

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Nalmefen (Selincro<sup>®</sup>)*

Lundbeck GmbH

## **Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 28.08.2014

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>5</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....	16
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	16
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	17
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	18
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	19

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Vergleich der Eigenschaften von Nalmefen und Naltrexon. ....	14
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	16
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	17

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 2-1: Wirkung von Endorphine (modifiziert nach Clapp/Bhave/Hoffman 2008).....	8
Abbildung 2-2: Konsum von Alkohol (modifiziert nach Clapp/Bhave/Hoffman 2008) .....	10

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ALDH	Aldehyd-Dehydrogenase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CYP	Cytochrom P
DRL	drinking risk level
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
FI	Fachinformation
G	Gramm
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
mRNA	Messenger Ribonucleic Acid
NAc	Nucleus accumbens
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
nor-BNI	nor-Binaltorphimin
PZN	Pharmazentralnummer
Std.	Stunde
u.a.	unter anderem
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkungen
VTA	Ventrales Tegmentales Areal
WHO	World Health Organisation
ZNS	Zentralnervensystem

## 2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

### 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

#### 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

*Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.*

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Nalmefen</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Selincro<sup>®</sup></b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>N07BB05</b>

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.*

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
10109264	EU/1/12/815/002	18 mg	14 Filmtabletten
10109270	EU/1/12/815/006	18 mg	49 Filmtabletten
10109287	EU/1/12/815/003	18 mg	Klinikpackung mit 28 Filmtabletten

### 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

*Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Selincro<sup>®</sup> (Wirkstoff Nalmefen) ist das erste Arzneimittel, das ausschließlich zur Therapie mit dem Ziel der Reduktion des Alkoholkonsums entwickelt wurde und damit den Forderungen der medizinischen Fachwelt für diesen neuen und bedeutsamen Behandlungsansatz entspricht. Selincro<sup>®</sup> wurde bereits im Februar 2013 von der Europäischen Kommission zugelassen. Damit steht in Europa erstmalig eine medikamentöse Therapieoption für alkoholabhängige Patienten zur Verfügung, deren Alkoholkonsum auf mindestens hohem Risikoniveau ist und deren präferiertes Ziel die Reduktion des Alkoholkonsums ist.

#### Beschreibung des Wirkstoffes

Nalmefen ist ein Opioidsystem-Modulator mit einem eigenen  $\mu$ -,  $\delta$ - und  $\kappa$ -Rezeptorprofil. In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Nalmefen ein selektiver Opioid-Rezeptorligand ist, mit antagonistischer Aktivität am  $\mu$ - und  $\delta$ -Rezeptor und partieller agonistischer Aktivität am  $\kappa$ -Rezeptor (Lundbeck/Selincro<sup>®</sup> 2013).

Die Wirkung von Nalmefen beruht auf seiner Aktivität an den Opioidrezeptoren, wodurch die Stimulation des Belohnungssystems verringert und der verhaltensverstärkende Effekt von Alkohol (Alkohol-Reinforcement) unterdrückt wird (Nealey et al. 2011, June et al. 2004).

#### Das Belohnungssystem

Als Belohnungssystem wird das komplexe Zusammenspiel verschiedener Hirnregionen und Neurotransmitter-Systeme des Zentralnervensystems (ZNS) bezeichnet, (Schäfer/Heinz 2005, Tretter 2000). Entscheidend bei der Regulierung des Belohnungssystems ist das mesocorticolimbische Dopamin-System, welches die Kommunikation zwischen den verschiedenen Hirnregionen ermöglicht, die für Motivation und Verstärkung des Systems verantwortlich sind (Kelley/Berridge 2002). Dabei bildet die dopaminerge Projektion aus dem Ventralen Tegmentalen Areal (VTA) in den Nucleus accumbens (NAc) die zentrale Bahn des Belohnungssystems (Tretter 2000). Eine Aktivierung dieser Bahn geht mit einer Dopamin-Ausschüttung im NAc einher (siehe Abbildung 2-1), was als belohnend empfunden wird (Tretter 2008).

Die Aktivität dieser dopaminergen Neuronen wird wiederum von drei Neurotransmitter-Systemen kontrolliert: dem GABA-, dem Glutamat- und dem endogenen Opioid-System (Tretter 2000, Clapp/Bhave/Hoffman 2008). Die Gamma-Aminobuttersäure (GABA) ist der wichtigste inhibitorische Transmitter im ZNS. Durch die Bindung von GABA an seine entsprechenden Rezeptoren werden andere Neuronensysteme in ihrer Aktivität gehemmt, so auch dopaminerge Neuronen. Das Glutamat ist der wichtigste exzitatorische Neurotransmitter im ZNS und komplementär zum inhibitorischen GABA. Durch seine erregende Wirkung aktiviert Glutamat andere Neurotransmitter-Systeme, kann indirekt jedoch auch hemmend wirken, indem es inhibitorische Neuronensysteme aktiviert. Es bindet an Glutamat-Rezeptoren, u.a. am N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptor, der für bestimmte Lern- und Gedächtnisprozesse von erheblicher Bedeutung ist. Und indem es die GABA-Ausschüttung aktiviert, hemmt Glutamat indirekt die Dopamin-Freisetzung (Riederer et al. 2010, Ebert/Loew 2011, Schäfer/Heinz 2005). Im VTA wird die Aktivität der dopaminergen Neuronen durch die GABAerge Transmitter-Freisetzung kontrolliert (siehe Abbildung 2-1). Sind diese GABA-Neuronen aktiviert, beispielsweise durch die Wirkung des exzitatorischen Glutamats, reduzieren sie die Aktivität der dopaminergen Neuronen und folglich die Dopamin-Ausschüttung im NAc (Clapp/Bhave/Hoffman 2008). Die dort befindlichen GABAergen Neuronen, die hemmend in das VTA zurückprojizieren, werden hingegen durch Dopamin inhibiert, woraus eine Enthemmung der dopaminergen Neuronen im VTA und eine erhöhte Dopamin-Freisetzung im NAc resultiert (Tretter 2008).

Endogene Opiode sind neben Dopamin die wichtigsten Neurotransmitter des Belohnungssystems (Ebert/Loew 2011, Tretter 2000). Die endogenen Opiode (u.a. Endorphine, Enkephaline und Dynorphine) binden an spezifische Opioidrezeptoren, die überwiegend präsynaptisch lokalisiert sind und modulieren dadurch die Aktivität des jeweiligen Neurons, meist in Form einer Inhibierung. Klinisch relevant sind dabei die  $\mu$ -,  $\delta$ - und  $\kappa$ - Opioidrezeptor-Subtypen (Ebert/Loew 2011, Tretter 2000). Die Bindung von  $\beta$ -Endorphinen an  $\mu$ -Opioidrezeptoren scheint sowohl bei Abläufen der Belohnung als auch bei der Entstehung und Aufrechterhaltung von Suchterkrankungen involviert zu sein (Riederer et al. 2010, Kieffer/Evans 2009). Die Bindung endogener Opiode an  $\mu$ -Opioidrezeptoren, die im VTA an GABA-Neuronen lokalisiert sind, inhibiert die GABAerge Neurotransmission, wodurch die Dopamin-Freisetzung im NAc indirekt verstärkt wird (siehe Abbildung 2-1) und der belohnende Effekt zustande kommt (Clapp/Bhave/Hoffman 2008). Die Aktivierung der  $\delta$ -Opioidrezeptoren durch Enkephaline scheint hingegen Stimmungszustände und emotionale Reaktionen zu regulieren sowie anxiolytisch zu wirken (Kieffer/Evans, 2009). Eine Aktivierung der  $\kappa$ -Opioidrezeptoren führt zu einer Reduktion der mesolimbischen Dopamin-Freisetzung (Spanagel/Herz/Shippenberg 1992) und vermindert nachweislich die Wirkung belohnungstriggernder Impulse (Todtenkopf et al. 2004). Die  $\mu$ - und  $\kappa$ -Opioidrezeptoren zeigen im Tierversuch gegensätzliche modulierende Effekte auf das mesolimbische Dopamin-System (Spanagel/Herz/Shippenberg 1992), demnach wird die durch  $\mu$ - Opioidrezeptor-Aktivität stimulierte Dopamin-Freisetzung durch die  $\kappa$ -Opioidrezeptor-Aktivität reduziert und ausgeglichen (Pan 1998).



