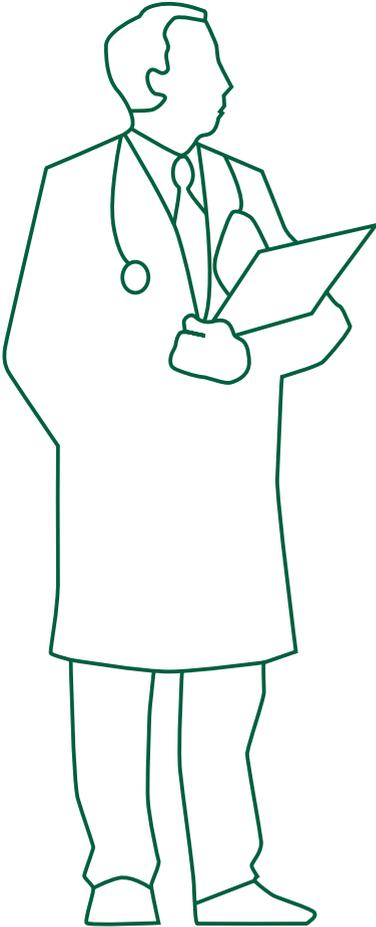


Mise en place et suivi d'un traitement par SELINCRO®

Guide à l'usage des médecins



Introduction

Selincro® est indiqué pour réduire la consommation d'alcool chez les patients adultes ayant une dépendance à l'alcool avec une consommation d'alcool à risque élevé (consommation d'alcool > 60 g/jour pour les hommes et > 40 g/jour pour les femmes selon les niveaux de risque de consommation d'alcool de l'OMS), ne présentant pas de symptômes physiques de sevrage et ne nécessitant pas un sevrage immédiat ⁽¹⁾.

Le traitement par Selincro® doit être prescrit en association avec un suivi psychosocial continu axé sur l'observance thérapeutique et la réduction de la consommation d'alcool ⁽¹⁾.

Selincro® doit être initié uniquement chez les patients pour lesquels une consommation d'alcool à risque élevé persiste 2 semaines après l'évaluation initiale ⁽¹⁾.



Dans le cadre de la mise sur le marché de Selincro®, l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé) a souhaité mettre en place un Plan de Gestion des Risques (PGR) au niveau national, afin de s'assurer du bon usage incluant un suivi psychosocial.

Ce PGR se traduit par la mise à disposition des prescripteurs et des patients de documents d'information et d'aide au suivi du traitement par Selincro®.

Ce document destiné aux prescripteurs de Selincro® s'inscrit dans le cadre de ce PGR national et a pour objectif de répondre aux questions suivantes :

Comment quantifier la consommation d'alcool et évaluer le risque chez un patient ?

Quelle est la place de Selincro® dans la stratégie thérapeutique ?

Quels sont les patients éligibles à Selincro® ?

Comment initier Selincro® ?

Comment suivre un patient sous Selincro® ?

Quelle posologie administrer ?

Quel suivi psychosocial assurer avec la prescription de Selincro® ?

Quel est le bon usage de Selincro® ?

Vous avez à votre disposition 2 documents destinés aux patients, un à remettre à la visite initiale et le deuxième à la visite de mise en place du traitement par Selincro®.

Comment quantifier la consommation d'alcool et évaluer le niveau de risque chez votre patient ?

- La consommation d'alcool augmente les risques de pathologies somatiques et psychiques **de façon dose-dépendante** ⁽²⁾. L'OMS a ainsi défini des niveaux de risque de morbi-mortalité en fonction de la quantité d'alcool consommée ⁽³⁾.
- Ces niveaux ont été définis à partir d'unités de consommation d'alcool exprimées en « **verres standard** » et correspondant à **10 g d'alcool pur** (voir page ci-contre) ⁽⁴⁾.
- **Les valeurs seuils retenues par l'OMS comme à risque élevé** pour une alcoolisation chronique sont de **60 g/jour d'alcool, soit 6 verres standard pour les hommes** et de **40 g/jour, soit 4 verres standard pour les femmes** ⁽³⁾.

Niveaux de risque en fonction de la consommation quotidienne ⁽³⁾										
Verres standard / jour	0	1	2	3	4	5	6	7	8	
Hommes	Risque faible				Risque moyen		Risque élevé			
Femmes	Risque faible	Risque moyen		Risque élevé						

En pratique

Pour faire la moyenne de la consommation quotidienne, vous devez faire le total de la semaine divisé par 7 ou le total de 2 semaines divisé par 14.

Verres standard⁽⁴⁾

■ Tous ces verres, tels que servis dans les bars, contiennent la même quantité d'alcool pur : environ 10 grammes, soit un verre standard.



Demi de bière
5° (25 cl)



Flûte de champagne
12° (10 cl)



Ballon de vin
12° (10 cl)



Verre de pastis
45° (3 cl)



Verre de digestif
40° (3 cl)



Verre de whisky
40° (3 cl)



Shot de vodka
40° (3 cl)

■ On peut aussi se repérer en connaissant le nombre de verres standard d'alcool contenus dans une bouteille.



Une petite bouteille de bière à 5° (25 cl)

1 verre standard



Une canette de bière à 5° (33 cl)

1,5 verre standard



Une bouteille de vin à 12° (75 cl)

7 verres standard



Une bouteille de champagne à 12° (75 cl)

7 verres standard



Une bouteille de porto à 20° (75 cl)

12 verres standard



Une bouteille de whisky à 40° (70 cl)

22 verres standard



Une bouteille de digestif à 40° (70 cl)

22 verres standard



Une bouteille de vodka à 40° (70 cl)

22 verres standard



Une bouteille de pastis à 45° (70 cl)

25 verres standard

Quelle est la place de Selincro® dans la stratégie thérapeutique⁽⁵⁾ ?

- Les moyens thérapeutiques utilisés dans le traitement de l'alcool-dépendance primaire sont la prise en charge psychosociale, y compris dans un centre d'addictologie, par une psychothérapie ou par des associations d'anciens buveurs, les médicaments, voire une hospitalisation. Ils peuvent être employés simultanément ou consécutivement dans des proportions variables.

- Les médicaments disponibles en France sont :
 - L'acamprosate, la naltrexone et le disulfirame qui ont une AMM dans le maintien de l'abstinence après sevrage

 - Le nalméfène (Selincro®) qui a une AMM dans la réduction de la consommation d'alcool chez des patients à risque élevé

- Selincro® constitue, en association à un suivi psychosocial, une option thérapeutique dans la réduction de la consommation d'alcool chez les patients adultes ayant une dépendance à l'alcool avec consommation d'alcool à risque élevé, ne présentant pas de symptômes physiques de sevrage et ne nécessitant pas un sevrage immédiatement. Le bénéfice potentiel du traitement est conditionné par l'observance du patient.

Quels sont les patients éligibles à Selincro® ?

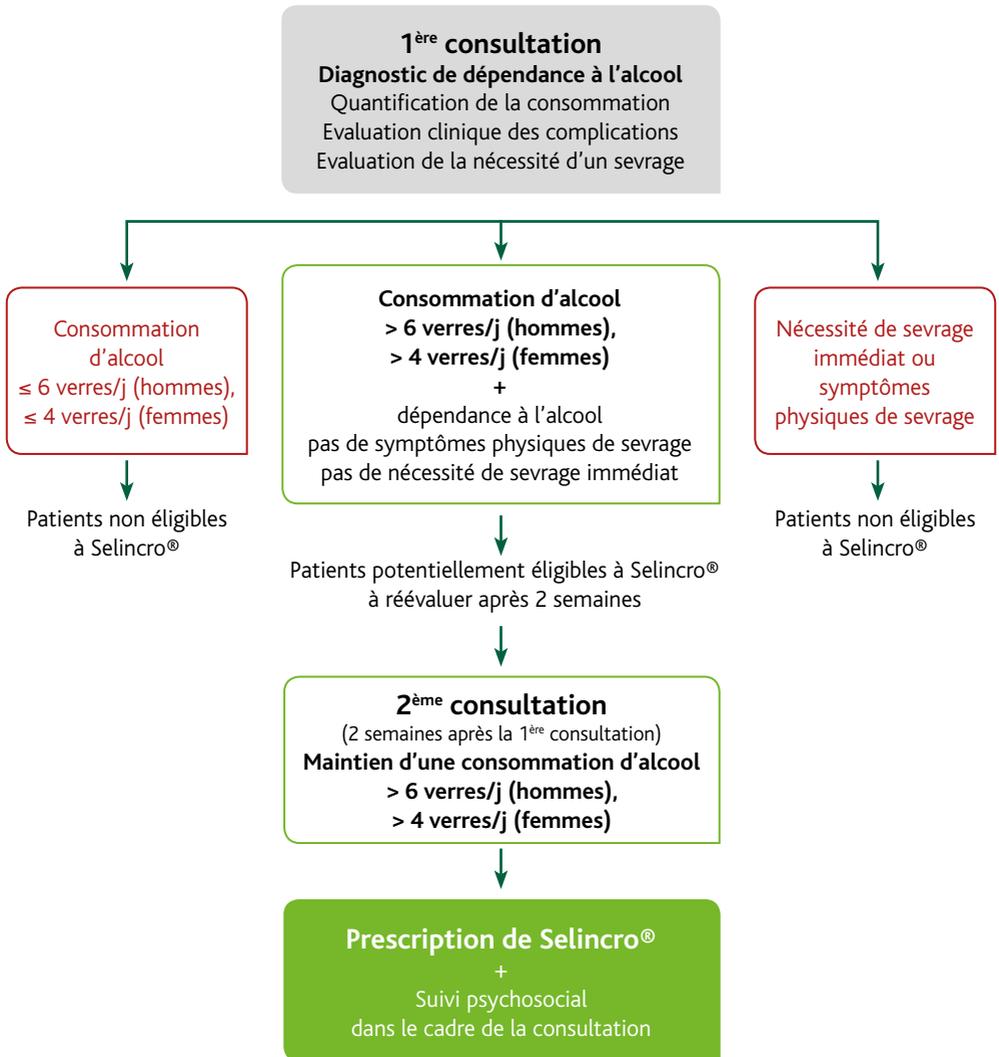
- Les patients éligibles à Selincro® sont les patients pour lesquels l'objectif est la réduction de la consommation d'alcool et qui répondent aux critères suivants ⁽¹⁾ :
 - patients **adultes**
 - **dépendance à l'alcool**
 - **consommation à risque élevé**
(> 6 verres par jour pour les hommes, > 4 verres par jour pour les femmes)
 - **pas de symptômes physiques de sevrage**
 - **pas de nécessité de sevrage immédiat**
 - consommation à risque élevé **qui persiste 2 semaines après la consultation initiale**

