldende med tidsfristen for opdatering af en RMP, skal de fremsendes samtidig.

En opdateret RMP skal fremsendes:

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

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE TIL BLISTERPAKNINGER OG BLISTERKORT I PAPPOLDER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Selinero 18 mg filmovertrukne tabletter
nalmefen

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

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

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

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

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Selincro

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Selincro 18 mg tablet
nalmefen

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

H. Lundbeck A/S

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

INDRE EMBALLAGE – BLISTERKORT I PAPPOLDER (UDEN BLUE BOX)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Selinero 18 mg filmovertrukne tabletter
nalmefen

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

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

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 filmovertrukne tabletter
28 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE

ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

Tag én tablet om dagen, de dage hvor du erkender at have en risiko for at drikke alkohol.
Sæt et kryds i det grønne felt, de dage hvor du tager en tablet.
Skriv antallet af genstande i det grå felt, de dage hvor du drikker alkohol.
Rådfør dig jævnligt med din læge, f.eks. én gang om måneden.

Kalenderoversigt over din behandling og dit alkoholforbrug

MAN
TIRS
ONS
TORS
FRE
LØR
SØN

Uge

1
2
3
4

5
6
7
8

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Selincro

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Selincro 18 mg filmovertrukne tabletter nalmefen

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe med at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter en bivirkning.

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

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

Oversigt over indlægssedlen

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

1. Virkning og anvendelse

Selincro indeholder det aktive stof nalmefen.

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

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

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

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

Selincro hjælper dig med at nedsætte dit alkoholforbrug ved at påvirke de processer i hjernen, som er årsagen til din trang til at fortsætte med at drikke.

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

Der er ingen risiko for at blive afhængig af Selincro.

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

Tag ikke Selincro:

- Hvis du er allergisk over for nalmefen eller et af de øvrige indholdsstoffer i Selincro (angivet i punkt 6).
- Hvis du tager medicin, der indeholder opioider, f.eks. smertestillende medicin (såsom morfin, oxycodon eller andre opioider).
- Hvis du er eller for nylig har været afhængig af opioider. Du kan opleve akut opioidabstinenssymptomer (såsom kvalme, opkastning, rystelser, svedtendens og angst).
- Hvis du oplever eller mener, du oplever opioidabstinenssymptomer.
- Hvis du har dårlig lever- eller nyrefunktion.
- Hvis du oplever eller for nylig har oplevet flere alkoholabstinenssymptomer (såsom at se, høre eller fornemme ting, som ikke er der, samt kramper og rystelser).

Advarsler og forsigtighedsregler

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

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

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

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

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

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

Børn og unge

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

Brug af anden medicin sammen med Selincro

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

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

Brug af Selincro sammen med mad og alkohol

Selincro forhindrer ikke alkoholens berusende virkning.

Graviditet og amning

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

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

Du bør ikke tage Selincro, hvis du er gravid.

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

Trafik- og arbejdssikkerhed

Det er ikke undersøgt, hvordan dette lægemiddel påvirker evnen til at køre bil og betjene maskiner.

Selincro kan give bivirkninger som f.eks. kvalme, svimmelhed, søvnløshed og hovedpine. De fleste af bivirkningerne var milde eller moderate, opstod i starten af behandlingen og varede fra nogle få timer til nogle få dage. Bivirkningerne kan påvirke din evne til at køre bil eller lave andet, der kræver, at du er årvågen, herunder betjening af maskiner.

Selincro indeholder laktose

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

3. Sådan skal du tage Selincro

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

Hvor meget Selincro skal du tage

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

Hvordan og hvornår skal du tage Selincro

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

Hvis du har taget for mange Selincro

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

Hvis du har glemt at tage Selincro

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

Hvis du holder op med at tage Selincro

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

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

4. Bivirkninger

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

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

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

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

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

Følgende bivirkninger er set med Selincro:

Meget almindelige, som kan påvirke flere end 1 person ud af 10:

- Kvalme
- Svimmelhed
- Søvnløshed
- Hovedpine

Almindelige, som kan påvirke op til 1 person ud af 10:

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

Andre bivirkninger:

- Du ser, hører eller fornemmer ting, som ikke er der
- Du føler dig ved siden af dig selv

På nuværende tidspunkt kan hyppigheden af disse bivirkninger ikke fastsættes ud fra de eksisterende data.