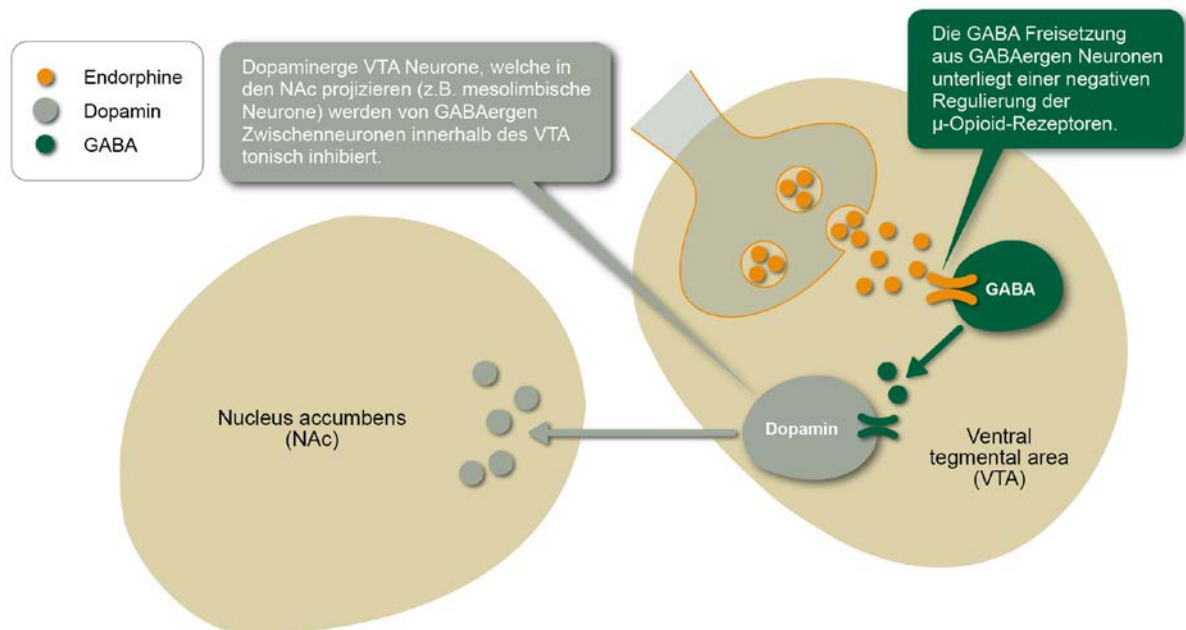


Abbildung 2-1: Wirkung von Endorphine (modifiziert nach Clapp/Bhave/Hoffman 2008)

### Wirkung von Alkohol

Das Belohnungssystem wird durch Alkohol stimuliert, indem verschiedene Neurotransmitter-Systeme agonisiert oder antagonisiert werden (Ebert/Loew 2011).

Am NMDA-Rezeptor wirkt Alkohol hemmend, was akut zu kognitiven Minderleistungen bis hin zum Gedächtnisverlust („Black-out“) führen kann (Spanagel 2011). Zudem verstärkt Alkoholkonsum in Hirnregionen außerhalb des mesolimbischen Dopamin-Systems die inhibierende Funktion von GABA-Rezeptoren (Clapp/Bhave/Hoffman 2008). Daher rührt vermutlich die als beruhigend empfundene Alkoholwirkung, die durch Hemmung der glutamatergen NMDA-Rezeptoren zusätzlich verstärkt wird (Bühler/Mann 2011). Die Stimulation des GABA-Systems durch Alkohol kann auch eine anxiolytische und Stress reduzierende Wirkung auslösen (Clapp/Bhave/Hoffman 2008, Tretter 2000).

Durch das opioiderge System werden die verhaltensverstärkenden Effekte des Alkohols (Alkohol-Reinforcement) vermittelt (Sirohi/Bakalkin/Walker 2012, Walker et al. 2012), dabei sind alle drei Opioidrezeptor-Subtypen an den Mechanismen der Sucht beteiligt (Trigo et al. 2010).

Alkoholkonsum bewirkt die Ausschüttung von  $\beta$ -Endorphinen in für die Sucht relevante Hirnregionen wie dem VTA und den NAc (Mitchell et al. 2012, Clapp/Bhave/Hoffman 2008),

was durch ihre Bindung an  $\mu$ -Opioidrezeptoren mit einem euphorisierenden Effekt verbunden ist (Diehl/Batra 2011, Soyka/Rösner 2010a). Denn die freigesetzten  $\beta$ -Endorphine inhibieren u.a. die Aktivität GABAerger Neuronen im mesolimbischen Dopamin-System (siehe Abbildung 2-2) und erhöhen dadurch die Dopamin-Freisetzung im NAc (Clapp/Bhave/Hoffman 2008). Die Ausschüttung von Dopamin und  $\beta$ -Endorphinen verstärkt wiederum das Verlangen nach Alkohol und könnte die positive Verstärkung von Alkohol erklären (Diehl/Batra 2011, Schäfer/Heinz 2005). Die  $\delta$ -Opioidrezeptoren wurden ebenfalls mit dem Alkoholkonsum assoziiert. Denn die Dopamin-Aktivität im NAc wird vorwiegend durch  $\delta$ -Opioidrezeptoren reguliert, so dass eine Verbindung zwischen der Aktivierung von  $\delta$ -Opioidrezeptoren und der positiven Verstärkung von Alkohol angenommen wird (June et al. 2004, Ciccocioppo/Martin-Fardon/Weiss 2002).

Dagegen wird eine Aktivierung der  $\kappa$ -Opioidrezeptoren durch Dynorphine, die vermehrt bei Alkoholkonsum ausgeschüttet werden (Marinelli et al. 2006), durch Hemmung der Dopamin-Freisetzung im NAc (Spanagel et al. 1992) mit Dysphorie und Aversion assoziiert (Hillemacher et al. 2011, Ciccocioppo/Martin-Fardon/Weiss 2002), was den belohnenden Effekt von Alkohol mindert und folglich zu einer Verringerung des Alkoholkonsums führt (Wee/Koob 2010). Die durch Dynorphine ausgelöste gedrückte Stimmungslage kann jedoch eine kompensatorische Erhöhung der Alkoholaufnahme, mit dem Ziel eine passagere Besserung hervorzurufen, verursachen. Dies führt vermutlich zur negativen Verstärkung von Alkohol (Walker et al. 2012); dabei scheint die duale Rolle der  $\kappa$ -Opioidrezeptoren vom Stadium der Alkoholsucht abhängig zu sein (Sirohi/Bakalkin/Walker 2012, Walker et al. 2012, Wee/Koob 2010).