Critères de dépendance à l'alcool ⁽⁶⁾

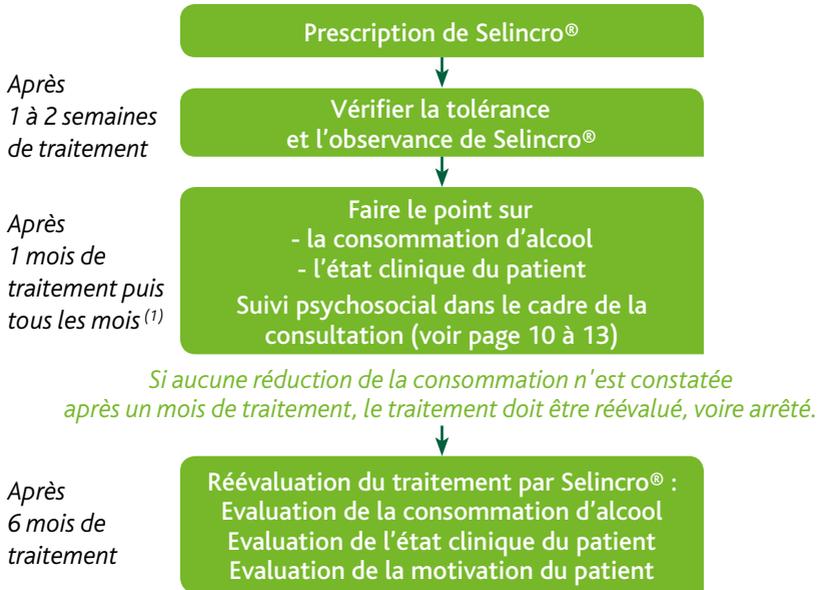
1. Tolérance, définie par l'un des symptômes suivants : <ul style="list-style-type: none">a. besoin d'une quantité d'alcool notablement plus forte pour atteindre l'intoxication (ivresse) ou l'effet désiréb. un effet notablement diminué pour une quantité d'alcool inchangée	Dépendance à l'alcool si au moins 3 critères sont présents
2. Syndrome de sevrage	
3. Consommation plus prolongée et plus importante que prévu	
4. Désir persistant et efforts infructueux pour réduire ou arrêter l'alcool	
5. Temps considérable consacré à chercher de l'alcool, à en boire ou à se remettre de ses effets	
6. Nombreuses activités, familiales, sociales, professionnelles ou de loisir, abandonnées ou réduites à cause de l'alcool	
7. Consommation de l'alcool poursuivie malgré la connaissance des problèmes physiques ou psychologiques persistants et récurrents, dus à l'alcool	

Comment débuter un traitement par Selincro® ?

Arbre décisionnel de prescription de Selincro® (1,7)



Comment suivre un patient sous Selincro® ?



Le programme de développement clinique de Selincro® comprenait deux études d'une durée de 6 mois et une étude d'une durée de 1 an⁽¹⁾.

Le traitement doit être systématiquement réévalué à 6 mois⁽⁵⁾.

L'opportunité de poursuivre le traitement au-delà de 6 mois, si le patient en tire toujours un bénéfice, doit être évaluée au cas par cas. Il pourra être tenu compte notamment de la fréquence de prise de Selincro® : si le patient ne ressent plus le besoin de le prendre que quelques jours par mois et se sent donc moins à risque de boire, un arrêt sera envisagé.

En cas d'inefficacité à 6 mois, le traitement par Selincro® doit être arrêté.

Poursuite du traitement par Selincro® et de la prise en charge psychosociale

Arrêt du traitement par Selincro® et mise en œuvre d'une autre stratégie thérapeutique

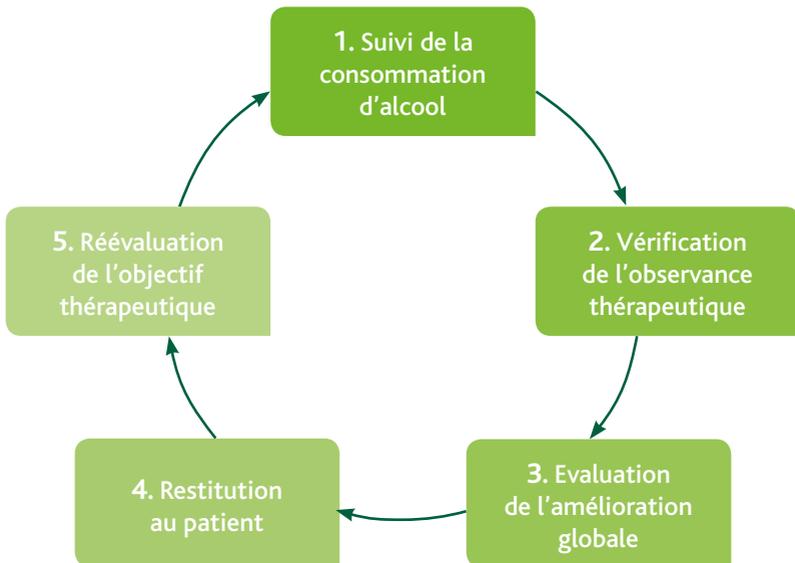
Selincro® n'induit pas de dépendance, le traitement peut donc être interrompu sans décroissance progressive de la posologie.

Après l'arrêt du traitement, il est conseillé de poursuivre le suivi psychosocial pour s'assurer de la consolidation de la réduction de la consommation d'alcool. En cas de reprise d'une consommation à risque élevé (rechute), la réintroduction du traitement peut être envisagée.

Quel suivi psychosocial assurer avec la prescription de Selincro® (8) ?

- Le traitement par Selincro® doit être prescrit en association avec un suivi psychosocial continu axé sur l'observance thérapeutique et la réduction de la consommation d'alcool. Vous pouvez assurer ce suivi psychosocial dans le cadre de votre consultation mensuelle avec le patient.

Étapes clés du suivi psycho-social :



Les principes d'une approche motivationnelle :

- 1 ■ Engager le patient dans un dialogue autour de sa consommation et de son objectif de traitement
- 2 ■ Evaluer la réussite du traitement sans juger, susciter du patient sa propre évaluation
- 3 ■ Evoquer avec le patient les situations dans lesquelles il s'est trouvé en difficulté pour maintenir son objectif et l'inciter à trouver des stratégies pour gérer les situations à risque
- 4 ■ Encourager le patient à persévérer et lui montrer que vous êtes disponible pour lui apporter votre soutien s'il en ressent le besoin

Le suivi psychosocial en 5 étapes

Conseils

- Evitez la confrontation
- Ayez une attitude empathique et d'écoute
- Centrez le dialogue autour du patient
- Responsabilisez le patient

1 ■ Suivi de la consommation d'alcool

Remettre au patient l'agenda de consommation d'alcool et lui demander de le remplir tous les jours et de le rapporter à chaque visite.

Pour l'aider, l'agenda contient un rappel de la définition du verre standard et du nombre de verres contenus dans une bouteille de différents alcools.

