

## NALMEFENO

López Sánchez P<sup>1</sup>, Martínez Sesmero JM<sup>2</sup>  
S<sup>o</sup> Farmacia Gerencia de Atención Integrada de Tomelloso<sup>1</sup>  
S<sup>o</sup> Farmacia Complejo Hospitalario de Toledo<sup>2</sup>

Nalmefeno es un modulador del sistema opioide indicado en la reducción del consumo de alcohol en pacientes adultos con dependencia de alcohol y que presentan un nivel de consumo de riesgo alto, sin síntomas de abstinencia físicos y que no requieran una desintoxicación inmediata. Los resultados de eficacia obtenidos presentan incertidumbres, son modestos y con una relevancia clínica desconocida

### INDICACIONES

Nalmefeno está indicado para la reducción del consumo de alcohol en pacientes adultos con dependencia del alcohol que presentan un nivel de consumo de riesgo (NCR) alto, sin síntomas de abstinencia físicos y que no requieran una desintoxicación inmediata. Solo se debe prescribir junto con apoyo psicosocial mantenido dirigido a incrementar la adherencia al tratamiento y a reducir el consumo de alcohol. Se iniciará únicamente en los pacientes que mantienen un NCR alto (> 60 g/día en hombres y > 40 g/día en mujeres) dos semanas después de la evaluación inicial<sup>1</sup>.

### POSOLOGIA

Nalmefeno se administra a demanda: cada día que el paciente perciba un riesgo anticipado de consumo de alcohol debe tomar un comprimido, preferiblemente 1-2 horas antes del momento de consumo. Si el paciente ha empezado a beber alcohol sin haber tomado nalmefeno debería tomar un comprimido lo antes posible. Se puede tomar con o sin alimentos. La dosis máxima es un comprimido al día<sup>1</sup>.

### MECANISMO DE ACCIÓN Y FARMACOCINÉTICA

Actúa como modulador del sistema opioide con actividad antagonista en los receptores  $\mu$  y  $\delta$  y agonista parcial en el receptor  $\kappa$  reduciendo el consumo de alcohol, al contrarrestar los efectos reforzantes de su consumo sobre los circuitos neurológicos de recompensa<sup>2</sup>. Se absorbe rápidamente tras una única administración oral, alcanzándose una concentración máxima (Cmax) de 16,5 ng/ml al cabo de 1,5 horas aproximadamente, y una exposición (AUC) de 131 ng\*h/ml. La biodisponibilidad oral absoluta de nalmefeno es del 41%. La administración de alimentos ricos en grasas aumenta AUC en un 30% y la Cmax en un 50%. Se considera poco probable que este cambio tenga relevancia clínica. Se une a proteínas plasmáticas un 30%. Tras la administración oral, el nalmefeno sufre un rápido metabolismo para formar su principal metabolito, el nalmefeno-3-O-glucurónido. Se elimina por conjugación de dicho metabolito, siendo la vía renal su principal vía de eliminación.<sup>1</sup>

### EFICACIA CLÍNICA

Se han evaluado dos ensayos clínicos (EC) pivotales<sup>3</sup> con igual diseño (multicéntricos, doble ciego, de asignación aleatoria (1:1), paralelos y controlados con placebo, y de 6 meses de duración (**Esense 1**<sup>4</sup> y **Esense 2**<sup>5</sup>). Se incluyeron hombres y mujeres, mayores de 18 años o más con un diagnóstico de dependencia del alcohol según el DSM-IV-TR, y una concentración de alcohol en sangre <0.02% en la visita de selección. Un paciente fue elegible para la participación en el estudio si en las 4 semanas anteriores a la visita de selección presentaba: a)  $\geq 6$  días de consumo elevado de alcohol (NCR alto); b) Un promedio de consumo de alcohol >40g/día en hombre o >20g/día en mujer; c)  $\leq 14$  días de abstinencia consecutivos.

La eficacia se evaluó utilizando dos criterios de valoración principales:  
- cambio desde la visita basal hasta el mes 6 en el número de días de consumo excesivo de alcohol (**DCE**) al mes, definido como los días en el que el consumo de alcohol es  $\geq 60$  g para los hombres y  $\geq 40$  g para las mujeres;  
- consumo de alcohol total diario (**CAT**) que se define como el consumo

medio diario de alcohol en g/día durante un mes.

Los pacientes fueron instruidos para tomar un comprimido del tratamiento (activo o control) cuando percibiesen riesgo de tomar alcohol y preferiblemente 1 ó 2 horas antes de iniciar la toma de alcohol.

- En **Esense 1**<sup>4</sup> participaron 604 pacientes: 306 en el brazo con nalmefeno y 298 en el tratado con placebo. Un 31% en el grupo placebo y un 53% en el grupo nalmefeno abandonaron el estudio. Nalmefeno fue estadísticamente superior a placebo en la reducción tanto en el número de DCE (D=-2,3 (IC 95% (-3,8 - -0,9); p=0,002) como en el CAT (D=-11,0 g (IC 95% (-16,8 - -5,1); p<0,001). El efecto de nalmefeno ya era evidente en el primer mes y se mantiene a lo largo de los 6 meses de estudio.