Grundlage der belohnenden und motivierenden Wirkungen des Alkohols ist demnach das Zusammenspiel des dopaminergen und opioidergen Systems, das therapeutische Ansätze nun auch zur Reduzierung des Alkoholkonsums bietet (Schäfer/Heinz 2005). Dabei erscheinen Wirkstoffe als vorteilhaft, die sowohl an  $\mu$ - und  $\delta$ - wie auch an  $\kappa$ -Opioidrezeptoren agieren (Nealey et al. 2011).

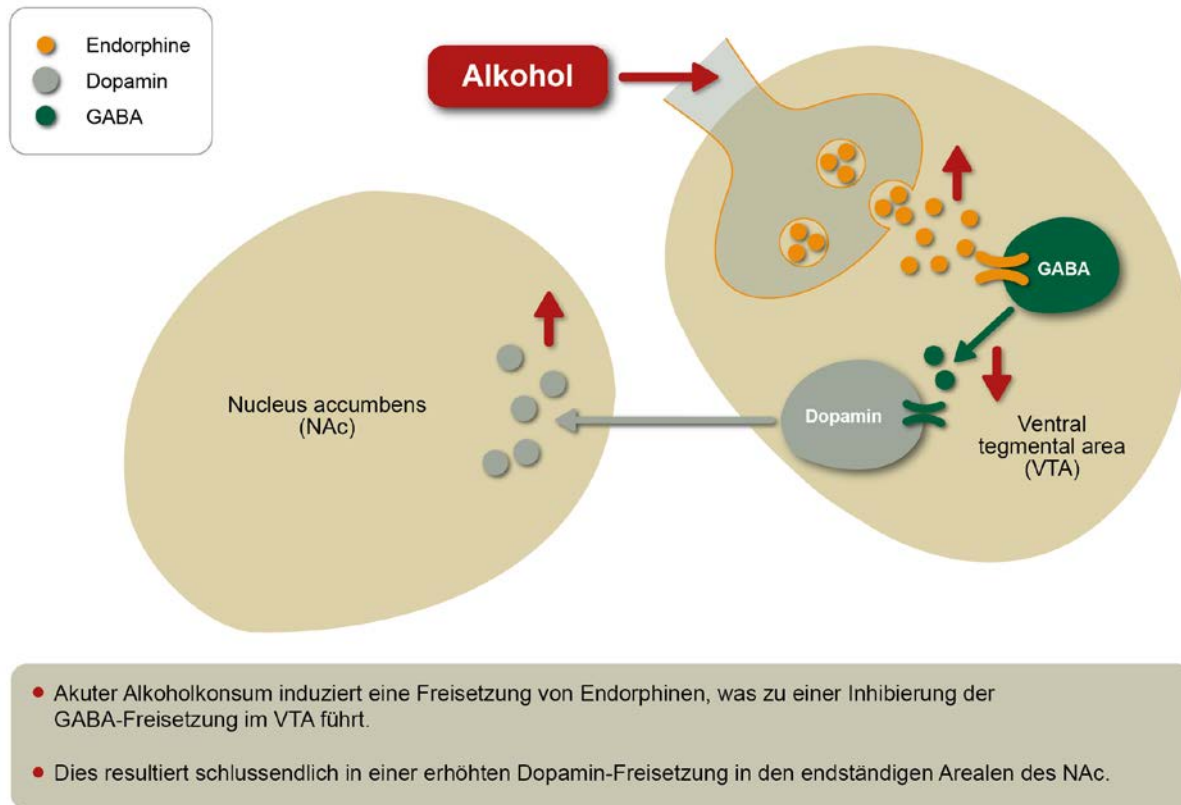


Abbildung 2-2: Konsum von Alkohol (modifiziert nach Clapp/Bhave/Hoffman 2008)

### Wirkmechanismus von Nalmefen

Nalmefen ist ein Opioidsystem-Modulator mit einem eigenen  $\mu$ -,  $\delta$ - und  $\kappa$ -Rezeptorprofil. In-vivo-Studien haben gezeigt, dass Nalmefen den Alkoholkonsum verringert, möglicherweise durch Modulierung von kortiko-mesolimbischen Funktionen (Lundbeck Selincro<sup>®</sup> 2013).

Dieser Effekt von Nalmefen auf die Alkoholaufnahme wurde bereits 1991 von Hubbell et al. an alkoholgewöhnten Ratten beobachtet und auch in präklinischen Studien bestätigt (June et al. 2004, 1998).

An den  $\mu$ - und  $\delta$ -Opioidrezeptoren wirkt Nalmefen als Antagonist, mit einer größeren Affinität zum  $\mu$ -Opioidrezeptor-Subtyp (Bart et al. 2005). Eine Inhibierung der  $\mu$ - und  $\delta$ -Opioidrezeptoren führt zu einer Abschwächung der Aktivität des dopaminergen Systems. Es kommt zur Entkopplung der beiden Systeme, wodurch der Antrieb durch die euphorisierte Stimmungslage vermindert ist (Spanagel 2011). Durch die Blockade der  $\mu$ -Opioidrezeptoren wird nach Alkoholkonsum die GABA-Ausschüttung im VTA erhöht und somit die Dopamin-Ausschüttung im Nucleus accumbens vermindert. Eine Inhibierung der  $\delta$ -Opioidrezeptoren führt hingegen direkt zu einer Herabsetzung der Dopamin-Freisetzung im NAc

(Ciccocioppo/Martin-Fardon/Weiss 2002). Folglich wird die Aktivierung des Belohnungssystems herabgesetzt. Dies schmälert den euphorisierenden und den belohnenden Effekt von Alkohol, was aufgrund der verminderten positiven Verstärkung in einer Reduktion der aufgenommenen Alkoholmenge resultiert.

An den  $\kappa$ -Opioidrezeptoren besitzt Nalmefen sowohl agonistische wie antagonistische Eigenschaften (Bart et al. 2005) und ist hier demnach als partieller Agonist oder partieller Antagonist einzuordnen; dies zeigen auch ältere in-vitro-Studien (Remmers et al. 1999, Toll et al. 1998). Ein partieller Agonist bindet am Rezeptor und aktiviert ihn, besitzt jedoch nur eine partielle Wirkungskraft im Vergleich zu einem vollen Agonist. Da Nalmefen als Ligand an den  $\kappa$ -Opioidrezeptoren bindet, sie jedoch in geringerem Ausmaß aktiviert als die Dynorphine, die als volle Agonisten wirken, agiert Nalmefen bei erhöhter Dynorphin-Aktivität als funktioneller Antagonist. Negative Verstärkung wie Dysphorie nach chronischem Alkoholgebrauch wird reduziert und damit vermutlich auch das Verlangen Alkohol zu trinken (Nealey et al. 2011, Wee/Koob 2010). Dies begründet das Potential von Nalmefen, den negativ verstärkenden Effekt von Alkohol zu blockieren (Nealey et al. 2011).