Indberetning af bivirkninger

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

5. Opbevaring

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

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Selincro indeholder:

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

Udseende og pakningsstørrelser

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

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

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

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

Fremstiller

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

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

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

België/Belgique/Belgien

Lundbeck S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 340 2828

Lietuva

UAB Lundbeck Lietuva
Tel: + 370 5 231 4188

България

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

Luxembourg/Luxemburg

Lundbeck S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 340 2828

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Lundbeck Pharma A/S
Tel: + 45 4371 4270

Malta

Charles de Giorgio Ltd
Tel: +356 25600500

Deutschland

Lundbeck GmbH
Tel: +49 40 23649 0

Nederland

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

Eesti

Lundbeck Eesti AS
Tel: + 372 605 9350

Norge

H. Lundbeck AS
Tlf: + 47 91 300 800

Ελλάδα

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

Österreich

Lundbeck Austria GmbH
Tel: + 43 1 331 070

España

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

Polska

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

France

Lundbeck SAS
Tél: + 33 1 79 41 29 00

Portugal

Lundbeck Portugal Lda
Tel: +351 21 00 45 900

Hrvatska

Lundbeck Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3649 210

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Lundbeck Export A/S, útibú á Íslandi
Sími: + 354 414 7070

Italia

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

Κύπρος

Lundbeck Hellas A.E
Τηλ.: + 357 22490305

Latvija

SIA Lundbeck Latvia
Tel: + 371 6 7 067 884

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 42 25 43 00

United Kingdom

Lundbeck Limited
Tel: +44 1908 649 966

Andre informationskilder

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Høringssvar

Høring over forslag til fremtidig tilskudsstatus for lægemidler mod alkoholafhængighed

Sammenhæng mellem national klinisk retningslinje og anbefalede lægemidlers tilskudsstatus er vigtig

Lægeforeningen finder det overordentlig positivt, at Medicintilskudsnævnet i forbindelse med udarbejdelse af nævnets udkast til anbefaling har inddraget den færdiggjorte nationale kliniske retningslinje om behandling af alkoholafhængighed, marts 2015.

Lægeforeningen skal i forlængelse heraf foreslå, at Medicintilskudsnævnet i forbindelse med nævnets videre drøftelser, overvejer/genovervejer følgende:

- At tildele acamprosat "generelt tilskud" frem for "klausuleret generelt tilskud". Acamprosat anvendes ikke til andre indikationer og kun til misbrugsbehandling.
- At tildele naltrexon "generelt tilskud" eller "klausuleret generelt tilskud" frem for ansøgning om enkelttilskud. Der vil være patienter, der skal have naltrexon som førstegangs-præparat.
- At tilskudsstatus for disulfiram (antabus) ændres fra "generelt tilskud" til ansøgning om enkelttilskud med henblik på at skubbe udviklingen i retning af mindre anvendelse af disulfiram i behandlingen, jf. anbefalingerne i den nye nationale kliniske retningslinje.

Med venlig hilsen

Andreas Rudkjøbing

Sundhedspolitik & Kommunikation

01-09-2015

Jr. 2015-3586/1157046
GA

Domus Medica
Kristianiagade 12
2100 København Ø

Tlf.: 3544 8500
Tlf.: 35448214 (direkte)
E-post: dadl@dadl.dk
E-post: ga@dadl.dk (direkte)
Fax: 3544 8505
www.laeger.dk

Medicintilskudsnevnet
Axel Heides Gade 1
2300 København S
Danmark



Göteborg, 31. august 2015

Partshøring fra POA Pharma Scandinavia vedr. Medicintilskudsnevnets forslag til tilskudsstatus for medicin mod alkoholafhængighed

POA Pharma er blevet bekendt med Medicintilskudsnevnets ad hoc revurdering af tilskud til lægemidler til alkoholbehandling – som er sket på baggrund nye anbefalinger i National Klinisk Retningslinje for behandling af alkoholafhængighed (herefter forkortet NKR).

Vi takker for muligheden for partshøring som markedsføringsindehaver af Naltrexone "POA Pharma".

Medicintilskudsnevnet har foreslået at naltrexon ikke skal have generelt eller generelt klausuleret tilskud, men fortsat kun have mulighed for at søgning af individuelt tilskud.