1 ^{er} mois de traitement								
SEMAINE 1	Lun	Mar	Mer	Jeu	Ven	Sam	Dim	TOTAL
	Verres	Verres						
	Selincro® <input type="checkbox"/>							
SEMAINE 2	Lun	Mar	Mer	Jeu	Ven	Sam	Dim	TOTAL
	Verres	Verres						
	Selincro® <input type="checkbox"/>							
SEMAINE 3	Lun	Mar	Mer	Jeu	Ven	Sam	Dim	TOTAL
	Verres	Verres						
	Selincro® <input type="checkbox"/>							
SEMAINE 4	Lun	Mar	Mer	Jeu	Ven	Sam	Dim	TOTAL
	Verres	Verres						
	Selincro® <input type="checkbox"/>							

2 ■ Vérification de l'observance thérapeutique

Vérifier que le patient a bien compris le schéma de prise. Vérifier qu'il ne prend jamais plus d'un comprimé par jour.

Dans l'agenda, le patient a la possibilité de noter les jours où il a pris Selincro® en regard du nombre de verres standard consommés.

A-t-il pris Selincro® les jours à risque de consommation d'alcool ? Y a-t-il des jours où il a consommé de l'alcool sans avoir pris Selincro® ?

L'objectif est de faire le bilan entre les jours avec observance thérapeutique et les jours sans observance thérapeutique.

Le suivi psychosocial en 5 étapes

3 ■ Evaluation de l'amélioration globale

A chaque visite, il est important, pour la motivation du patient, de faire un état des lieux de ses progrès dans différents domaines.

Sa santé

- Recueillir le sentiment du patient sur son état de santé général
- Evaluer l'amélioration des paramètres biologiques et physiques comme la pression artérielle, les dosages hépatiques, les problèmes de sommeil, les symptômes dépressifs, l'anxiété

Son travail

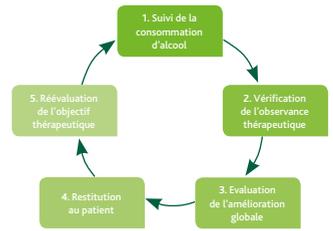
Interroger le patient sur sa situation au travail : Se sent-il plus performant ? Y a-t-il moins de jours d'absence, de retard ? A-t-il des remarques positives de la part de ses collègues ?

Son entourage

Interroger le patient sur l'évolution de ses relations avec son entourage et de son comportement :

- En famille : Y a-t-il moins de conflits ? A-t-il des remarques positives de la part de sa famille ? Participe-t-il plus aux activités familiales ?
- En société : A-t-il plus participé à des événements pendant lesquels on ne boit pas d'alcool ? A-t-il renoué avec des amis qu'il ne voyait plus ? A-t-il des remarques positives de la part de ses amis ? Y a-t-il des événements où il a bu plus que prévu ?

Le suivi psychosocial en 5 étapes



4 ■ Restitution au patient

A chaque visite, il peut être intéressant de mettre en regard la consommation réelle du patient depuis la dernière visite et les objectifs qu'il s'était fixés. On peut le faire en se basant sur la consommation hebdomadaire ou journalière à l'aide de l'agenda de sa consommation.

Le patient a-t-il atteint l'objectif qu'il s'était fixé ?

- Si oui, l'encourager à poursuivre ses efforts
- Si non, discuter avec lui des difficultés qu'il a rencontrées et l'aider à trouver des stratégies pour faire face à ces difficultés

Il peut être utile et motivant pour le patient de mettre sa consommation en regard du niveau de risque défini par l'OMS (page 4).

5 ■ Réévaluation de l'objectif thérapeutique

A la fin de chaque visite, redéfinir en accord avec le patient les objectifs thérapeutiques.

Soit ils ne changent pas, soit ils sont revus à la baisse ou à la hausse. L'important est qu'ils soient motivants pour le patient et atteignables.

Le traitement doit être systématiquement réévalué à 6 mois⁽⁵⁾.

L'opportunité de poursuivre le traitement par Selincro® au-delà de 6 mois, si le patient en tire toujours un bénéfice, doit être évalué au cas par cas. En cas d'inefficacité à 6 mois, le traitement par Selincro® doit être arrêté. Les modalités de suivi et d'arrêt du traitement figurent page 9.

Les Centres d'Alcoologie

Dans chaque département, différentes structures (Centres de soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie ou CSAPA, Unités hospitalières d'addictologie, Structures d'hébergement) peuvent accueillir les patients. Ils pourront y recevoir des conseils ou rencontrer un médecin, un psychologue ou un travailleur social. Les soins et les conseils y sont gratuits.

Les adresses des différentes structures sont disponibles sur : www.alcool-info-service.fr/Adresses-utiles

Quelle posologie ⁽¹⁾ ?

1 comprimé par jour chaque jour où le patient perçoit le risque de boire de l'alcool

- De préférence 1 à 2 heures avant le moment où le patient anticipe une consommation d'alcool.
- Si le patient a commencé à boire de l'alcool avant la prise de Selincro®, il devra prendre un comprimé dès que possible.
- **Dose maximale** : 1 comprimé par jour.
- La réponse du patient au traitement et la nécessité de poursuivre un traitement pharmacologique devront être évaluées régulièrement.
- Selincro® est administré par **voie orale**.
- Le comprimé doit être **avalé entier** (sans être divisé ou écrasé) car Selincro® peut provoquer une réaction cutanée lorsqu'il se trouve au contact direct de la peau.
- Le traitement peut être pris **pendant ou en dehors des repas**.

Il n'y a pas de risque de dépendance à Selincro® ⁽¹⁾.

Selincro® n'empêche pas les effets enivrants de l'alcool ⁽¹⁾.

Avertissement sur les opioïdes ⁽¹⁾

■ Contre-indications de Selincro® chez les patients :

- Recevant des médicaments tels que des agonistes opioïdes (comme des analgésiques opioïdes) ou des médicaments de substitution aux opiacés contenant des agonistes opioïdes (tel que la méthadone) ou des agonistes partiels (comme la buprénorphine)
- Ayant des antécédents récents de dépendance aux opioïdes
- Présentant des symptômes aigus de syndrome de sevrage aux opioïdes
- Avec suspicion d'une consommation récente d'opioïdes

■ Co-administration de Selincro® et opioïdes ⁽¹⁾

- Votre patient est sous méthadone ou buprénorphine :

Selincro® est contre-indiqué.

- Votre patient va recevoir des opioïdes en urgence :

La dose d'opioïdes doit être plus importante et sera déterminée au cas par cas. Une surveillance clinique étroite devra être effectuée du fait du risque de dépression respiratoire.

- Une administration d'opioïdes est programmée pour votre patient :

Cela peut être le cas par exemple d'une utilisation possible d'analgésiques opioïdes lors d'une intervention chirurgicale programmée. Le traitement par Selincro® doit être interrompu la semaine précédant l'administration.

- Votre patient présente une toux, un rhume ou une diarrhée :

Privilégiez, lorsque c'est possible, un traitement qui ne contient pas d'opioïdes. La prudence est recommandée avec un traitement à base d'opioïdes, qui risque de ne pas être efficace.

Contre-indications⁽¹⁾

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients
- Traitement par des agonistes opioïdes (tels que des analgésiques opioïdes, des médicaments de substitution aux opiacés contenant des agonistes opioïdes (comme la méthadone) ou des agonistes partiels (comme la buprénorphine))
- Dépendance aux opioïdes ou antécédents de dépendances aux opioïdes
- Symptômes aigus du syndrome de sevrage aux opioïdes
- Consommation récente d'opioïdes suspectée
- Insuffisance hépatique sévère (classification de Child-Pugh)
- Insuffisance rénale sévère
(taux de filtration glomérulaire estimée (TFGe) < 30 mL/min par 1.73 m²)
- Antécédent récent de syndrome de sevrage aigu à l'alcool
(incluant hallucinations, convulsions et *delirium tremens*)
- Intolérance au galactose, déficit en lactase de Lapp
ou syndrome de malabsorption du glucose et du galactose.

Pour plus d'information, se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit.

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ⁽¹⁾

Comorbidités

Troubles psychiatriques :

- ***Votre patient présente au décours du traitement des symptômes psychiatriques non liés à l'initiation du traitement par Selincro® ou des symptômes psychiatriques persistants :*** Il convient de rechercher d'autres causes de ces symptômes et la poursuite du traitement par Selincro® devra être réévaluée.
- ***Votre patient est atteint d'une pathologie psychiatrique en cours comme un trouble dépressif majeur :*** Selincro® n'a pas été étudié chez des patients atteints de troubles psychiatriques instables. La prudence est recommandée lors de la prescription de Selincro®.
- Le risque suicidaire qui est augmenté lors de l'abus d'alcool et de substances, associé ou non à une dépression, n'est pas réduit par la prise de nalméfène.

Troubles convulsifs :

- ***Votre patient a des antécédents de crises convulsives y compris les convulsions liées au sevrage alcoolique :*** Les données sont limitées, la prudence est recommandée lorsqu'un traitement visant à réduire la consommation d'alcool est initié.

Insuffisance rénale légère ou modérée :

- Aucun ajustement posologique n'est nécessaire mais comme Selincro® est principalement excrété dans les urines, la prudence est recommandée. Effectuez, par exemple, des contrôles plus fréquents.