Allgemein scheinen  $\kappa$ -Opioidrezeptor-Liganden unterschiedliche Effekte auf die Affektivität zu besitzen, von anxiolytisch und antidepressiv für  $\kappa$ -Opioidrezeptor-Antagonisten bis stimmungsstabilisierend für partielle  $\kappa$ -Opioidrezeptor-Agonisten. Dagegen wurden  $\kappa$ -Opioidrezeptor-Agonisten mit Dysphorie und Depression assoziiert (Wee/Koob 2010, Carlezon et al. 2009). In präklinischen Studien konnte gezeigt werden, dass eine Blockade der  $\kappa$ -Opioidrezeptoren bei Vorliegen einer Alkoholabhängigkeit den Dopamin-Spiegel im NAc erhöht (Nealey et al. 2011) und zu einer Abnahme der Alkoholaufnahme führt (Walker/Koob 2008). Eine verminderte Bereitschaft zur Alkoholaufnahme wurde zudem nach Verabreichung von  $\kappa$ -Opioidrezeptor-Agonisten beobachtet (Lindholm et al. 2001).

Die partiell antagonistische Kappa-Komponente im Wirkungsspektrum von Nalmefen wurde in Studien mit dem selektiven  $\kappa$ -Opioidrezeptor-Antagonist nor-Binaltorphimin (nor-BNI) und einer Kombination aus den selektiven Opioidrezeptor-Antagonisten CTOP und Naltrindol (selektiv für  $\mu$ - bzw.  $\delta$ -Opioidrezeptoren) untersucht (Nealey et al. 2011). Nalmefen und CTOP/Naltrindol zeigten eine dosisabhängige Reduktion der Alkohol-Selbstapplikation bei ethanolabhängigen und nicht ethanolabhängigen Tieren, wobei Nalmefen eine erhöhte Wirksamkeit bei ethanolabhängigen Tieren im Vergleich zu CTOP/Naltrindol aufwies. Für nor-BNI wurde eine verminderte Alkohol-Selbstverabreichung bei ethanolabhängigen Tieren beobachtet, aber keinen Einfluss auf die Alkoholaufnahme von nicht ethanolabhängigen Tieren, was sich mit Ergebnisse aus früheren Studien deckt (Walker/Koob 2008). Diese Ergebnisse stützen die Hypothese einer Fehlregulierung des Dynorphin/ $\kappa$ -Opioid-Systems bei chronischem Alkoholkonsum (Walker/Koob 2008), das zur beobachteten exzessiven Alkohol-Selbstverabreichung von abhängigen Tieren beiträgt (Nealey et al. 2011). Zudem wurde die Wirksamkeit von Nalmefen als Opioidrezeptor-Antagonist auch von Osborn et al. (2010) im Tierversuch bestätigt.

An Nicht-Opioidrezeptoren besitzt Nalmefen hingegen keine signifikante Affinität (EMA 2013, Soyka/Rösner 2010a).

Durch seinen modulierenden Effekt an den Opioidrezeptoren kann Nalmefen helfen, das Gleichgewicht des Belohnungssystems wieder herzustellen und dadurch eine Reduktion des Alkoholkonsums zu erzielen.

Das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Nalmefen ist gut. In klinischen Studien wurde Nalmefen gut vertragen (EMA 2013, Sinclair 2005, Anton et al. 2004), es wurden vorwiegend leichte bis mittelschwere reversible unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) beobachtet, die mit dem bekanntem Profil von Opioid-Antagonisten übereinstimmen. Es gab weder Anzeichen für Auswirkungen auf EKG, Vitalfunktionen oder Laborparameter, noch für eine dosisabhängige Lebertoxizität. Am häufigsten wurde über Übelkeit, Schwindel, Schlafstörungen und Kopfschmerzen berichtet (EMA 2013, Mann et al. 2013, Ingman et al. 2005). Des Weiteren haben in-vitro-Interaktionssudien gezeigt, dass Nalmefen weder die Enzymaktivität der untersuchten CYP450-Enzyme induziert, noch ihren mRNA-Spiegel beeinflusst (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, und CYP3A4/5). Auch wurde kein oder nur ein schwaches inhibitorisches Potential (direkt oder zeitabhängig) von Nalmefen gegenüber den getesteten CYP450-Enzymen beobachtet (EMA 2013).

*Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.*

In Deutschland sind zur Behandlung der Alkoholabhängigkeit bereits der Opioid-Antagonist Naltrexon als und der NMDA-Modulator Acamprosat eingeführt (Spanagel/Vengeliene 2013, Soyka/Rösner 2010b). Beide Arzneimittel kommen im Rahmen eines umfassenden Therapieprogramms bzw. eines therapeutischen Gesamtkonzepts zur Anwendung. Der Wirkstoff Disulfiram ist in Deutschland nicht mehr verkehrsfähig.

### Naltrexon

Naltrexon ist ein Opioidrezeptor-Antagonist, dessen Wirkung am  $\mu$ -Opioidrezeptor-Subtyp am stärksten ausgeprägt ist, verglichen mit seinen antagonistischen Effekten an den  $\kappa$ - und  $\delta$ -Opioidrezeptoren (Wentland et al. 2009).

Naltrexon wird als Teil eines umfassenden Therapieprogramms gegen Alkoholabhängigkeit zur Reduktion des Rückfallrisikos, als unterstützende Behandlung in der Abstinenz und zur Minderung des Verlangens nach Alkohol angewendet (Desitin/Adepend<sup>®</sup> 2013). Im Vergleich dazu wird Nalmefen zur Reduktion des Alkoholkonsums bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit, bei denen keine körperlichen Entzugserscheinungen vorliegen und für die keine sofortige Entgiftung erforderlich ist (Lundbeck Selincro<sup>®</sup> 2013).

Naltrexon (ATC-Code: N07BB04) ist ein oral angewendeter, langwirksamer spezifischer Opioidantagonist. Naltrexon bindet kompetitiv an Rezeptoren im zentralen und peripheren Nervensystem und blockiert damit den Zugang für exogen zugeführte Opioide.

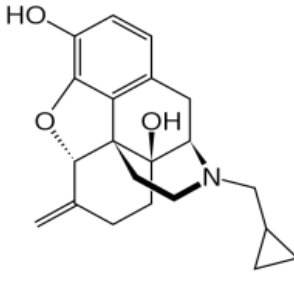
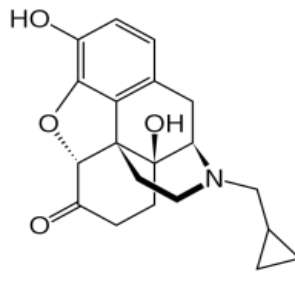
Nalmefen und Naltrexon unterscheiden sich in ihrer Affinität zu den Opioidrezeptor-Subtypen. Während Naltrexon selektiver die  $\mu$ -Opioidrezeptoren antagonisiert, entfaltet Nalmefen seine Wirkung primär an  $\mu$ - und  $\kappa$ -Opioidrezeptoren (Walker/Koob 2008).

Das Bindungsverhalten von Nalmefen und Naltrexon an den  $\mu$ -Opioidrezeptoren ist vergleichbar (siehe Tabelle 2-3), wie die im Tierversuch beobachtete ähnlich reduzierende Wirkung beider Wirkstoffe auf die Alkohol-Selbstverabreichung nicht ethanolabhängiger Ratten vermuten lässt (Walker/Koob 2008). An den anderen opioidergen Rezeptoren konnte eine höhere Affinität von Nalmefen zu den  $\delta$ - und  $\kappa$ -Opioidrezeptoren in Ratten- und Affen-Hirnhäuten (Emmerson et al. 1994, DeHaven-Hudkins et al. 1990, Michel/Bolger/Weissman 1985) und zu den  $\kappa$ -Opioidrezeptoren bei Menschen (Sinclair 2005) beobachtet werden (siehe Tabelle 2-1). Dabei agiert Naltrexon an den  $\kappa$ -Opioidrezeptoren vermutlich als reiner Antagonist während Nalmefen als partieller Agonist beschrieben wird (EMA 2013, Bart et al. 2005).

