

Регистрационное удостоверение № ЛП- 003001

Дата регистрации 22 мая 2015г

Х. Лундбек А/О, Оттилиавай 9, ДК-2500 Вальбю, Дания (H. Lundbeck A/S, Ottiliavej 9, DK-2500 Valby, Denmark)

(наименование юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение, адрес)

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению препарата

Селинкро

торговое наименование лекарственного препарата

налмефен

международное непатентованное или химическое наименование

таблетки, покрытые пленочной оболочкой 18 мг

лекарственная форма, дозировка

Х. Лундбек А/О , Дания

наименование производителя, страна

Изменение № 1

Дата внесения Изменения « » 201118 2017г.

Старая редакция	Новая редакция
<i>Фармакокинетика</i>	<i>Фармакокинетика</i>
<u>Всасывание</u>	<u>Всасывание</u>
После введения однократной пероральной дозы 18,06 мг налмефен быстро всасывается. Максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) – 16,5 нг/мл – достигается приблизительно через 1,5 ч.	После введения однократной пероральной дозы 18,06 мг налмефен быстро всасывается. Максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) – 16,5 нг/мл – достигается приблизительно через 1,5 ч.
Экспозиция (AUC) составляет 131 нг*ч/мл.	Экспозиция (AUC) составляет 131 нг*ч/мл.
Абсолютная биодоступность налмефена	Абсолютная биодоступность налмефена

после приема внутрь составляет 41%. Одновременный прием с пищей с высоким содержанием жиров увеличивает общую экспозицию (AUC) на 30% и C_{max} на 50%, при этом время достижения максимальной концентрации в плазме крови (T_{max}) увеличивается на 30 мин, что не считается клинически значимым.

Распределение

Связывание с белками плазмы составляет около 30%. Кажущийся объем распределения (V_d/F) около 3200 л.

По данным, полученным в ходе исследования позитронно-эмиссионной томографией (ПЭТ), после однократного и повторного приема налмефена в суточной дозе 18,06 мг связывание 94 – 100% рецепторов достигается уже через 3 ч, что предполагает, что налмефен легко проникает через гемато-энцефалический барьер.

Биотрансформация

При приеме внутрь налмефен подвергается экстенсивному метаболизму до основного метаболита налмефен-3-О-глюкуронида главным образом под действием изофермента UGT2B7 и, в меньшей степени, за счет изоферментов UGT1A3 и UGT1A8. Относительно небольшое количество налмефена метаболизируется до норналмефена под действием изофермента CYP3A4/5 и налмефен-3-О-сульфата сульфированием. Норналмефен в свою очередь превращается в норналмефен-3-О-глюкуронид и норналмефен-3-О-сульфат.

после приема внутрь составляет 41%. Одновременный прием с пищей с высоким содержанием жиров увеличивает общую экспозицию (AUC) на 30% и C_{max} на 50%, при этом время достижения максимальной концентрации в плазме крови (T_{max}) увеличивается на 30 мин, что не считается клинически значимым.

Распределение

Связывание с белками плазмы составляет около 30%. Кажущийся объем распределения (V_d/F) около 3200 л.

По данным, полученным в ходе исследования позитронно-эмиссионной томографией (ПЭТ), после однократного и повторного приема налмефена в суточной дозе 18,06 мг связывание 94 – 100% рецепторов достигается уже через 3 ч, что предполагает, что налмефен легко проникает через гемато-энцефалический барьер.

Биотрансформация

При приеме внутрь налмефен подвергается экстенсивному метаболизму до основного метаболита налмефен-3-О-глюкуронида главным образом под действием изофермента UGT2B7 и, в меньшей степени, за счет изоферментов UGT1A3 и UGT1A8. Относительно небольшое количество налмефена метаболизируется до норналмефена под действием изофермента CYP3A4/5 и налмефен-3-О-сульфата сульфированием. Норналмефен в свою очередь превращается в норналмефен-3-О-глюкуронид и

Метаболиты не вносят значимого вклада в фармакодинамические эффекты, связанные с воздействием на опиоидные рецепторы у людей, за исключением налмефен-3-О-сульфата, который имеет сравнимую с налмефеном активность. Однако концентрация налмефен-3-О-сульфата составляет менее 10% от концентрации налмефена. По этой причине маловероятно, что данный метаболит вносит значимый вклад в развитие фармакологических эффектов налмефена.

Выведение

Связывание с глюкуронидами является главным механизмом, определяющим клиренс налмефена. Почечная экскреция является основным путем выведения налмефена и его метаболитов. 54% выводится с мочой в виде налмефен-3-О-глюкуронида, сам же налмефен и другие его метаболиты определяются в моче в количестве, не превышающем 3% каждый.