-En **Esense 2**<sup>5</sup> participaron 718 pacientes: 358 en el brazo con nalmefeno y 360 en el tratado con placebo. Un 38% en el grupo placebo y un 41% en el grupo nalmefeno abandonaron el estudio. La reducción en el número medio de DCE fue superior con nalmefeno desde el primer mes (p <0,05) hasta final de estudio, excepto en el cuarto mes. En el caso de reducción de CAT también fue superior nalmefeno desde el 1er mes (p <0,05) y durante el resto del ensayo excepto el mes cuarto y al final del estudio, donde la diferencia de DCE (D=-1,7 (IC 95% (-3,1 - -0,4); p=0,012) y CAT (D=-4,9 g (IC 95% (-10,6 - -0,7); p=0,088) entre los brazos placebo y activo no fue estadísticamente significativa.

Sin embargo, al realizar un análisis post-hoc por subgrupos de población<sup>6</sup> y seleccionando a los pacientes con NCR alto o muy alto, el número de DCE al mes, se redujo de 22,6 en la visita basal a 10-11 tras 24 semanas, con una diferencia sobre placebo de -3,7 [IC 95% (-5,9 - -1,5); p<0,001, en Esense 1] y -2,7 [IC 95% (-5,0 - -0,3); p=0,025, en Esense-2] DCEs por mes. CAT se redujo con una diferencia neta sobre placebo de -18,3 g/día [IC 95% (-26,9 - -9,7); p<0,001, en Esense-1] y -10,3 g/día [IC 95% (-20,2 - -0,5); p=0,040, en Esense-2], tras 24 semanas.

Debido a la alta tasa de abandonos en ambos EC, se consideró analizar solo a aquellos pacientes respondedores. En la **Tabla 1** se exponen los resultados de los análisis de los respondedores con datos agrupados de pacientes con un NCR alto o muy alto de ambos EC en la selección y aleatorización. Se comprueba que la variable CAT R70 (reducción del CAT  $\geq 70\%$  respecto al valor basal en el mes 6) no alcanza significación estadística.

Tabla 1

Respuesta	Placebo	Nalmefeno	Odds Ratio (IC del 95%)	Valor p
CAT R70 <sup>a</sup>	19,9%	25,4%	1,44 (0,97;2,13)	0,067
0-4 DCE <sup>b</sup>	16,8%	22,3%	1,54 (1,02;2,35)	0,040

<sup>a</sup> Reducción del CAT  $\geq 70\%$  respecto al valor basal en el mes 6 (periodo de 28 días).

<sup>b</sup> De 0 a 4 DCE/mes en el mes 6 (periodo de 28 días).

En un meta-análisis<sup>7</sup> reciente se destaca que nalmefeno condujo a una mayor reducción de la tasa de recaída en comparación con el placebo (riesgo relativo [RR] 0,62; IC 95% 0,41 - 0,93), sin que la dosis de fármaco influyera.

## SEGURIDAD

El análisis de seguridad se realizó entre los pacientes que participaron en 3 estudios (ESENSE 1<sup>4</sup>, ESENSE 2<sup>5</sup> y 12013<sup>8</sup> de seguridad a un año), excluyendo a los que no recordaban la medicación tomada ni habían devuelto la medicación sobrante. Se evaluaron los efectos adversos (EA) especialmente psiquiátricos.

La incidencia de los EA con nalmefeno fue alta (74,7%) y el abandono del estudio debido a éstos fue de un 10,5%. Los EA ocurrieron principalmente al inicio del tratamiento. En el curso posterior la tolerabilidad del tratamiento mejoraba<sup>3</sup>. Los EA más frecuentes y que afectaron a más de un 10% de los pacientes fueron inespecíficos: dolor de cabeza, vómitos, náuseas, mareos e insomnio; siendo estos tres últimos los que causaron mayor número de abandonos<sup>1</sup>. Los EA graves fueron poco frecuentes: confusión, alucinaciones y disociación. Afectaron aproximadamente al 3% de los pacientes en el brazo tratado y fueron unas tres veces superior a los que hubo en el brazo placebo<sup>3</sup>. En un estudio con 270 pacientes, de nalmefeno vs. placebo, los EA que ocurrieron con mayor frecuencia incluyeron náuseas, insomnio, fatiga, mareos y malestar general. Además, 15 pacientes que recibieron nalmefeno experimentaron psicosis. Los EAs en este estudio provocaron la interrupción del nalmefeno entre el 16% de los pacientes.<sup>9</sup>