Die überlegene Wirkung von Nalmefen am  $\kappa$ -Opioidrezeptor im Vergleich zu Naltrexon wurde bereits 1995 von Culpepper-Morgan et al. im Tierversuch beobachtet. In neueren Studien konnte bei ethanolabhängigen Ratten eine erhöhte Wirksamkeit von Nalmefen im Vergleich zu Naltrexon festgestellt werden. Da die selektiven  $\kappa$ -Opioidrezeptor-Antagonisten, die ebenfalls in diesen Studien untersucht wurden, nur bei ethanolabhängigen Ratten eine Wirksamkeit aufwiesen, wird eine Beteiligung der  $\kappa$ -Opioidrezeptoren an der erhöhten Alkoholaufnahme bei Vorliegen einer Alkoholabhängigkeit angenommen (Nealey et al. 2011, Walker/Koob 2008). Die differente aber vermutlich auch synergistische Aktivität der beiden Substanzen an den  $\delta$ - und  $\kappa$ -Opioidrezeptoren, die mutmaßlich an der negativen und positiven Verstärkung von Alkohol beteiligt sind, könnte der Grund für die verstärkte Fähigkeit von Nalmefen sein, den Alkoholkonsum zu reduzieren (Nealey et al. 2011, Walker/Koob 2008, Ciccocioppo/Martin-Fardon/Weiss 2002).

Weitere Unterschiede zwischen Nalmefen und Naltrexon bestehen bei Bioverfügbarkeit und Eliminationshalbwertszeit (siehe Tabelle 2-1). Die Bioverfügbarkeiten bei oraler Gabe wird mit 40 % für Nalmefen und 5 % für Naltrexon angegeben (Dixon et al. 1987, Dixon et al. 1986, Gal/DiFazio/Dixon 1986, Meyer et al. 1984), was die größere Wirksamkeit von Nalmefen bei niedriger Dosierung erklären könnte (June et al. 1998). Bei der Eliminationshalbwertszeit zeigen Werte von 4-5 Std. für Naltrexon vs. 8-13 Std. für Nalmefen eine höhere Verweildauer im ZNS für Nalmefen (Sinclair 2005, Ingman et al. 2005, Dixon et al. 1987, Gal/DiFazio/Dixon 1986, Meyer et al. 1984). Auch Kim et al. (1997) und Ingman et al. (2005) beobachteten eine längere Wirkdauer bei Nalmefen und vermuteten den Grund in seiner langsameren Dissoziation von den Opioidrezeptoren *in vivo*.

Tabelle 2-3: Vergleich der Eigenschaften von Nalmefen und Naltrexon.

	Nalmefen	Naltrexon
Chemische Formel		
Affinität zu $\mu$ -Opioidrezeptoren	x <sup>1, 2, 3, 4</sup>	x <sup>1, 2, 3, 4</sup>
Affinität zu $\delta$ -Opioidrezeptoren	x <sup>3, 4, 5</sup>	- <sup>3, 4, 5</sup>
Affinität zu $\kappa$ -Opioidrezeptoren	x <sup>2, 3, 4, 5, 6</sup>	- <sup>2, 3, 4, 5, 6</sup>
Bioverfügbarkeit	40 % <sup>6, 7, 8</sup>	5 % <sup>8, 9, 10</sup>
Eliminationshalbwertszeit	8-13 Std. <sup>6, 8, 9, 11</sup>	4-5 Std. <sup>6, 10</sup>

<sup>1</sup> Nealey et al. 2011<sup>2</sup> Walker/Koob 2008<sup>3</sup> Emmerson et al. 1994<sup>4</sup> DeHaven-Hudkins et al. 1990<sup>5</sup> Michel/Bolger/Weissman 1985<sup>6</sup> Sinclair 2005<sup>7</sup> Dixon et al. 1986<sup>8</sup> Gal/DiFazio/Dixon 1986<sup>9</sup> Dixon et al. 1987<sup>10</sup> Meyer et al. 1984<sup>11</sup> Ingman et al. 2005

### Acamprosat

Acamprosat ist eine synthetische Verbindung deren chemische Struktur eine Analogie zu endogenen Neurotransmittern wie GABA oder Glutamat aufweist (Spanagel/Zieglgangersberger 1997). Die Wirkung von Acamprosat scheint auf seinem antagonistischen Effekt am NMDA-Rezeptor zu beruhen sowie auf seinem Potential dem hyperglutaminergen Zustand während der Entzugsphase entgegen zu wirken (Mann et al. 2008), um die Balance zwischen exzitatorischer und inhibitorischer Neurotransmission nach chronischem Alkoholkonsum wiederherzustellen (Harris et al. 2002).

Acamprosat wird zur Unterstützung der Aufrechterhaltung der Abstinenz beim alkoholabhängigen Patienten im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzepts, das auch begleitende psycho- und soziotherapeutische Maßnahmen einschließt, angewendet (Merck Serono/Campral® 2013).

Acamprosat (ATC-Code: N07BB) gehört zur pharmakotherapeutischen Gruppe ZNS-wirksamer Stoff (Acetylhomotaurin-Calcium), dessen chemische Struktur derjenigen von Aminosäuren wie Taurin und Gamma-Aminobuttersäure (GABA) ähnelt, die als

Neurotransmitter fungieren. Durch eine Acetylierung wird eine Passage der Blut-Hirnschranke ermöglicht. Die Wirkung von Acamprosat basiert wahrscheinlich auf einer Stimulierung der inhibitorischen GABAergen Neurotransmission sowie auf einem antagonistischen Effekt auf die erregenden Aminosäuren, insbesondere Glutamat (Merck Serono/Campral® 2013).

### Disulfiram

Der Vertrieb des Präparates Antabus® (Disulfiram) durch die Firma Nycomed Deutschland wurde am 1. Juni 2011 eingestellt. Mittlerweile ist der Wirkstoff Disulfiram zur Behandlung der Alkoholabhängigkeit in Deutschland nicht mehr verkehrsfähig. Trotz fehlender Relevanz für die Versorgung in Deutschland wird der Vollständigkeit halber der Wirkmechanismus von Disulfiram hier aufgeführt.

Disulfiram ist ein irreversibler Inhibitor der Aldehyd-Dehydrogenase (ALDH), der nach dem Konsum von Alkohol zu unangenehmen Symptomen wie Übelkeit, Flush, Erbrechen und Blutdruckabfall führt. Der Ansatz von Disulfiram entspricht somit einer Aversionstherapie, die den Patienten vom Alkoholkonsum abhalten soll (Soyka/Rösner 2010b).

Disulfiram wird zur unterstützenden Behandlung von chronischem Alkoholismus, periodisch wiederkehrender Alkoholismus in Verbindung mit nichtmedikamentösen Behandlungsformen angewendet (Nycomed/Antabus® 2008).