Клиренс налмефена при приеме внутрь (CL/F) составляет 169 л/ч. Конечный период полувыведения ($T_{1/2}$) равен 12,5 ч. Приведенные данные о распределении, метаболизме и выведении налмефена свидетельствуют о его высоком печеночном клиренсе.

Линейность/нелинейность

Фармакокинетика налмефена носит дозозависимый линейный характер в диапазоне доз от 18,06 мг до 72,24 мг. В

налмефен-3-О-сульфат. Метаболиты не вносят значимого вклада в фармакодинамические эффекты, связанные с воздействием на опиоидные рецепторы у людей, за исключением налмефен-3-О-сульфата, который имеет сравнимую с налмефеном активность. Однако концентрация налмефен-3-О-сульфата составляет менее 10% от концентрации налмефена. По этой причине маловероятно, что данный метаболит вносит значимый вклад в развитие фармакологических эффектов налмефена.

Выведение

Связывание с глюкуронидами является главным механизмом, определяющим клиренс налмефена. Почечная экскреция является основным путем выведения налмефена и его метаболитов. 54% выводится с мочой в виде налмефен-3-О-глюкуронида, сам же налмефен и другие его метаболиты определяются в моче в количестве, не превышающем 3% каждый.

Клиренс налмефена при приеме внутрь (CL/F) составляет 169 л/ч. Конечный период полувыведения ($T_{1/2}$) равен 12,5 ч. Приведенные данные о распределении, метаболизме и выведении налмефена свидетельствуют о его высоком печеночном клиренсе.

Линейность/нелинейность

Фармакокинетика налмефена носит дозозависимый линейный характер в диапазоне доз от 18,06 мг до 72,24 мг. В

равновесном состоянии по сравнению с однократным приемом налмефена наблюдается увеличение C_{\max} в 4,4 раза и общей экспозиции препарата ($AUC_{0-\tau}$) в 4,3 раза. Не выявлено значимых различий в фармакокинетике налмефена в зависимости от пола, возраста или этнической принадлежности. Обнаружено, что размер тела в минимальной степени влияет на фармакокинетические параметры налмефена (с увеличением размера тела клиренс возрастает), но, вероятно, это различие не является клинически значимым.

Нарушение функции почек

В настоящее время нет данных по фармакокинетике налмефена при пероральном приеме у пациентов с почечной недостаточностью. Введение 1 мг налмефена внутривенно пациентам с тяжелой почечной недостаточностью приводило к увеличению экспозиции налмефена (скорректированная с учетом дозы AUC_{inf}) в 1,6 раз по сравнению со здоровыми субъектами. Период полувыведения увеличивался до 26 ч по сравнению со здоровыми субъектами.

равновесном состоянии по сравнению с однократным приемом налмефена наблюдается увеличение C_{\max} в 4,4 раза и общей экспозиции препарата ($AUC_{0-\tau}$) в 4,3 раза. Не выявлено значимых различий в фармакокинетике налмефена в зависимости от пола, возраста или этнической принадлежности. Обнаружено, что размер тела в минимальной степени влияет на фармакокинетические параметры налмефена (с увеличением размера тела клиренс возрастает), но, вероятно, это различие не является клинически значимым.

Нарушение функции почек

При приеме внутрь однократной дозы налмефена 18.06 г у пациентов с легкой, умеренной или тяжелой степенью почечной недостаточности, классифицированной на основании рассчитанной скорости клубочковой фильтрации, повышается экспозиция налмефена по сравнению со здоровыми субъектами. У пациентов с легкой, умеренной и тяжелой степенью почечной недостаточности наблюдается повышение AUC в 1,1, 1,4 и 2,4 раза соответственно. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью C_{\max} и период полувыведения налмефена повышены в 1,6 раза. Для показателя T_{\max} никаких клинически значимых изменений не наблюдалось ни в одной группе пациентов. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью AUC и C_{\max}

Нарушение функции печени

При приеме однократной дозы налмефена 18,06 мг у пациентов с легкой и умеренной печеночной недостаточностью наблюдалось увеличение экспозиции налмефена по сравнению со здоровыми субъектами. У пациентов с легкой печеночной недостаточностью наблюдалось увеличение экспозиции препарата в 1,5 раза и снижение клиренса приблизительно на 35%. У пациентов с умеренной печеночной недостаточностью экспозиция возрастала в 2,9 раз, C_{max} в 1,7 раз, а клиренс снижался примерно на 60%. Изменения T_{max} и $T_{1/2}$ не имели клинического значения ни в одной группе пациентов. В настоящее время нет данных по фармакокинетике налмефена после перорального приема у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью.