Insuffisance hépatique légère ou modérée :

- Aucun ajustement posologique n'est nécessaire mais comme Selincro® est majoritairement métabolisé par le foie, la prudence est recommandée. Effectuez, par exemple, des contrôles plus fréquents.

Votre patient présente un taux d'ALAT ou ASAT élevé c'est-à-dire 3 fois > à la limite supérieure de la normale :

- Patients non inclus dans les études du programme de développement clinique, la prudence est donc recommandée.

Patients âgés (65 ans ou plus) :

- Les données cliniques sur l'utilisation de Selincro® chez des patients dépendants à l'alcool âgés de plus de 65 ans sont limitées. Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez cette population de patients. La prudence est recommandée lorsque Selincro® est prescrit chez des patients âgés de plus de 65 ans.

Interactions médicamenteuses ⁽¹⁾

■ Puissants inhibiteurs de l'enzyme UGT 2B7

Ex : diclofénac, fluconazole, acétate de médroxyprogestérone, acide méclofénamique

➤ **Une augmentation potentielle des effets de Selincro® ne peut être exclue.**
Prudence recommandée.

■ Inducteurs de l'UGT 2B7

Ex : dexaméthasone, phénobarbital, rifampicine, oméprazole

➤ **Diminution potentielle des effets de Selincro®.**

■ Alcool

L'association de Selincro® à l'alcool n'excède pas la somme des effets de chacune des substances prises séparément.

La prise simultanée n'empêche pas les conséquences d'une intoxication aiguë à l'alcool.

Pour plus d'information, se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit.

Grossesse, allaitement ⁽¹⁾

Conduite de véhicules ⁽¹⁾

Grossesse :

- Il n'y a pas ou peu de données concernant la prise de nalméfène chez la femme enceinte.
- Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction.
- Selincro® n'est pas recommandé chez la femme enceinte.

Allaitement :

- Les données pharmacodynamiques et toxicologiques provenant des études chez l'animal ont mis en évidence une excrétion de nalméfène et de ses métabolites dans le lait.
- On ne sait pas si le nalméfène est excrété dans le lait maternel. Un risque ne peut être exclu pour les nouveaux-nés et les nourrissons. Il est nécessaire de décider s'il convient d'arrêter l'allaitement, d'arrêter le traitement par Selincro® ou de s'abstenir d'instaurer un traitement par Selincro®, en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement par Selincro® pour la mère.

Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines :

- Des effets indésirables tels que perturbation de l'attention, sensation d'état anormal, nausées, sensations de vertiges, somnolence, insomnies et céphalées pourraient survenir suite à l'administration du nalméfène. La majorité de ces effets étaient légers ou modérés, sont survenus à l'initiation du traitement et ont été de courte durée.
Par conséquent, Selincro® pourrait avoir une influence mineure à modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines et les patients doivent faire preuve de prudence, surtout à l'initiation du traitement par Selincro®.

Effets indésirables ⁽¹⁾

Très fréquents ($\geq 1/10$)

- Insomnie
- Sensation de vertige
- Céphalées
- Nausées

La majorité de ces effets étaient légers ou modérés, sont survenus à l'initiation du traitement et ont été de courte durée.

Fréquents ($\geq 1/100$ à $1/10$)

- Diminution de l'appétit
- Troubles du sommeil
- Etat confusionnel
- Impatiences
- Baisse de la libido (incluant perte de libido)
- Somnolence
- Tremblements
- Perturbation de l'attention
- Paresthésie
- Hypoesthésie
- Tachycardie
- Palpitations
- Vomissements
- Sécheresse buccale
- Diarrhée
- Hyperhidrose
- Contractures musculaires
- Fatigue
- Asthénie
- Malaises
- Sensation d'état anormal
- Perte de poids

Fréquence indéterminée

- Hallucination (incluant hallucinations auditives, tactiles, visuelles et somatiques)
- Dissociation
- Urticaire
- Rash
- Myalgie
- Angioœdème
- Prurit
- Erythème
- Priapisme

Dans les essais cliniques, le délai médian de survenue des événements indésirables les plus fréquents était compris entre 0 et 7 jours après la première prise de nalméfène. Ces événements indésirables étaient transitoires ⁽⁵⁾.

De plus, des états confusionnels et, rarement des hallucinations ou dissociation ont été rapportés dans les études cliniques. La plupart de ces effets indésirables ont disparu au cours de la poursuite du traitement et ne sont pas réapparus malgré la poursuite du traitement. Comme ces effets étaient généralement de courte durée, ils pouvaient mimer une psychose alcoolique, un syndrome de sevrage alcoolique ou un trouble psychotique comorbide.

Bibliographie

- 1 ■ Résumé des Caractéristiques du Produit Selincro®.
- 2 ■ Anderson P., Gual A., Colom J., INCa (trad.) *Alcool et médecine générale. Recommandations cliniques pour le repérage précoce et les interventions brèves*. Paris, 2008 ; p22.
- 3 ■ WHO. International guide for monitoring alcohol consumption and related harm. 2000.
- 4 ■ Guide pratique pour faire le point sur votre consommation d'alcool. INPES. www.inpes.sante.fr
- 5 ■ Avis de la Commission de la Transparence Selincro®. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-12915_SELINCRO_PIC_INS_Avis3_CT12915.pdf
- 6 ■ DSM-IV-TR, Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, texte révisé. ISBN 2-294-00663-1. Elsevier Masson, Paris 2003. 1002 pages.
- 7 ■ OMS. Guide d'intervention mhGAP pour lutter contre les troubles mentaux, neurologiques et liés à l'utilisation de substances psychoactives dans les structures de soins non spécialisées. 2011.
- 8 ■ Miller *et al.* Enhancing motivation for change in substance abuse treatment (U.S. Department of Health and Human Services, Center for Substance Abuse Treatment), *Treatment Improvement Protocol* No.35, 1999 Rev. 2012.

MENTIONS LÉGALES
Selincro® 18mg comprimés

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT : Selincro 18 mg comprimés pelliculés

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE : Chaque comprimé pelliculé contient 18,06 mg de nalméfène (sous forme de chlorhydrate dihydrate). Excipient à effet notable : Chaque comprimé pelliculé contient 60,68 mg de lactose. Pour la liste complète des excipients, cf. Liste des excipients.

FORME PHARMACEUTIQUE : Comprimé pelliculé (comprimé). Comprimé pelliculé blanc, ovale, biconvexe, de 6,0 x 8,75 mm portant un « S » gravé sur l'une des faces.

DONNÉES CLINIQUES :

Indications thérapeutiques : Selincro est indiqué pour réduire la consommation d'alcool chez les patients adultes ayant une dépendance à l'alcool avec une consommation d'alcool à risque élevé (cf. propriétés pharmacodynamiques), ne présentant pas de symptômes physiques de sevrage et ne nécessitant pas un sevrage immédiat. Le traitement par Selincro doit être prescrit en association avec un suivi psychosocial continu axé sur l'observance thérapeutique et la réduction de la consommation d'alcool. Selincro doit être initié uniquement chez les patients pour lesquels une consommation d'alcool à risque élevé persiste 2 semaines après l'évaluation initiale (cf. posologie et mode d'administration).

Posologie et mode d'administration ; Posologie : A la visite initiale, le statut clinique du patient, son niveau de dépendance à l'alcool, et son niveau de consommation d'alcool doivent être évalués (sur la base des déclarations du patient). Ensuite, le patient renseignera sa consommation d'alcool pendant environ deux semaines. Puis, si le patient a maintenu une consommation d'alcool à haut risque (cf. propriétés pharmacodynamiques) pendant cette période de deux semaines, Selincro sera initié en association à un suivi psychosocial axé sur l'observance thérapeutique et la réduction de la consommation d'alcool. Selincro doit être pris lorsque le patient en ressent le besoin : chaque jour où il perçoit le risque de boire de l'alcool, la prise de Selincro doit se faire de préférence 1 à 2 heures avant le moment où le patient anticipe une consommation d'alcool. Si le patient a commencé à boire de l'alcool avant la prise de Selincro, il devra prendre un comprimé dès que possible. La dose maximale de Selincro est d'un comprimé par jour. Selincro peut être pris pendant ou en dehors des repas (cf. propriétés pharmacocinétiques).