I brevet "Forslag til indstilling" fra Medicintilskudsnevnet 1. juni 2015 hedder det på side 3:

*Vi mener, at naltrexon på grund af **risikoen for bivirkninger** kun bør anvendes som supplement til samtalerapi til alkoholafhængige, **når behandling med acamprosat ikke er mulig**. Vi indstiller derfor, at naltrexon fortsat ikke bør have generelt eller generelt klausuleret tilskud, men at der kan søges om **enkeltilskud til personer, der ikke kan anvende acamprosat** som supplement til samtalebehandling, og som har effekt af behandlingen. (POA Pharmas fremhævninger)*

Vi har følgende kommentarer som vil blive uddybet:

- 1. "Risikoen for bivirkninger."** Det fremgår ikke af NKR, ej heller af nogen anden dokumentation som vi er bekendt med, at naltrexon i særlig grad har bivirkninger der gør at man bør have reservationer overfor rutinemæssig brug i almen praksis og specialiseret alkoholbehandlingsinstitution. Hverken hvis man ser isoleret på

naltrexons bivirkningsprofil eller sammenligner med den for acamprosat er der anledning til at have reservationer. Sammenligner man derimod naltrexons "relativt milde og oftest forbigående bivirkninger"¹ med de livsfarlige bivirkninger² som disulfiram kan give, kan der ikke være diskussion om at naltrexon er at foretrække.

2. **"Når behandling med acamprosat ikke er mulig"**. Det er en fejl at anse naltrexon som andetvalg til acamprosat. Naltrexon bør være førstevalg til en bestemt gruppe patienter³ og er generelt set at opfatte som ligeværdigt med acamprosat når det gælder effekt og sikkerhed.
3. **"Enkelttilskud til personer der ikke kan anvende acamprosat"**. En fejl at besværliggøre adgangen til naltrexon med individuelt tilskud, når man samtidig giver disulfiram generelt tilskud. Med en NNT på 12 for acamprosat (tilbagefaldsforebyggelse)⁴ er der et behov for andre lægemidler – og dette bør jævnfør NKR være naltrexon og ikke disulfiram.

Ad 1) Om "risikoen for bivirkninger" ved naltrexon

Som argument for ikke at tilkende naltrexon generelt tilskud angives at naltrexon har risiko for bivirkninger. Det angives ikke præcis hvad der menes med dette. Som bekendt kan al medicin kan give bivirkninger.

Medicintilskudsnettet henviser til NKR, hvor vi dog ikke finder nogen data eller udtalelser som peger på en særlig bivirkningsrisiko for naltrexon. Den generelle frafaldsrisiko kan kaste noget lys over situationen:

	Frafald af alle årsager
Acamprosat	RR 0.93 (0.83 til 1.03)
Naltrexon:	RR 0.94 (0.84 til 1.05)

For begge præparater rapporteres en tendens til lavere frafald i behandlingen end placebo. Der er altså ikke noget der peger på at bivirkninger spiller nogen klinisk signifikant rolle for hverken acamprosat eller naltrexon.

Disse data bekræftes af en række ekspertudtalelser/retningslinjer:

"Behandling med naltrexon lader til at give få bivirkninger og virker til at være en sikker metode at behandle alkoholafhængige på" – Cochrane review 2010⁵

¹ [http://www.janusinfo.se/Behandling/Kloka-Rad/Oka-anvandingen-av-aterfallsforebyggande-lakemedel-vid-alkoholberoende-och-folj-upp-behandlingen-/](http://www.janusinfo.se/Behandling/Kloka-Rad/Oka-anvandingen-av-aterfallsforebyggande-lakemedel-vid-alkoholberoende-och-folj-upp-behandlingen/)

² "Alkoholindtagelse under disulfiram-behandling kan give en potentielt livsfarlig disulfiram-alkohol reaktion med rødme, kvalme og pulsstigning" NKR s. 28

³ "Naltrexon sammen med samtalebehandling kan være relevant til alkoholafhængige, der ikke har afholdenhed som målsætning. Personer med tidlig debut af alkoholafhængighed og familiær disposition kan have særlig gavn af naltrexone" – NKR s. 34

⁴ Jonas DE et al. Pharmacotherapy for adults with alcohol use disorders in outpatient settings: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2014 May 14;311(18):1889-90

⁵ Rösner S, Hackl-Herrwerth A, Leucht S, Vecchi S, Srisurapanont M, Soyka M. Opioid antagonists for alcohol dependence. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 12. Art No.: CD001867. DOI: 10.1002/14651858. CD001867.pub3.

"Begge lægemidler (acamprosate og naltrexon) giver relativt milde og oftest forbigående bivirkninger" – Janusinfo fra Stockholm Läns Landsting.⁶

"... acamprosate and naltrexone are generally well-tolerated medications, problematic side effects are unlikely to contribute significantly to reduced compliance." NICE Guidelines⁷

*"Både acamprosate og naltrexon har god sikkerhedsprofil, ingen afhængighedspotentiale og har begrænsede bivirkninger. (Rekommendationsgrad A)."*⁸ – Ekspertmøde MPA, Sverige.