Пожилые пациенты

Специальных исследований фармакокинетики налмефена после перорального приема у пациентов в возрасте 65 лет и старше не проводилось. В исследовании с внутривенным введением налмефена не выявлено значимых различий фармакокинетики между возрастными группами.

основного неактивного метаболита налмефен 3-О- глюкуронида были повышены в 5,1 и в 1,8 соответственно.

Нарушение функции печени

При приеме однократной дозы налмефена 18,06 мг у пациентов с легкой и умеренной печеночной недостаточностью наблюдалось увеличение экспозиции налмефена по сравнению со здоровыми субъектами. У пациентов с легкой печеночной недостаточностью наблюдалось увеличение экспозиции препарата в 1,5 раза и снижение клиренса приблизительно на 35%. У пациентов с умеренной печеночной недостаточностью экспозиция возрастала в 2,9 раз, C_{max} в 1,7 раз, а клиренс снижался примерно на 60%. Изменения T_{max} и $T_{1/2}$ не имели клинического значения ни в одной группе пациентов. В настоящее время нет данных по фармакокинетике налмефена после перорального приема у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью.

Пожилые пациенты

Специальных исследований фармакокинетики налмефена после перорального приема у пациентов в возрасте 65 лет и старше не проводилось. В исследовании с внутривенным введением налмефена не выявлено значимых различий фармакокинетики между возрастными группами.

Противопоказания	Противопоказания
<p>Гиперчувствительность к налмефену или любому из компонентов препарата; наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция.</p>	<p>Гиперчувствительность к налмефену или любому из компонентов препарата; наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция.</p>
<p>Применение у пациентов, принимающих в настоящее время опиоидные анальгетики.</p>	<p>Применение у пациентов, принимающих агонисты опиоидных рецепторов, такие как опиоидные анальгетики, опиоиды для заместительной терапии агонистами опиоидных рецепторов</p>
<p>Текущая или недавняя опиоидная зависимость.</p>	<p>(например, метадон) или частичные агонисты опиоидных рецепторов (например, бупренорфин).</p>
<p>Острые симптомы отмены опиоидов.</p>	<p>Текущая или недавняя опиоидная зависимость.</p>
<p>Подозрение на недавний прием опиоидов.</p>	<p>Острые симптомы отмены опиоидов.</p>
<p>Тяжелая печеночная недостаточность (классификация по Чайлд-Пью).</p>	<p>Подозрение на недавний прием опиоидов.</p>
<p>Тяжелая почечная недостаточность (рассчитанная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) <30 мл/мин на 1,73 м²).</p>	<p>Тяжелая печеночная недостаточность (классификация по Чайлд-Пью).</p>
<p>Состояние отмены алкоголя (включая галлюцинации, судороги и алкогольный делирий) в недавнем прошлом.</p>	<p>Тяжелая почечная недостаточность (рассчитанная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) <30 мл/мин на 1,73 м²).</p>
<p>Детский и подростковый возраст (до 18 лет) (эффективность и безопасность применения не подтверждены).</p>	<p>Состояние отмены алкоголя (включая галлюцинации, судороги и алкогольный делирий) в недавнем прошлом.</p>
<p>Беременность, период грудного вскармливания.</p>	<p>Детский и подростковый возраст (до 18 лет) (эффективность и безопасность применения не подтверждены).</p>
	<p>Беременность, период грудного вскармливания.</p>

Побочное действие

В клинических исследованиях более 3000 пациентов получили лечение налмефеном.

В целом, профиль безопасности выглядел сходным образом во всех проведенных исследованиях.

Наиболее распространенными нежелательными реакциями были тошнота, головокружение, бессонница и головная боль. Большая часть этих реакций имела легкую и среднюю степень тяжести и отмечалась лишь в начале лечения.

Спутанность сознания и, реже, галлюцинации и диссоциативные расстройства также наблюдались в ходе клинических исследований. Большая часть этих реакций имела легкую и среднюю степень тяжести и отмечалась лишь в начале лечения (первые часы или дни). Большинство подобных нежелательных реакций разрешалось при продолжении терапии и не возобновлялось при повторном применении препарата. Эти расстройства, в целом носящие кратковременный характер, могут являться симптомами алкогольных психозов, алкогольного похмельного синдрома или коморбидных психических расстройств.

Расчет частоты нежелательных побочных реакций проводился на основании результатов трех рандомизированных, двойных слепых, плацебо контролируемых исследований у пациентов с алкогольной зависимостью (1144 пациента получали Селинкро в режиме «по необходимости» и

Побочное действие

В клинических исследованиях более 3000 пациентов получили лечение налмефеном.