Dans les études pivots, l'amélioration la plus importante a été observée au cours des 4 premières semaines. La réponse du patient au traitement et la nécessité de poursuivre un traitement pharmacologique, devront être évaluées régulièrement (par exemple mensuellement, cf. propriétés pharmacodynamiques). Le médecin doit continuer d'évaluer la réduction de la consommation d'alcool, ainsi que les progrès du patient sur son fonctionnement global, l'observance au traitement et les effets indésirables potentiels. Les données des études cliniques contrôlées et randomisées de Selincro ont été étudiées sur une période de 6 à 12 mois. La prudence est conseillée lorsque Selincro est prescrit pour une période de plus d'un an. **Populations spéciales : Personnes âgées (≥ 65 ans) :** aucun ajustement posologique n'est recommandé chez cette population de patients (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et propriétés pharmacocinétiques). **Insuffisance rénale :** aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et propriétés pharmacocinétiques). **Insuffisance hépatique :** aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et propriétés pharmacocinétiques). **Population pédiatrique :** La sécurité et l'efficacité de Selincro chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été étudiées. Aucune donnée n'est disponible (cf. propriétés pharmacodynamiques). **Mode d'administration :** Selincro doit être administré par voie orale. Le comprimé pelliculé doit être avalé entier. Le comprimé pelliculé ne doit pas être divisé ni écrasé, car le nalméfène peut provoquer une réaction cutanée lorsqu'il se trouve au contact direct de la peau (cf. Données de sécurité préclinique).

Contre-indications : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients (cf. Liste des excipients). Patients traités par des agonistes opioïdes (tels que des analgésiques opioïdes, des médicaments de substitution aux opiacés contenant des agonistes opioïdes (comme la méthadone) ou des agonistes partiels (comme la buprénorphine)) (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Patients actuellement dépendants aux opioïdes ou ayant des antécédents récents de dépendance aux opioïdes. Patients présentant des symptômes aigus du syndrome de sevrage aux opioïdes. Patients pour lesquels une consommation récente d'opioïdes est suspectée. Patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classification de Child-Pugh). Patients présentant une insuffisance rénale sévère (taux de filtration glomérulaire estimée (TFGe) < 30 mL/min par 1.73 m²). Patient ayant un antécédent récent de syndrome de sevrage aigu à l'alcool (incluant hallucinations, convulsions et *delirium tremens*).

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi : Selincro n'est pas destiné aux patients dont l'objectif thérapeutique est une abstinence immédiate. La réduction de la consommation d'alcool est un objectif intermédiaire sur la voie de l'abstinence. **Administration d'opioïdes :** Lorsque des opioïdes doivent être administrés en urgence à un patient sous Selincro, la quantité d'opioïdes pour obtenir l'effet désiré peut, si nécessaire, être plus importante que d'habitude. Dans ce cas, le patient doit être étroitement surveillé, notamment les symptômes de dépression respiratoire résultant de l'administration d'opioïdes, et toutes autres réactions indésirables. En cas de nécessité d'administrer des opioïdes en urgence, la dose d'opioïdes devra toujours être déterminée au cas par cas. Lorsque des doses inhabituellement élevées sont requises, une surveillance étroite du patient devra être instaurée. Selincro devra être interrompu pendant la semaine qui précède une administration prévue d'opioïdes, par exemple, en cas d'utilisation possible d'analgésiques opioïdes lors d'une intervention chirurgicale programmée. Le prescripteur doit prévenir les patients qu'il est important d'informer leur professionnel de santé de la dernière prise de Selincro en cas de nécessité d'utilisation d'opioïdes. La prudence est recommandée lors de l'utilisation de médicaments contenant des opioïdes (par exemple, des médicaments contre la toux, des analgésiques opioïdes (cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). **Comorbidités :** **Troubles psychiatriques :** Des effets psychiatriques ont été rapportés dans les études cliniques (cf. Effets indésirables). En cas de survenue de symptômes psychiatriques non liés à l'initiation du traitement par Selincro, ou persistants, d'autres causes de ces symptômes devront alors être recherchées par le prescripteur et la poursuite du traitement par Selincro devra être réévaluée. Selincro n'a pas été étudié chez des patients atteints de troubles psychiatriques instables. Il convient d'être prudent lors de la prescription de Selincro chez des patients atteints d'une pathologie psychiatrique en cours, comme un trouble dépressif majeur. Le risque suicidaire qui est augmenté lors de l'abus d'alcool et de substances, associé ou non à une dépression, n'est pas réduit par la prise de nalméfène. **Troubles convulsifs :** Les données sont limitées chez les patients ayant des antécédents de crises convulsives, y compris les

convulsions liées au sevrage alcoolique. La prudence est recommandée lorsqu'un traitement visant à réduire la consommation d'alcool est initié chez ces patients. **Insuffisance rénale ou hépatique** : Selincro est majoritairement métabolisé par le foie et principalement excrété dans les urines. Il convient donc d'être prudent lors de la prescription de Selincro chez des patients souffrant d'une insuffisance hépatique légère ou modérée ou d'une insuffisance rénale légère ou modérée, par exemple par des contrôles plus fréquents. La prudence est recommandée si Selincro est prescrit à des patients présentant un taux d'ALAT ou d'ASAT élevé (> 3 fois la limite supérieure de la normale, LSN) car ces patients n'ont pas été inclus dans les études du programme de développement clinique. **Patients âgés (≥ 65 ans)** : Les données cliniques sur l'utilisation de Selincro chez des patients dépendants à l'alcool âgés de plus de 65 ans sont limitées. La prudence est recommandée lorsque Selincro est prescrit chez des patients âgés de plus de 65 ans (cf. posologie et mode d'administration et propriétés pharmacocinétiques). **Autres** : La prudence est recommandée lorsque Selincro est co-administré avec un inhibiteur puissant de l'UGT2B7 (cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). **Lactose** : Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions : Aucune étude d'interaction médicamenteuse *in vivo* n'a été réalisée. Sur la base d'études *in vitro*, aucune interaction cliniquement pertinente n'est attendue entre le nalméfène, ou ses métabolites, et des médicaments administrés en association, métabolisés par les enzymes CYP450 et UGT les plus courantes ou les transporteurs de membrane. L'association avec des médicaments puissants inhibiteurs de l'enzyme UGT2B7 (par exemple, diclofénac, fluconazole, acétate de médroxyprogestérone, acide mécléfénamique) peut significativement augmenter l'exposition au nalméfène. Des conséquences sont peu probables lors d'une utilisation occasionnelle. Mais si un traitement concomitant à long terme est initié avec un inhibiteur puissant de l'UGT2B7, une augmentation potentielle de l'exposition au nalméfène ne peut être exclue (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Inversement, l'administration concomitante d'un inducteur de l'UGT (par exemple, dexaméthasone, phénobarbital, rifampicine, oméprazole) peut potentiellement induire des concentrations plasmatiques infrathérapeutiques de nalméfène. Lorsque Selincro est associé à des agonistes opioïdes (par exemple, certains types de médicaments contre la toux et le rhume, certains médicaments anti diarrhéiques ainsi que les analgésiques opioïdes), ceux-ci peuvent ne pas être efficaces. Il n'existe pas d'interaction médicamenteuse pharmacocinétique cliniquement pertinente entre le nalméfène et l'alcool. Une légère diminution des fonctions cognitives et psychomotrices semble survenir après l'administration de nalméfène. Cependant, l'effet de l'association de nalméfène et d'alcool n'excède pas la somme des effets de chacune des substances prises séparément. Une prise simultanée d'alcool et de Selincro n'empêche pas les conséquences d'une intoxication aiguë à l'alcool.

Fécondité, grossesse et allaitement : **Grossesse** : Il n'y a pas ou peu de données concernant la prise de nalméfène chez la femme enceinte (moins de 300 grossesses). Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction. L'utilisation de Selincro n'est pas recommandée chez la femme enceinte. **Allaitement** : Les données pharmacodynamiques et toxicologiques provenant des études chez l'animal ont mis en évidence une excrétion du nalméfène et de ses métabolites dans le lait (cf. Données de sécurité préclinique). On ne sait pas si le nalméfène est excrété dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés et les nourrissons ne peut être exclu. Il est nécessaire de décider s'il convient d'arrêter l'allaitement, d'arrêter le traitement par Selincro ou de s'abstenir d'instaurer un traitement par Selincro, en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement par Selincro pour la mère. **Fécondité** : Dans les études de fécondité chez le rat, aucun effet du nalméfène n'a été observé sur les paramètres de fertilité, de reproduction, de gestation ni sur le sperme.

Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines : Des effets indésirables tels que perturbation de l'attention, sensation d'état anormal, nausées, sensations de vertiges, somnolence, insomnies et céphalées pourraient survenir suite à l'administration du nalméfène (cf. Effets indésirables). La majorité de ces effets étaient légers ou modérés, sont survenus à l'initiation du traitement et ont été de courte durée. Par conséquent, Selincro pourrait avoir une influence mineure à modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines et les patients doivent faire preuve de prudence, surtout à l'initiation du traitement par Selincro.