Disulfiram (ATC-Code: N07BB01) blockiert selektiv die Acetaldehyddehydrogenase in der Leber. Nach Einnahme von Alkohol steigt die Konzentration von Acetaldehyd an. Dies führt zur typischen Disulfiram-Alkohol-Interaktion: Flush (Hitze, Rötung) primär im Gesicht und allmählich auf Rumpf und Gliedmassen übergreifend. Beim Auftreten einer Disulfiram-Alkohol-Interaktion mit Störung der Kreislaufregulation sollen die Patienten sich hinlegen (Palpitationen, Dyspnoe [Hyperventilation], Tachykardie, Kopfweh, manchmal Brustschmerzen). Schwere Reaktionen mit ausgeprägter Vasodilatation erzeugen einen Kreislaufkollaps mit Symptomen wie Blässe, Schwäche, Sehstörungen, Schwindel, Desorientierung, Übelkeit oder Erbrechen. Die Reaktion setzt meist innerhalb 5–10 Minuten nach Alkohol-Einnahme ein und dauert bis das Acetaldehyd ausgeschieden ist (bis zu mehreren Stunden). Die Aussicht auf einen solchen Zustand hält den Patienten davon ab, wieder Alkohol zu konsumieren (aversive Wirkung, Nycomed/Antabus® 2008).



## 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

### 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
<p><b>4.1 Anwendungsgebiete</b></p> <p>Selincro<sup>®</sup> wird zur Reduktion des Alkoholkonsums bei erwachsenen Patienten mit Alkoholabhängigkeit angewendet, deren Alkoholkonsum sich auf einem hohen Risikoniveau befindet (DRL: drinking risk level) [siehe Abschnitt 5.1], bei denen keine körperlichen Entzugserscheinungen vorliegen und für die keine sofortige Entgiftung erforderlich ist.</p> <p>Selincro<sup>®</sup> sollte nur in Verbindung mit kontinuierlicher psychosozialer Unterstützung, die auf Therapieadhärenz und eine Reduktion des Alkoholkonsums zielt, verschrieben werden.</p> <p>Die Behandlung mit Selincro<sup>®</sup> sollte nur bei Patienten eingeleitet werden, deren Alkoholkonsum sich 2 Wochen nach einer initialen Untersuchung weiterhin auf einem hohen Risikoniveau befindet.</p> <p><b>5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften</b></p> <p>[...] Die Mehrheit (80 %) der eingeschlossenen Patienten hatte beim Screening einen Alkoholkonsum, der sich auf einem hohen oder sehr hohen</p>	nein	25.02.2013	A

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
Risikoniveau befand (Alkoholkonsum > 60 g/Tag für Männer und > 40 g/Tag für Frauen gemäß WHO drinking risk levels (DRLs) des Alkoholkonsums). [...]			
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen.

Als Grundlage für die Angaben in Tabelle 2-4 diente die Fachinformation für Selincro<sup>®</sup> (Lundbeck/Selincro<sup>®</sup> 2013).

### 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
kein weiteres Anwendungsgebiet	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

nicht zutreffend

### 2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

*Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die Recherche wurde in den Datenbanken Cochrane Central, Medline, Embase und Biosis durchgeführt, mithilfe von Schlagworten (=controlled term, „CT“) und Freitextsuche; in Biosis wurde eine reine Freitextsuche durchgeführt. Für die Substanz Nalmefene waren nicht viele Zitate zu erwarten, daher wurde die Suche hier sehr weit angelegt. Für Naltrexone dagegen erfolgte eine Einschränkung der Resultate auf neuere Studien (ab 2000) und Reviews (ab 2008).

Die Schlagwortsuche nach den Substanzen wurde eingeschränkt mit den Qualifiern (=QF) /pharmacology, /drug effects, /administration & dosage und /therapeutic use (Cochrane Central, Medline) bzw. /pharmacology, /drug administration und /drug therapy (Embase). Hierbei ist zu beachten, dass Medline kein eigenständiges Schlagwort für Nalmefene hat, sondern stattdessen das Schlagwort Naltrexone benutzt, mit dem Qualifier /analogs & derivatives. Ergänzt wurde die Schlagwortsuche mit einer Freitextsuche in Titel und Abstract nach Nalmefen\* und Naltrexon\*, beide Suchbegriffe mit Trunkierung am Ende.

Der Aspekt Mechanism of Action wurde gesucht mithilfe der Qualifier /pharmacology und /drug effect, sowie mit Schlagworten für Opioid Rezeptoren, GABA und Aldehyhydrogenase; in Embase gibt es zusätzlich noch das Schlagwort Drug Mechanism. Zusätzlich wurde in einer Freitextsuche nach Begriffen für Mechanism of Action, Opioid Rezeptoren, GABA und Aldehyhydrogenase in Titel und Abstract gesucht.

Ein weiterer Aspekt der Recherche war die Beschränkung der Titel zu Mechanism of Action in Bezug auf die Therapie der Alkoholabhängigkeit. Dazu wurden die Schlagworte Alcoholism, Alcohol drinking und Ethanol eingesetzt. Ergänzend erfolgte eine Freitextsuche in Titel und Abstract nach alcohol\* und ethanol\*, beide Suchbegriffe am Ende trunziert.

Nach der Verknüpfung dieser drei Aspekte der Recherche wurde für Nalmefene die Suche nicht weiter eingeschränkt.

Für Naltrexone erfolgte eine Begrenzung der Zitate auf Studien ab dem Jahr 2000 (Cochrane Central, Medline), sowie Reviews ab 2008 (Medline, Embase, Biosis). Da die Datenbank Cochrane Central nur Studien enthält, brauchte hier nur die zeitliche Einschränkung vorgenommen werden. Die potentiell relevanten Studien zum Thema Mechanism of Action umfassen auch Tierstudien oder In-Vitro-Studien, daher war es nicht sinnvoll einen der publizierten Filter für Studien einzusetzen, die sich auf klinische Artikel beziehen. Eine Analyse der Verschlagwortung bekannter Artikel zum Thema ergab eine Reihe von Dokumenttypen (=DT), die dann für die Suche verwendet wurden. Für die Suche nach Reviews wurde der Filter von Wong et al. (2006) eingesetzt (Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity). Für Biosis gibt es keinen eigenen Filter, daher wurde der Filter von Wong (2006) hierfür adaptiert.