В целом, профиль безопасности выглядел сходным образом во всех проведенных исследованиях.

Наиболее распространенными нежелательными реакциями были тошнота, головокружение, бессонница и головная боль. Большая часть этих реакций имела легкую и среднюю степень тяжести и отмечалась лишь в начале лечения.

Спутанность сознания и, реже, галлюцинации и диссоциативные расстройства также наблюдались в ходе клинических исследований. Большая часть этих реакций имела легкую и среднюю степень тяжести и отмечалась лишь в начале лечения (первые часы или дни). Большинство подобных нежелательных реакций разрешалось при продолжении терапии и не возобновлялось при повторном применении препарата. Эти расстройства, в целом носящие кратковременный характер, могут являться симптомами алкогольных психозов, алкогольного похмельного синдрома или коморбидных психических расстройств.

Расчет частоты нежелательных побочных реакций проводился на основании результатов трех рандомизированных, двойных слепых, плацебо контролируемых исследований у пациентов с алкогольной зависимостью

797 получали плацебо в режиме «по необходимости»).

Частота определяется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), неизвестно (не возможно оценить на основании имеющихся данных).

Органы и системы органов	Частота	Нежелательная реакция
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Часто	Снижение аппетита
Нарушения психики	Очень часто	Бессонница
	Часто	Расстройства сна Спутанность сознания Беспокойство Снижение либидо (в т.ч. отсутствие)
	Неизвестно	Галлюцинации (в т.ч. слуховые зрительные и соматические) Диссоциативные расстройства
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто	Головокружение Головная боль
	Часто	Сонливость Тремор Расстройства внимания Парестезия Гипестезия
Нарушения со стороны сердца	Часто	Тахикардия Ощущения сердцебиения
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Очень часто	Тошнота
	Часто	Рвота Сухость во рту
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто	Повышенное потоотделение
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Часто	Мышечные спазмы

(1144 пациента получали Селинкро в режиме «по необходимости» и 797 получали плацебо в режиме «по необходимости»).

Частота определяется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), неизвестно (не возможно оценить на основании имеющихся данных).

Органы и системы органов	Частота	Нежелательная реакция
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Часто	Снижение аппетита
Нарушения психики	Очень часто	Бессонница
	Часто	Расстройства сна Спутанность сознания Беспокойство Снижение либидо (в т.ч. отсутствие)
	Неизвестно	Галлюцинации (в т.ч. слуховые, тактильные, зрительные и соматические) Диссоциативные расстройства
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто	Головокружение Головная боль
	Часто	Сонливость Тремор Расстройства внимания Парестезия Гипестезия
Нарушения со стороны сердца	Часто	Тахикардия Ощущения сердцебиения
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Очень часто	Тошнота
	Часто	Рвота Сухость во рту Диарея
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто	Повышенное потоотделение

Общие расстройства и нарушения в месте введения	Часто	Утомляемость Астения Недомогание Ощущение изменения состояния (в т.ч. ощущение тумана в голове, оцепенение)	Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Часто	Мышечные спазмы
Лабораторные и инструментальные данные	Часто	Снижение массы тела	Общие расстройства и нарушения в месте введения	Часто	Утомляемость Астения Недомогание Ощущение изменения состояния (в т.ч. ощущение тумана в голове, оцепенение)
			Лабораторные и инструментальные данные	Часто	Снижение массы тела
<p><i>Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами</i></p> <p>Влияние налмефена на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не изучалась.</p> <p>Селинкро может вызывать нежелательные реакции, такие как тошнота, головокружение, бессонница и головная боль. Большая часть этих реакций имела легкую и среднюю степень тяжести и отмечалась лишь в начале лечения.</p> <p>Пациентам, принимающим Селинкро, не рекомендуется управлять транспортными средствами и работать с механизмами до тех пор, пока не будет выяснена индивидуальная реакция на препарат.</p>			<p><i>Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами</i></p> <p>Влияние налмефена на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не изучалось.</p> <p>Нежелательные реакции, такие как нарушение внимания, нарушение ощущений, тошнота, головокружение, сонливость, бессонница и головная боль могут развиваться после применения налмефена (см. раздел «Побочное действие»). Большая часть этих реакций имела легкую и среднюю степень тяжести, отмечалась лишь в начале лечения и была кратковременной.</p> <p>Следовательно, Селинкро может оказывать небольшое или умеренное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Пациентам следует</p>		

	соблюдать осторожность при выполнении вышеуказанных действий, особенно в начале применения Селинкро.
--	--

Старший менеджер по регуляторным вопросам

Близнюк О.И.



Schoßbrunn 1 · D-42781 Haan · Fon +49(0)2129/530155