Effets indésirables : **Résumé du profil de sécurité** : Les fréquences des effets indésirables du Tableau 1 ont été calculées sur la base de trois études randomisées, en double aveugle, contrôlées versus placebo, chez des patients présentant une dépendance à l'alcool. Les effets indésirables les plus fréquents ont été les suivants : nausées, sensations vertigineuses, insomnies et céphalées. La majorité de ces effets étaient d'intensité légère ou modérée, sont survenus à l'initiation du traitement et ont été de courte durée. Des états confusionnels et, rarement des hallucinations ou dissociation ont été rapportés dans les études cliniques. La majorité de ces effets étaient d'intensité légère ou modérée, sont survenus à l'initiation du traitement et ont été de courte durée (de quelques heures à quelques jours). La plupart des effets indésirables ont disparu au cours de la poursuite du traitement et ne sont pas réapparus lors de la poursuite du traitement. Comme ces effets étaient généralement de courte durée, ils pouvaient mimer une psychose alcoolique, un syndrome de sevrage alcoolique ou un trouble psychiatrique comorbide. **Liste sous forme de tableau des effets indésirables** : La fréquence des effets indésirables est classée comme suit : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), ou fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1. Fréquences des effets indésirables

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Diminution de l'appétit
	Très fréquent	Insomnie
Affections psychiatriques	Fréquent	Troubles du sommeil
		État confusionnel
	Fréquence indéterminée	Impatiences
		Baisse de la libido (incluant perte de libido)
		Hallucination (incluant hallucinations auditives, tactiles, visuelles et somatiques)
Affections du système nerveux	Très fréquent	Dissociation
		Sensation de vertige
	Fréquent	Céphalée
		Somnolence
		Tremblements

		Perturbation de l'attention
		Paresthésie
		Hypoesthésie
Affections cardiaques	Fréquent	Tachycardie
		Palpitations
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Nausées
	Fréquent	Vomissements
		Sécheresse buccale
		Diarrhée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Hyperhidrose
	Fréquence indéterminée	Angioedème
		Urticaire
		Prurit
		Rash
		Érythème
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent	Contractures musculaires
	Fréquence indéterminée	Myalgie
Affections des organes de reproduction et du sein	Fréquence indéterminée	Priapisme
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Fatigue
		Asthénie
		Malaises
		Sensation d'état anormal
Investigations	Fréquent	Perte de poids

Déclaration des effets indésirables suspectés : La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

Surdosage : Dans une étude menée chez des patients diagnostiqués comme étant des joueurs pathologiques, des doses de nalméféne allant jusqu'à 90 mg par jour pendant 16 semaines ont été étudiées. Dans une étude chez des patients atteints de cystite interstitielle, 20 patients ont reçu 108 mg/jour de nalméféne pendant plus de 2 ans. Il a été rapporté qu'une prise unique de 450 mg de nalméféne n'a pas entraîné de modification de la pression artérielle, du rythme cardiaque, du rythme respiratoire ni de la température corporelle. Il n'a pas été observé de modification des effets indésirables dans ce contexte, cependant les données sont limitées. La prise en charge d'un surdosage repose sur une surveillance et un traitement symptomatique.

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES :

Propriétés pharmacodynamiques : Classe pharmacothérapeutique : autres médicaments du système nerveux, médicaments utilisés dans la dépendance à l'alcool ; code ATC : N07BB05. **Mécanisme d'action** : Le nalméféne est un modulateur du système opioïde avec un profil d'activité différente sur les récepteurs μ , δ et κ . Des études *in vitro* ont démontré que le nalméféne est un ligand sélectif des récepteurs opioïdes avec une activité antagoniste sur les récepteurs μ et δ et une activité agoniste partielle sur le récepteur κ . Des études *in vivo* ont démontré que le nalméféne réduit la consommation d'alcool, probablement en modulant les fonctions cortico-mésolimbiques. Des données provenant des études non cliniques, des études cliniques et de la littérature ne suggèrent aucune forme de dépendance ou de consommation abusive éventuelle avec Selincro. **Efficacité et sécurité clinique** : L'efficacité de Selincro sur la réduction de la consommation d'alcool chez des patients présentant une dépendance à l'alcool (DSM-IV) a été évaluée dans deux études d'efficacité. Les patients présentant des antécédents de *délirium tremens*, d'hallucinations, de convulsions, de comorbidités psychiatriques significatives ou d'anomalies significatives de la fonction hépatique, ainsi que ceux présentant des symptômes de sevrage significatifs à la visite de sélection ou à la visite de randomisation étaient exclus. A la visite de sélection, la majorité (80%) des patients inclus présentaient une consommation d'alcool à risque élevé ou très élevé (consommation d'alcool > 60g/jour pour les hommes et > 40 g/jour pour les femmes selon les niveaux de risque de consommation d'alcool de l'OMS) ; 65 % d'entre eux ont maintenu une consommation d'alcool à risque élevé ou très élevé entre la sélection et la randomisation. Les deux études étaient randomisées, en double aveugle, en groupes parallèles et contrôlées *versus* placebo. Après 6 mois de traitement, les patients ayant reçu Selincro ont été à nouveau randomisés pour recevoir le placebo ou Selincro pendant une période supplémentaire de 1 mois. L'efficacité de Selincro a été également évaluée dans une étude à 1 an, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles et contrôlée *versus* placebo. Au total, les études incluaient 1 941 patients, dont 1 144 traités par Selincro 18 mg selon un schéma posologique dépendant des besoins du patient. Lors de la visite initiale, l'état clinique, la situation sociale et le mode de consommation d'alcool des patients ont été évalués (sur la base des déclarations du patient). A la randomisation, qui avait lieu 1 à 2 semaines après, le niveau de risque de consommation d'alcool était réévalué et le traitement par Selincro était initié en même temps qu'un suivi psychosocial (BRENDA) axé sur l'observance au traitement et la réduction de la consommation d'alcool. Le traitement qui était prescrit en fonction des besoins du patient, a entraîné une prise de Selincro en moyenne un jour sur deux. L'efficacité de Selincro a été mesurée sur deux critères principaux d'évaluation : la modification, entre l'état initial et 6 mois, du nombre de jours de consommation excessive par mois (HDD : Heavy Drinking Days) et la modification, entre l'état initial et 6 mois, de la consommation totale d'alcool par jour (TAC : Total Alcohol Consumption). Un jour de consommation excessive (HDD) a été défini comme un jour au cours duquel la consommation d'alcool était \geq 60 g d'alcool pur chez l'homme et \geq 40 g chez la femme. Une réduction significative du nombre de HDD et de la TAC observée chez certains patients entre la sélection et la randomisation, a été due à des effets non pharmacologiques. Dans les études 1 (n=579) et 2 (n=655), respectivement 18 % et 33 % de la population totale a considérablement réduit sa consommation d'alcool entre la sélection et la randomisation. Parmi les patients présentant une consommation à risque élevé ou très élevé à l'état initial, 35% se sont améliorés grâce à l'intervention non pharmacologique entre la sélection et la randomisation. A la randomisation, ces patients consommaient une quantité d'alcool si faible, qu'il ne restait qu'une possibilité limitée d'amélioration supplémentaire (effet plancher). Ainsi, les patients qui maintenaient un niveau de consommation d'alcool à risque élevé ou très élevé à la randomisation ont été définis *a posteriori* comme la population cible. Dans cette population *post-hoc*, l'effet du traitement était plus important que dans la population totale. L'efficacité et la pertinence clinique

de Selincro ont été analysées chez des patients présentant une consommation d'alcool à risque élevé ou très élevé aux visites de sélection et de randomisation. A l'état initial, les patients présentaient en moyenne 23 HDD par mois (11 % des patients présentaient moins de 14 HDD par mois) et consommaient 106 g d'alcool/jour. La majorité des patients avaient un niveau de dépendance à l'alcool faible (55 % avaient un score entre 0 et 13) ou intermédiaire (36 % avaient un score entre 14 et 21) selon l'Echelle de Dépendance à l'Alcool. Analyse d'efficacité post-hoc chez les patients ayant maintenu une consommation d'alcool à risque élevé ou très élevé à la randomisation. Dans l'étude 1, la proportion de patients étant sortis de l'étude était supérieure dans le groupe Selincro par rapport au groupe placebo (respectivement 50 % versus 32 %). Le nombre de HDD était de 23 jours/mois à l'état initial dans le groupe Selincro (n=171) ainsi que dans le groupe placebo (n=167). Pour les patients ayant poursuivi l'étude et pour lesquels des données d'efficacité à 6 mois étaient disponibles, le nombre de HDD était de 9 jours/mois dans le groupe Selincro (n=85) et de 14 jours/mois dans le groupe placebo (n=114). La TAC était de 102 g/jour à l'état initial dans le groupe Selincro (n=171) et de 99 g/jour à l'état initial dans le groupe placebo (n=167). Pour les patients ayant poursuivi l'étude et pour lesquels des données d'efficacité à 6 mois étaient disponibles, la TAC était de 40 g/jour dans le groupe Selincro (n=85) et de 57 g/jour dans le groupe placebo (n=114). Dans l'étude 2, la proportion de patients sortis de l'étude était supérieure dans le groupe Selincro par rapport au groupe placebo (respectivement 30 % versus 28 %). Le nombre de HDD était de 23 jours/mois à l'état initial dans le groupe Selincro (n=148) et de 22 jours/mois à l'état initial dans le groupe placebo (n=155). Pour les patients ayant poursuivi l'étude et pour lesquels des données d'efficacité à 6 mois étaient disponibles, le nombre de HDD était de 10 jours/mois dans le groupe Selincro (n=103) et de 12 jours/mois dans le groupe placebo (n=111). La TAC était de 113 g/jour à l'état initial dans le groupe Selincro (n=148) et de 108 g/jour à l'état initial dans le groupe placebo (n=155). Pour les patients ayant poursuivi l'étude et pour lesquels des données d'efficacité à 6 mois étaient disponibles, la TAC était de 44 g/jour dans le groupe Selincro (n=103) et de 52 g/jour dans le groupe placebo (n=111). L'analyse des répondeurs des données poolées des 2 études est présentée dans le tableau 2.