Vi kan konkludere at der ikke er grund til at danske patienter med alkoholaafhængighed skal afholdes fra behandling med naltrexon pga. eventuelle bivirkninger.

Derimod beder vi Medicintilskudsnettet om at overveje disulfirams sikkerhedsprofil:

"Alkoholindtagelse under disulfiram-behandling kan give en potentielt livsfarlig disulfiram-alkohol reaktion med rødme, kvalme og pulsstigning" – NKR s. 28

Er det rimeligt at disulfiram, som både har en problematisk sikkerhedsprofil og mangelfuld dokumentation for effekt, skal have generelt tilskud, mens naltrexon, som både er sikkert og veldokumenteret ikke får generelt tilskud?

Ad 2) Om "når behandling med acamprosate ikke er mulig"

Medicintilskudsnettet giver her udtryk for at de mener at alle patienter med alkoholmisbrug som udgangspunkt først bør behandles med acamprosate før behandling med naltrexon forsøges.

Imidlertid er det klart at der kan være forskellige *behandlingsmål*, men også forskellige *patientprofiler* for naltrexon og acamprosate.

Man kan ikke konkludere at NKR ønsker at gøre naltrexon til et andetvalgs-præparat i forhold til acamprosate, men derimod viser NKR at de to præparater henvender sig til forskellige patienter.

Vi vil også gøre opmærksom på to områder hvor naltrexon har store fordele i forhold til acamprosate :

1. Naltrexon skal tages 1 gang daglig mens acamprosate skal tages 3 gange daglig.

Dette er en afgørende forskel når der skal behandles i 6 måneder eller mere. 1 gang daglig er med til at øge compliance med behandlingen.

⁶ [http://www.janusinfo.se/Behandling/Kloka-Rad/Oka-anvandningen-av-aterfallsforebyggande-lakemedel-vid-alkoholberoende-och-folj-upp-behandlingen-/](http://www.janusinfo.se/Behandling/Kloka-Rad/Oka-anvandningen-av-aterfallsforebyggande-lakemedel-vid-alkoholberoende-och-folj-upp-behandlingen/)

⁷ NICE Guidelines: ALCOHOL-USE DISORDERS DIAGNOSIS, ASSESSMENT AND MANAGEMENT OF HARMFUL DRINKING AND ALCOHOL DEPENDENCE National Clinical Practice Guideline 115 – sect 7.9.1

⁸ Läkemedelsbehandling av alkoholberoende – Behandlingsrekommendation. Information från Läkemedelsverket 1:2007

"Acamprosat skal indtages tre gange dagligt, hvilket kan opleves besværligt i dagligdagen." – NKR s. 33

2. Naltrexon har en hurtigere effekt

Steady state plasmakoncentration opnås med naltrexon efter blot 1 time medens den for acamprosat først opnås efter 5-7 dage .

Dette resulterer i en hurtigere effekt af naltrexon, som gør det muligt for behandleren efter kortere tid kan vurdere om han har gjort det rette præparatvalg til patienten. Professor Sven Andréasson, en af Sveriges førende alkoholeksperter udtaler om valg af præparat til en ny patient:

"I første omgang naltrexon. Forskellen er at dette lægemiddel er enkelt at bruge og effekten sætter ind med det samme. For den gruppe som ikke responderer på naltrexon tilbyder vi acamprosat"⁹

Den hurtige effekt muliggør også behandling efter behov, hvilket er beskrevet i et antal studier.^{10 11} Behandling efter behov er attraktiv for patienter som har opnået et reduceret alkoholforbrug med naltrexon. Naltrexon kan dermed anvendes for at forebygge tilbagefald i risikosituationer. For patienter som glemmer dosis er hurtig virkning også en fordel da de vil få effekten tilbage efter blot en time.

Ad 3) Om "der kan søges om enkelttilskud til personer, der ikke kan anvende acamprosat"

Som tidligere beskrevet, er det defineret i NKR hvilke patienter der egner sig til hhv. acamprosat og naltrexon.

Der er behov for økonomisk adgang til begge præparater hvis en almen praksis eller specialiserede behandlingssteder skal udføre en effektiv og moderne alkoholbehandling.

De patienter som har brug for naltrexon behandling bliver med enkelttilskud, stillet meget dårligt i forhold til at få økonomisk hjælp til alkoholbehandling. For 2014, viser Sundhedsstyrelsens tal (som Medcintilskudsnævnet også angiver i Ad hoc revurderingen) at der kun blev ansøgt om enkelttilskud i 99 tilfælde ud af 416 (ca. 24%).