## 2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Anton, R. F./Pettinati, H./Zweben, A./Kranzler, H. R./Johnson, B./Bohn, M. J./McCaul, M. E./Anthenelli, R./Salloum, I./Galloway, G./Garbutt, J./Swift, R./Gastfriend, D./Kallio, A./Karhuvaara, S. (2004): A multi-site dose ranging study of nalmefene in the treatment of alcohol dependence. In: *J Clin.Psychopharmacol.*, Bd. 24, H. 4, S. 421-428.
2. Bart, G./Schluger, J. H./Borg, L./Ho, A./Bidlack, J. M./Kreek, M. J. (2005): Nalmefene induced elevation in serum prolactin in normal human volunteers: partial kappa opioid agonist activity? In: *Neuropsychopharmacology*, Bd. 30, H. 12, S. 2254-2262.
3. Bühler, M./Mann, K. (2011): Neuroimaging und Alkohol. In: Singer, M./Batra, A./Mann, K. (Hg.): *Alkohol und Tabak*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, S. 165-177.
4. Carlezon, W. A., Jr./Beguin, C./Knoll, A. T./Cohen, B. M. (2009): Kappa-opioid ligands in the study and treatment of mood disorders. In: *Pharmacol.Ther.*, Bd. 123, H. 3, S. 334-343.
5. Ciccocioppo, R./Martin-Fardon, R./Weiss, F. (2002): Effect of selective blockade of mu(1) or delta opioid receptors on reinstatement of alcohol-seeking behavior by drug-associated stimuli in rats. In: *Neuropsychopharmacology*, Bd. 27, H. 3, S. 391-399.
6. Clapp, P./Bhave, S. V./Hoffman, P. L. (2008): How Adaptation of the Brain to Alcohol Leads to Dependence: A Pharmacological Perspective. In: *Alcohol Res Health*, Bd. 31, H. 4, S. 310-339.
7. Culpepper-Morgan, J. A./Holt, P. R./LaRoche, D./Kreek, M. J. (1995): Orally administered opioid antagonists reverse both mu and kappa opioid agonist delay of gastrointestinal transit in the guinea pig. In: *Life Sci.*, Bd. 56, H. 14, S. 1187-1192.
8. DeHaven-Hudkins, D. L./Brostrom, P. A./Allen, J. T./Lesko, L. J./Ferkany, J. W./Kaplita, P. V./Mavunkel, B. J./Rzeszotarski, W. J./Steranka, L. R. (1990): Pharmacologic profile of NPC 168 (naltrexone phenyl oxime), a novel compound with activity at opioid receptors. In: *Pharmacol.Biochem.Behav.*, Bd. 37, H. 3, S. 497-504.
9. Desitin/Adepend<sup>®</sup> (2013): Desitin Arzneimittel GmbH, Fachinformation Adepend<sup>®</sup> Stand Mai 2013.
10. Diehl, A./Batra, A. (2011): Psychiatrische Komorbidität bei Alkohol- und Tabakabhängigkeit. In: Singer, M./Batra, A./Mann, K. (Hg.): *Alkohol und Tabak*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, S. 205-215.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

11. Dixon, R./Howes, J./Gentile, J./Hsu, H. B./Hsiao, J./Garg, D./Weidler, D./Meyer, M./Tuttle, R. (1986): Nalmefene: intravenous safety and kinetics of a new opioid antagonist. In: Clin.Pharmacol.Ther., Bd. 39, H. 1, S. 49-53.
12. Dixon, R./Gentile, J./Hsu, H. B./Hsiao, J./Howes, J./Garg, D./Weidler, D. (1987): Nalmefene: safety and kinetics after single and multiple oral doses of a new opioid antagonist. In: J Clin.Pharmacol., Bd. 27, H. 3, S. 233-239.
13. Ebert, D./Loew, T. (2011): Psychiatrie systematisch. Bremen: UNI-MED Verlag AG.
14. EMA (European Medicines Agency) (2013): EPAR (European Public Assessment Report) Selincro, Stand 13.03.2013. EMA/78844/2013. Online im Internet unter [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002583/WC500140326.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002583/WC500140326.pdf) (24.6.2014).
15. Emmerson, P. J./Liu, M. R./Woods, J. H./Medzihradsky, F. (1994): Binding affinity and selectivity of opioids at mu, delta and kappa receptors in monkey brain membranes. In: J Pharmacol.Exp.Ther., Bd. 271, H. 3, S. 1630-1637.
16. Gal, T. J./DiFazio, C. A./Dixon, R. (1986): Prolonged blockade of opioid effect with oral nalmefene. In: Clin.Pharmacol.Ther., Bd. 40, H. 5, S. 537-542.
17. Harris, B. R./Prendergast, M. A./Gibson, D. A./Rogers, D. T./Blanchard, J. A./Holley, R. C./Fu, M. C./Hart, S. R./Pedigo, N. W./Littleton, J. M. (2002): Acamprosate inhibits the binding and neurotoxic effects of trans-ACPD, suggesting a novel site of action at metabotropic glutamate receptors. In: Alcohol Clin.Exp.Res, Bd. 26, H. 12, S. 1779-1793.
18. Hillemacher, T./Heberlein, A./Muschler, M. A./Bleich, S./Frieling, H. (2011): Opioid modulators for alcohol dependence. In: Expert Opin.Investig.Drugs, Bd. 20, H. 8, S. 1073-1086.
19. Hubbell, C. L./Marglin, S. H./Spitalnic, S. J./Abelson, M. L./Wild, K. D./Reid, L. D. (1991): Opioidergic, serotonergic, and dopaminergic manipulations and rats' intake of a sweetened alcoholic beverage. In: Alcohol, Bd. 8, H. 5, S. 355-367.
20. Ingman, K./Hagelberg, N./Aalto, S./Nagren, K./Juhakoski, A./Karhuvaara, S./Kallio, A./Oikonen, V./Hietala, J./Scheinin, H. (2005): Prolonged central mu-opioid receptor occupancy after single and repeated nalmefene dosing. In: Neuropsychopharmacology, Bd. 30, H. 12, S. 2245-2253.
21. June, H. L./Grey, C./Warren-Reese, C./Durr, L. F./Ricks-Cord, A./Johnson, A./McCane, S./Williams, L. S./Mason, D./Cummings, R./Lawrence, A. (1998): The opioid receptor antagonist nalmefene reduces responding maintained by ethanol presentation: preclinical studies in ethanol-preferring and outbred Wistar rats. In: Alcohol Clin.Exp.Res, Bd. 22, H. 9, S. 2174-2185.
22. June, H. L./Cummings, R./Eiler, W. J./Foster, K. L./McKay, P. F./Seyoum, R./Garcia, M./McCane, S./Grey, C./Hawkins, S. E./Mason, D. (2004): Central opioid receptors differentially regulate the nalmefene-induced suppression of ethanol- and saccharin-

- reinforced behaviors in alcohol-preferring (P) rats. In: *Neuropsychopharmacology*, Bd. 29, H. 2, S. 285-299.
23. Kelley, A. E./Berridge, K. C. (2002): The neuroscience of natural rewards: relevance to addictive drugs. In: *J Neurosci*, Bd. 22, H. 9, S. 3306-3311.
24. Kieffer, B. L./Evans, C. J. (2009): Opioid receptors: from binding sites to visible molecules in vivo. In: *Neuropharmacology*, Bd. 56 Suppl 1, S. 205-212.
25. Kim, S./Wagner, H. N., Jr./Villemagne, V. L./Kao, P. F./Dannals, R. F./Ravert, H. T./Joh, T./Dixon, R. B./Civelek, A. C. (1997): Longer occupancy of opioid receptors by nalmefene compared to naloxone as measured in vivo by a dual-detector system. In: *J Nucl.Med*, Bd. 38, H. 11, S. 1726-1731.
26. Lindholm, S./Werme, M./Brene, S./Franck, J. (2001): The selective kappa-opioid receptor agonist U50,488H attenuates voluntary ethanol intake in the rat. In: *Behav.Brain Res*, Bd. 120, H. 2, S. 137-146.
27. Lundbeck/Selincro<sup>®</sup> (2013): Lundbeck GmbH, Fachinformation Selincro<sup>®</sup> Stand Dezember 2013.
28. Mann, K./Kiefer, F./Spanagel, R./Littleton, J. (2008): Acamprosate: recent findings and future research directions. In: *Alcohol Clin.Exp.Res*, Bd. 32, H. 7, S. 1105-1110.
29. Mann, K./Bladstrom, A./Torup, L./Gual, A./van den Brink, W. (2013): Extending the treatment options in alcohol dependence: a randomized controlled study of as-needed nalmefene. In: *Biol.Psychiatry*, Bd. 73, H. 8, S. 706-713.
30. Marinelli, P. W./Lam, M./Bai, L./Quirion, R./Gianoulakis, C. (2006): A microdialysis profile of dynorphin A(1-8) release in the rat nucleus accumbens following alcohol administration. In: *Alcohol Clin.Exp.Res*, Bd. 30, H. 6, S. 982-990.
31. Merck Serono/Campral<sup>®</sup> (2013): Merck Serono GmbH, Fachinformation Campral<sup>®</sup> Stand Juni 2013.
32. Meyer, M. C./Straughn, A. B./Lo, M. W./Schary, W. L./Whitney, C. C. (1984): Bioequivalence, dose-proportionality, and pharmacokinetics of naltrexone after oral administration. In: *J Clin.Psychiatry*, Bd. 45, H. 9 Pt 2, S. 15-19.
33. Michel, M. E./Bolger, G./Weissman, B. A. (1985): Binding of a new opiate antagonist, nalmefene, to rat brain membranes. In: *Methods Find.Exp.Clin.Pharmacol.*, Bd. 7, H. 4, S. 175-177.
34. Mitchell, J. M./O'Neil, J. P./Janabi, M./Marks, S. M./Jagust, W. J./Fields, H. L. (2012): Alcohol consumption induces endogenous opioid release in the human orbitofrontal cortex and nucleus accumbens. In: *Sci.Transl.Med*, Bd. 4, H. 116, S. 1-9.
35. Nealey, K. A./Smith, A. W./Davis, S. M./Smith, D. G./Walker, B. M. (2011): kappa-opioid receptors are implicated in the increased potency of intra-accumbens nalmefene in ethanol-dependent rats. In: *Neuropharmacology*, Bd. 61, H. 1-2, S. 35-42.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