Tableau 2 : Résultats de l'analyse poolée des répondeurs chez les patients présentant une consommation à risque élevé ou très élevé à l'état initial et à la randomisation

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

^a L'analyse a considéré les patients sortis de l'étude comme non répondeurs. ^b Réponse : réduction $\geq 70\%$ de la TAC à 6 mois par rapport à l'état initial (périodes de 28 jours). ^c Réponse : 0 à 4 HDD/mois à 6 mois (périodes de 28 jours).

Des données limitées sont disponibles jusqu'à un mois après l'arrêt du traitement. Étude à un an : Cette étude a inclus un total de 665 patients. Cinquante deux pourcent (52 %) de ces patients avaient une consommation d'alcool à risque élevé ou très élevé à l'état initial. Parmi eux, 52 % (représentant 27 % de la population totale) ont maintenu un niveau de risque élevé ou très élevé à la randomisation. Dans cette population cible *post-hoc*, un plus grand nombre de patients est sorti de l'étude dans le groupe recevant Selincro (45%) que dans le groupe recevant du placebo (31%). A l'état initial, le nombre de HDD était de 19 jours/mois dans le groupe Selincro (n=141) et de 19 jours/mois à l'état initial dans le groupe placebo (n=42). Pour les patients ayant poursuivi l'étude et pour lesquels des données d'efficacité à 1 an étaient disponibles, le nombre de HDD était de 5 jours/mois dans le groupe Selincro (n=78) et de 10 jours/mois dans le groupe placebo (n=29). La TAC était de 100 g/jour à l'état initial dans le groupe Selincro (n=141) et 101 g/jour à l'état initial dans le groupe placebo (n=42). Pour les patients ayant poursuivi l'étude et pour lesquels des données d'efficacité à 1 an étaient disponibles, la TAC était de 24 g/jour dans le groupe Selincro (n=78) et 47 g/jour dans le groupe placebo (n=29). Population pédiatrique : L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Selincro dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique pour le traitement de la dépendance à l'alcool (cf. posologie et mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Propriétés pharmacocinétiques : Absorption : Le nalméféne est rapidement absorbé après une administration orale unique de 18,06 mg, avec une concentration maximale (C_{max}) de 16,5 ng/mL après environ 1,5 heure et une aire sous la courbe (AUC) de 131 ng·h/mL. La biodisponibilité orale absolue du nalméféne est de 41 %. L'administration d'aliments à forte teneur en matières grasses augmente l'AUC de 30 % et la concentration maximale (C_{max}) de 50 %. Le temps nécessaire pour parvenir à la concentration maximale (t_{max}) est retardé de 30 min (le t_{max} est de 1,5 heure). On considère qu'il est peu probable que cette modification soit cliniquement pertinente. Distribution : Le taux de fixation moyen de nalméféne aux protéines plasmatiques est d'environ 30 %. Le volume estimé de la distribution (V_d) est d'environ 3200 L. Les taux de fixation obtenus par une étude TEP après l'administration d'une dose quotidienne unique et d'une dose répétée de 18,06 mg de nalméféne, se situent entre 94 % et 100 % dans les trois heures après l'administration de la dose, ce qui suggère que le nalméféne traverse facilement la barrière hémato-encéphalique. Biotransformation : Après une administration orale, le nalméféne est rapidement métabolisé en un métabolite principal : nalméféne-3-O-glucuronide. L'enzyme UGT2B7 est principalement responsable de cette métabolisation, les enzymes UGT1A3 et UGT1A8 étant des contributeurs mineurs. Une faible proportion du nalméféne est métabolisée en nalméféne-3-O-sulfate par sulfatation et en nornalméféne par le CYP3A4/5. Le nornalméféne est ensuite métabolisé en nornalméféne-3-O-glucuronide et en nornalméféne-3-O-sulfate. Les métabolites sont considérés comme ayant une activité pharmacologique non significative sur les récepteurs opioïdes chez l'homme, excepté le nalméféne-3-O-sulfate qui a une activité comparable à celle du nalméféne. Toutefois, le nalméféne-3-O-sulfate est présent à des concentrations inférieures à 10 % par rapport à celle du nalméféne; on considère donc qu'il est fortement improbable qu'il soit un contributeur majeur à l'effet pharmacologique du nalméféne. Élimination : Le métabolisme par glucuroconjugaison est le mécanisme principal de la clairance du nalméféne; l'élimination du nalméféne et de ses métabolites se faisant principalement par voie rénale. 54 % de la dose totale est excrétée dans les urines sous forme de nalméféne-3-O-glucuronide, alors que le nalméféne et ses autres métabolites sont présents dans les urines en quantités inférieures à 3 % chacun. La clairance orale du nalméféne (Cl) a été estimée à 169 L/h et la demi-vie terminale a été estimée à 12,5 heures. À partir des données de distribution, de métabolisme et d'excrétion, il apparaît que le nalméféne présente un coefficient d'extraction hépatique élevé. Linéarité/non-linéarité : Le nalméféne présente un profil pharmacocinétique linéaire indépendant de la dose à des posologies allant de 18,06 mg à 72 mg, avec une augmentation de la C_{max} de 4,4 fois et de l'AUC_{0-tau} de 4,3 fois (à l'état d'équilibre ou proche de l'équilibre). Le profil pharmacocinétique de nalméféne ne présente pas de différences importantes selon le sexe, l'âge, ou l'origine ethnique. Toutefois, la surface corporelle semble affecter la clairance du nalméféne à un faible degré (la clairance augmente avec l'augmentation de la surface corporelle), mais on considère qu'il est peu probable que cela soit cliniquement pertinent. Insuffisance rénale : Une administration orale unique de 18,06 mg de nalméféne à des patients atteints d'une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère, classée en utilisant le taux de filtration glomérulaire estimé, a entraîné une augmentation de l'exposition au nalméféne par rapport à celle des sujets sains. Pour les patients atteints d'une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère, l'AUC du nalméféne était 1,1 fois, 1,4 fois et 2,4 fois plus élevée, respectivement. De plus, la C_{max} et la demi-vie d'élimination du nalméféne, étaient jusqu'à 1,6 fois supérieures chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère. Aucune

modification cliniquement significative de la tmax n'a été observée dans aucun des groupes. Pour le principal métabolite inactif, le nalméfène-3-O-glucuronide, l'AUC et la Cmax étaient jusqu'à 5,1 fois et 1,8 fois plus élevées, respectivement, chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère (cf. Contre-indications et Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). **Insuffisance hépatique** : Chez les patients en insuffisance hépatique légère ou modérée recevant une dose unique de nalméfène 18,06 mg, il a été observé que l'AUC était supérieure par rapport à celle des sujets sains. Chez les patients en insuffisance hépatique légère, l'AUC a augmenté de 1,5 fois et la clairance orale a diminué d'environ 35 %. Chez les patients en insuffisance hépatique modérée, l'AUC a augmenté de 2,9 fois et la Cmax de 1,7 fois, alors que la clairance orale a diminué d'environ 60 %. Il n'a été observé aucune modification cliniquement pertinente de la tmax ou de la demi-vie d'élimination dans aucun des groupes. Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible après administration orale de nalméfène chez des patients insuffisants hépatiques sévères (cf. Contre-indications et Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). **Personnes âgées** : Aucune étude spécifique avec une posologie orale chez des patients de plus de 65 ans n'a été conduite. Une étude en administration IV n'a pas montré de modification pertinente de la pharmacocinétique chez les personnes âgées (cf. Posologie et mode d'administration et Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). **Données de sécurité préclinique** : Il a été démontré que le nalméfène entraîne une sensibilisation cutanée lors de l'essai de stimulation locale des ganglions lymphatiques chez la souris après une application topique. Les études chez l'animal ne montrent pas d'effets nocifs directs sur la fertilité, la gestation, le développement de l'embryon ou du fœtus, l'accouchement ou le développement postnatal. Dans une étude de toxicité du développement embryon-fœtal chez le lapin, des effets sur les fœtus en termes de réduction du poids fœtal et de retard de l'ossification, mais sans anomalie majeure, ont été observés. L'aire sous la courbe à la NOAEL (No Observed Adverse Effect Level : dose sans effet toxique observable) pour ces effets, était inférieure à celle observée chez l'Homme à la posologie clinique recommandée. Dans des études de toxicité pré et postnatale chez les rats, une augmentation des mort-nés et une diminution de la viabilité post-natale ont été observées. Ces effets étaient considérés comme des effets indirects liés à la toxicité chez la mère. Des études chez le rat ont démontré une excrétion du nalméfène ou de ses métabolites dans le lait. Les données non cliniques ne révèlent aucun risque particulier pour l'homme. Ces données proviennent des études conventionnelles de sécurité pharmacologique, de toxicité chronique, de géotoxicité ou de potentiel cancérigène.