I forhold til alkoholbehandling bør Medicintilskudsnævnet overveje konsekvenserne af at opstille økonomiske barrierer for patienter som har brug for naltrexon. Alkoholafhængighed er i forvejen én af de mest underbehandlede sygdomme med kun 20.500 i medicinsk

⁹ "Riddargatan 1 – Mottagningen för alkohol och hälsa – utvecklar en ny, personligt anpassad beroendevård" - COB Media.

¹⁰ O'Malley S (consensus panel chair). 1998. Naltrexone And Alcoholism Treatment. Treatment Improvement Protocol (TIP) Series 28. Rockville, MD: US Dept of Health and Human Services, Center for Substance Abuse Treatment. DHHS publication (SMA) 98-3206

¹¹ Volpicelli JR. 2001. Optimizing naltrexone treatment of alcoholism. Presentation via AlcoholMD.com, February 21, 2001. Available online at: <http://www.alcoholmd.com/pro/index.asp?id=live>. Access checked January 22, 2002.

behandling (2013).¹² Heraf udgør behandling med Disulfiram hovedparten (18.317) – et lægemiddel som NKR fraråder at man anvender rutinemæssigt, pga. manglende dokumentation for effekt og risiko for alvorlige bivirkninger.

Internationale anbefalinger siger at både acamprosat og naltrexon bør anvendes

Vi mener at Medicintilskudsnevnet med dette forslag ikke har fulgt de anbefalinger som gives i NKR, da man undlader at give naltrexon generelt tilskud på trods af en anbefaling, medens man bibeholder generelt tilskud til disulfiram på trods af at dette lægemiddel frarådes.

Anbefalingerne i NKR er på linje med internationale anbefalinger, hvor der er bred enighed om at de bedste og mest veldokumenterede farmakologiske behandlinger er acamprosat og naltrexon. Der er ligeledes enighed om at Disulfiram bør indtage en meget mere begrænset plads i behandlingen.

Vi kan her henvise til:

NICE guidelines sect 8.3.6.1:
"consider offering acamprosate or oral naltrexone"

Et meta-review af 122 RCT fra 2014 konkluderer:
*"Both acamprosate and oral naltrexone were associated with reduction in return to drinking. When directly compared with one another, no significant differences were found between acamprosate and naltrexone for controlling alcohol consumption"*¹³

Fra Sveriges MPA – ekspertgruppens behandlingsanbefaling:
*"Både acamprosat og naltrexon har god sikkerhedsprofil, ingen afhængighedspotentiale og har begrænsede bivirkninger."*¹⁴

Janusinfo, fra Stocholms Läns Lansting:
*"Kun en lille brøkdelen af disse (alkoholafhængige) personer behandles med acamprosat eller naltrexon ifølge lægemiddelstatistikken. Udskrivning af disse veldokumenterede lægemidler bør øges."*¹⁵

Konklusion

Vi opfordrer Medicintilskudsnevnet til at følge NKR og andre internationale anbefalinger i denne ad hoc revurdering af tilskud til medicin mod alkoholafhængighed, således at sik-

¹² Alkoholstatistik 2015 – kommunale og regionale data. Statens Serum Institut

¹³ Jonas DE, Amick HR, Feltner C, Bobashev G, Thomas K, Wines R, et al. Pharmacotherapy for adults with alcohol use disorders in outpatient settings: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2014 May 14;311(18):1889-900

¹⁴ Läkemedelsbehandling av alkoholberoende – Behandlingsrekommendation. Information från Läkemedelsverket 1:2007

¹⁵ <http://www.janusinfo.se/Behandling/Kloka-Rad/Oka-anvandningen-av-aterfallsforebyggande-lakemedel-vid-alkoholberoende-och-folj-upp-behandlingen->

re og effektive præparater som naltrexon og acamprosat kan blive anvendt i højere grad end det er tilfældet nu.

Vi opfordrer derfor til at man adopterer følgende indstilling:

Acamprosat: Generelt tilskud

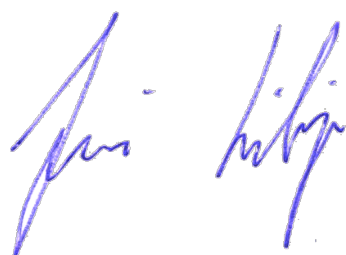
Naltrexon: Generelt tilskud

Disulfiram: Generelt klausuleret tilskud, ved specifikt ønske om aversionsbehandling

Nalmefene: Ikke tilskud

Med venlig hilsen

POA Pharma Scandinavia AB



Juri Lütje
Country Manager
juri@poaab.com