36. Nycomed/Antabus<sup>®</sup> (2008): Nycomed Deutschland GmbH, Fachinformation Antabus<sup>®</sup> Stand Mai 2008.
37. Osborn, M. D./Lowery, J. J./Skorput, A. G./Giouvelis, D./Bilsky, E. J. (2010): In vivo characterization of the opioid antagonist nalmefene in mice. In: Life Sci., Bd. 86, H. 15-16, S. 624-630.
38. Pan, Z. Z. (1998): mu-Opposing actions of the kappa-opioid receptor. In: Trends Pharmacol.Sci., Bd. 19, H. 3, S. 94-98.
39. Remmers, A. E./Clark, M. J./Mansour, A./Akil, H./Woods, J. H./Medzihradsky, F. (1999): Opioid efficacy in a C6 glioma cell line stably expressing the human kappa opioid receptor. In: J Pharmacol.Exp.Ther., Bd. 288, H. 2, S. 827-833.
40. Riederer, P./Eckert, A./Thome, J./Müller, W. E. (2010): Neurotransmission und Signaltransduktion. In: Riederer, P./Laux, G. (Hg.): Grundlagen der Neuro-Psychopharmakologie - Ein Therapiehandbuch. Wien: Springer.
41. Schäfer, M./Heinz, A. (2005): Neurobiologie der Alkoholabhängigkeit. In: Singer/M./Teyssen, S. (Hg.): Alkohol und Alkoholfolgekrankheiten. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, S. 480-487.
42. Sinclair, J. (2005): Second generation opioidergic compounds: clinical data. In: Spanagel, R./Mann, K. (Hg.): Drugs for relapse prevention of alcoholism. Basel: Birkhäuser Verlag, S. 125-134.
43. Sirohi, S./Bakalkin, G./Walker, B. M. (2012): Alcohol-induced plasticity in the dynorphin/kappa-opioid receptor system. In: Front Mol.Neurosci, Bd. 5, S. 95.
44. Soyka, M./Rösner, S. (2010a): Nalmefene for treatment of alcohol dependence. In: Expert Opinion on Emerging Drugs, Bd. 19, H. 11, S. 1451-1459.
45. Soyka, M./Rosner, S. (2010b): Emerging drugs to treat alcoholism. In: Expert Opin.Emerg.Drugs, Bd. 15, H. 4, S. 695-711.
46. Spanagel, R./Herz, A./Shippenberg, T. S. (1992): Opposing tonically active endogenous opioid systems modulate the mesolimbic dopaminergic pathway. In: Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A, Bd. 89, H. 6, S. 2046-2050.
47. Spanagel, R./Zieglgansberger, W. (1997): Anti-craving compounds for ethanol: new pharmacological tools to study addictive processes. In: Trends Pharmacol.Sci., Bd. 18, H. 2, S. 54-59.
48. Spanagel, R. (2011): Pharmakologische Aspekte des Alkohols. In: Singer, M./Batra, A./Mann, K. (Hg.): Alkohol und Tabak. Grundlagen und Folgeerkrankungen. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, S. 113-131.
49. Spanagel, R./Vengeliene, V. (2013): New pharmacological treatment strategies for relapse prevention. In: Curr Top.Behav.Neurosci, Bd. 13, S. 583-609.

50. Todtenkopf, M. S./Marcus, J. F./Portoghese, P. S./Carlezon, W. A., Jr. (2004): Effects of kappa-opioid receptor ligands on intracranial self-stimulation in rats. In: *Psychopharmacology (Berl)*, Bd. 172, H. 4, S. 463-470.
51. Toll, L./Berzetei-Gurske, I. P./Polgar, W. E./Brandt, S. R./Adapa, I. D./Rodriguez, L./Schwartz, R. W./Haggart, D./O'Brien, A./White, A./Kennedy, J. M./Craymer, K./Farrington, L./Auh, J. S. (1998): Standard binding and functional assays related to medications development division testing for potential cocaine and opiate narcotic treatment medications. In: *NIDA Res Monogr*, Bd. 178, S. 440-466.
52. Tretter, F. (2000): *Suchtmedizin. Der suchtkranke Patient in Klinik und Praxis*. Stuttgart: Schattauer Verlag.
53. Tretter, F. (2008): *Suchtmedizin kompakt. Suchtkrankheiten in Klinik und Praxis*. Stuttgart: Schattauer Verlag.
54. Trigo, J. M./Martin-Garcia, E./Berrendero, F./Robledo, P./Maldonado, R. (2010): The endogenous opioid system: a common substrate in drug addiction. In: *Drug Alcohol Depend.*, Bd. 108, H. 3, S. 183-194.
55. Walker, B. M./Koob, G. F. (2008): Pharmacological evidence for a motivational role of kappa-opioid systems in ethanol dependence. In: *Neuropsychopharmacology*, Bd. 33, H. 3, S. 643-652.
56. Walker, B. M./Valdez, G. R./McLaughlin, J. P./Bakalkin, G. (2012): Targeting dynorphin/kappa opioid receptor systems to treat alcohol abuse and dependence. In: *Alcohol*, Bd. 46, H. 4, S. 359-370.
57. Wee, S./Koob, G. F. (2010): The role of the dynorphin-kappa opioid system in the reinforcing effects of drugs of abuse. In: *Psychopharmacology (Berl)*, Bd. 210, H. 2, S. 121-135.
58. Wentland, M. P./Lou, R./Lu, Q./Bu, Y./Denhardt, C./Jin, J./Ganorkar, R./VanAlstine, M. A./Guo, C./Cohen, D. J./Bidlack, J. M. (2009): Syntheses of novel high affinity ligands for opioid receptors. In: *Bioorg.Med Chem.Lett.*, Bd. 19, H. 8, S. 2289-2294.
59. Wong, S. S./Wilczynski, N. L./Haynes, R. B. (2006): Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. In: *J Med Libr.Assoc.*, Bd. 94, H. 4, S. 451-455.