DONNÉES PHARMACEUTIQUES :

Liste des excipients : **Novau du comprimé** : Cellulose microcristalline, Lactose anhydre, Crospovidone type A, Stéarate de magnésium
Pelliculage du comprimé : Hypromellose, Macrogol 400, Dioxyde de titane (E171)

Durée de conservation : 3 ans

Précautions particulières de conservation : Pas de précautions particulières de conservation.

Nature et contenu de l'emballage extérieur : Plaquettes en PVC/PVdC/aluminium conditionnées dans des boîtes en carton. Tailles des présentations : 7, 14, 28, 42, 49 et 98 comprimés pelliculés. Étui : plaquettes en PVC/PVdC/aluminium conditionnées en étui dans des boîtes en carton. Tailles des présentations : 7 et 14 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Précautions particulières d'élimination : Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ : H. Lundbeck A/S Othillevej 9 DK-2500 Valby Danemark.

NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ : EU/1/12/815/001 7 comprimés, EU/1/12/815/002 14 comprimés, EU/1/12/815/003 28 comprimés, EU/1/12/815/004 42 comprimés, EU/1/12/815/005 98 comprimés, EU/1/12/815/006 49 comprimés, EU/1/12/815/007 14 comprimés, étui, EU/1/12/815/008 28 comprimés, étui.

CLASSIFICATION EN MATIÈRE DE DELIVRANCE ET PRIX : Liste I. Prix : AMM EU/1/12/815/007, CIP 3400930008263 : Selincro 18 mg boîte de 14 cp, étui et AMM EU/1/12/815/002, CIP 3400927443480 Selincro 18 mg boîte de 14 cp : 44,99 €, C.T.J. : de 0,80 € à 3,21 €. Agréé aux collectivités et remb. Sec. Soc. 30%.

DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION : Date de première autorisation : 25 février 2013. Date du dernier renouvellement : 10 novembre 2017

DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE : Novembre 2018. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

V16.0 03/01/2020

Laboratoires Lundbeck SAS Tour W, 102, terrasse Boieldieu, 92800 Puteaux. Tél. : 01 79 41 29 00. Information médicale et pharmacovigilance, tél. : 01 79 41 29 79.

Le laboratoire Lundbeck s'est engagé dans une démarche d'amélioration continue de la qualité de son activité d'information promotionnelle et met à votre disposition l'adresse mail infopharma@lundbeck.com pour tout commentaire sur la qualité de son activité d'information promotionnelle, en particulier son appréciation sur sa qualité scientifique, son objectivité et sa conformité aux lois et règlements ainsi qu'à la charte.

Dans le cadre de la démarche qualité et du respect de la charte d'information par démarchage ou prospection visant à la promotion des médicaments et de son référentiel, Lundbeck SAS s'engage à respecter les règles déontologiques relatives à l'activité d'information promotionnelle. Les Personnes Réalisant de l'Information Promotionnelle ne peuvent procurer des avantages et remettre des échantillons aux professionnels de santé visités. Les Personnes Réalisant de l'Information Promotionnelle du laboratoire Lundbeck se tiennent à votre disposition pour vous présenter les règles de déontologie professionnelle du laboratoire et répondre à vos éventuelles questions.

Dans le cadre de la gestion (i) des activités d'information promotionnelle (règles d'organisation de l'information par démarchage ou prospection notamment), des activités d'information scientifique et médicale, de votre relation avec Lundbeck SAS (notamment la gestion

du CRM Customer Relationship Management) ; (ii) de votre collaboration scientifique ou participation à nos événements scientifiques (invitations aux événements, prise en charge de l'hospitalité, prise en charge logistique, prestation scientifique) ; (iii) de la qualité de la relation avec notre laboratoire (qualité des interactions, de l'information promotionnelle, réclamations non pharmaceutiques et pharmaceutiques), de la pharmacovigilance, des demandes d'information médicale, du respect de certaines obligations légales telles que le Dispositif anti-cadeaux et Transparence des liens d'intérêts ; (iv) des études de marché, des recall test, des actions de communication, Lundbeck SAS, en tant que responsable de traitement, collecte, traite, utilise et communique des données à caractère personnel vous concernant (par exemple des informations sur vos données d'identification, sur votre profession, sur vos intérêts professionnels). Ces données peuvent avoir été recueillies directement auprès de vous, auprès de sources publiques ou encore auprès de nos partenaires, fournisseurs (IQVIA prestataire de la base de données « Onekey »). Lesdits traitements sont réalisés conformément à la législation applicable et notamment, à la Loi « Informatique et Libertés » du 6 janvier 1978 et conformément au Règlement Général de Protection des Données de l'Union européenne (RGPD). Les traitements (i) précités reposent, sur le fondement juridique de la poursuite des intérêts légitimes de Lundbeck (l'information sur les produits, soutien de l'information professionnelle). Les traitements (ii) précités reposent sur le fondement de l'exécution d'une convention ou d'un contrat (convention d'hospitalité ou contrat de collaboration scientifique). Les traitements (iii) précités reposent sur le fondement juridique du respect d'une obligation légale (Charte de l'information par démarchage ou prospection visant à la promotion des médicaments et son référentiel en vigueur, obligation de gestion des réclamations pharmaceutiques R.5124 du CSP, obligation de pharmacovigilance R.5121-150 du CSP, information médicale Article 98 de la Directive 2001/83/CE, dispositif anti-cadeaux L.4113-6 CSP et Transparence des liens d'intérêts L.1453-1 du CSP). Les traitements (iv) précités reposent sur le fondement juridique du consentement. Pour des raisons administratives internes ou pour répondre à nos obligations légales, nous pourrions être amenés à transmettre vos données aux sociétés du groupe Lundbeck, à des autorités nationales, à nos partenaires commerciaux et/ou à nos sous-traitants situés au sein de l'Union Européenne (prestataires d'études de marché, agences événementielles, société de transport), qui traitent vos données en notre nom et sur nos instructions. Nous transmettons vos données personnelles aux sociétés du groupe Lundbeck situés en dehors de l'Union Européenne pour permettre la gestion du service informatique et pour l'organisation interne administrative. Le transfert repose sur le fondement juridique des clauses contractuelles types approuvées par la Commission européenne. Ces clauses contractuelles types sont disponibles en plusieurs langues sur le site <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?qid=1401799946706&uri=C.ELEX.32010D0087>

Nous conservons vos données à caractère personnel aussi longtemps que nécessaire pour atteindre les objectifs ci-dessus, le temps que vous exercerez en tant que professionnel de santé ou pour la durée prévue par les dispositions légales et réglementaires applicables.

Sous réserve de certaines exceptions et restrictions prévues par la législation applicable, vous bénéficiez d'un droit d'accès, de rectification et de limitation du traitement de vos données à caractère personnel. Vous bénéficiez aussi du droit de définir des directives relatives au sort de vos données après votre décès. Dans le cadre du dispositif de Transparence des liens d'intérêts, les droits s'exercent directement sur le site www.transparence.sante.gouv.fr.

Vous avez le droit de vous opposer aux traitements (i) précités ainsi qu'à ceux ayant pour finalité la prospection. Vous bénéficiez aussi du droit à l'effacement de vos données. L'opposition aux traitements peut empêcher toute relation entre vous et Lundbeck. Les données collectées dans le cadre des traitements (ii) précités sont nécessaires pour la réalisation de la convention ou du contrat. Le défaut de fourniture des données pourrait empêcher la réalisation de ladite convention ou dudit contrat. Vous bénéficiez, dans le cadre de ces traitements (ii) d'un droit à l'effacement et à la portabilité de vos données. Les traitements (iii) précités relevant d'une obligation légale, ne peuvent faire l'objet d'une demande d'effacement ou d'opposition. Le consentement exprimé pour les traitements (iv) précités peut être retiré à tout moment, sans préjudice de la licéité desdits traitements. Vous bénéficiez, dans le cadre de ces traitements, d'un droit à l'effacement et à la portabilité de vos données. Pour exercer vos droits ou pour toute question, vous pouvez contacter Lundbeck SAS, Responsable des traitements des données à caractère personnel, Tour W, 102 terrasse Boieldieu, 92085 Paris la Défense, dataprivacy@lundbeck.com ou le délégué à la protection des données de Lundbeck SAS : dataprivacy@lundbeck.com. Vous avez également le droit d'introduire une réclamation auprès de l'autorité de contrôle compétente, telle que la CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés).

Ce guide a été élaboré dans le cadre du plan de gestion des risques national pour Selincro®. Vous pouvez le télécharger à l'adresse suivante : www.lundbeck.com/fr/medicaments/selincro