## LUGAR EN LA TERAPEUTICA

Hasta el momento habían sido autorizados distintos medicamentos como "apoyo" a la psicoterapia para el tratamiento de la dependencia alcohólica. Un primer grupo lo forman las terapias de aversión, donde la eficacia se basa en generar rechazo (disulfiram y carbimida) y en un segundo se encuentran aquellos cuya eficacia depende de su capacidad para reducir el deseo de beber en el paciente (acamprosato, naltrexona y nalmefeno). Dentro del segundo grupo tanto acamprosato como naltrexona están indicados en pacientes abstemios para prevenir recaídas, como apoyo a la psicoterapia. Sin embargo, nalmefeno forma parte de

una nueva estrategia de actuación en pacientes con elevado consumo de alcohol, donde no se busca "inicialmente" la abstinencia absoluta, sino la reducción de su consumo. Es imprescindible la motivación y la psicoterapia para conseguir una reducción del consumo de alcohol o la abstinencia absoluta, siendo la medicación un coadyuvante. Esto se confirma en los EC de registro al observar que se produce en el brazo placebo una reducción relevante de consumo. Nalmefeno tiene varias ventajas potenciales sobre la naltrexona, incluyendo ausencia de toxicidad hepática dependiente de la dosis, efectos de acción más prolongada y relacionados con los receptores opiáceos centrales. La experiencia y relevancia clínica, hasta el momento, es insuficiente. NICE concluye que nalmefeno con apoyo psicosocial reduce DCE al mes y CAT comparado con sólo apoyo psicosocial, sin embargo la magnitud del efecto es incierto, debido al análisis de subgrupo post-hoc y la falta de potencia estadística de los EC<sup>10</sup>.

## CONCLUSIONES

1. Nalmefeno es un coadyuvante a la psicoterapia para reducir el consumo de alcohol, cuya eficacia es modesta y de relevancia clínica incierta.
2. Para obtener la máxima eficiencia es necesario usarlo en pacientes adecuadamente seleccionados, con elevado consumo de alcohol y con grado leve-moderado de dependencia alcohólica.
3. Debe prescribirse por facultativos especialistas dentro de programas específicos de dependencia alcohólica, junto con apoyo psicosocial mantenido dirigido a incrementar adherencia y reducción en el consumo de alcohol.
4. La evidencia se encuentra cuestionada, pues procede de un análisis a posteriori de los datos, sólo comparado con terapia psicosocial y placebo, de estudios con tasas de abandonos altas y de variables intermedias cuya relevancia se desconoce.

**Presentaciones:** Selincro® 18 mg 14 comprimidos recubiertos con película (65,82 €).

**Grupo terapéutico:** N07BB. Otros fármacos del sistema nervioso utilizados en la dependencia del alcohol.

**Condiciones de dispensación:** Receta médica. Aportación reducida .CPD con visado.

## COSTE TRATAMIENTO/MES COMPARATIVO

Nalmefeno 1 comprimido/48 horas	65,67 €
Naltrexona 1 comprimido/24 horas	21,18 €
Acamprosato 6 comprimido/24 horas	53,36 €

Fuente: Nomenclátor de Facturación marzo 2015.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica Selincro®. Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002583/WC500140255.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002583/WC500140255.pdf)
2. Nalmefeno (Selincro®) en alcoholismo. PAM. Vol. 38, N° 378, 2014, págs. 964-8.
3. European Public Assessment Report (EPAR) for Selincro®. EMEA/H/C/002583/0000. Disponible en: [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)
4. Maan K, Bladström A, Torup L, Gual A, van den Brink W. Extending the Treatment Options in Alcohol Dependence: A Randomized Controlled Study of As-Needed Nalmefene. *Biol Psychiatry* 2013;73:706-713
5. Gual A, He Y, Torup L, Van Den Brink W, Maan K. A. Randomised, double-blind, placebo-controlled, efficacy study of nalmefene, as-needed use, in patients with alcohol dependence. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013; 23: 1432-1442
6. van den Brink W, Aubin HJ, Bladström A, Torup L, Maan K, Gual A. 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; Vol 43(5): 570-578
7. 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*. 2014 May 14;311(18):1889-900.
8. van den Brink W, Sørensen P, Torup L, Maan 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. *J Psychopharmacol* 2014 Mar 26;28 (8): 733 - 744.
9. Anton RF, Pettinati H, Zweben A, Kranzler HR, Johnson B, Bohn MJ, McCaul ME, Anthenelli R, Salloum I, Galloway G, Garbutt J, Swift R, Gastfriend D, Kallio A, Karhuvuora S. A multi-site dose ranging study of nalmefene in the treatment of alcohol dependence *J Clin Psychopharmacol*. 2004;24(4):421
10. Nalmefene for reducing alcohol consumption in people with alcohol dependence. NICE technology appraisal guidance 325. Issued: November 2014. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta325>

## Comité de Redacción:

Arroyo Pineda V, Fernández-Corada Sánchez A, Martínez Cruz S, Rubio Salvador AR, Sánchez de la Nieta MD, Tejada Cifuentes F, Lara García-Escribano S, Jiménez de Andrés E.

## Consejo Editorial:

Área de Farmacia, Comisiones de Farmacia y Terapéutica y del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Área Integrada y de las Gerencias de Atención Especializada y Primaria de Toledo. SESCAM.



Edita SESCAM - Área de Farmacia

Dirección de correo: Eduardo Jiménez de Andrés. Secretaría Comité de Redacción. Área de Farmacia. SESCAM

Avenida Río Guadiana 4. Toledo 45071. Teléfono:925/27.41.00. FAX:925/27.41.44. E-mail:burm@sescam.jccm.es

I.S.S.N.:1576-2408

D.L.: TO-602-2012