

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Selincro 18 mg comprimés pelliculés

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 18,06 mg de nalméfène (sous forme de chlorhydrate dihydrate).

Excipient à effet notoire

Chaque comprimé pelliculé contient 60,68 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. 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

## 4. DONNÉES CLINIQUES

### 4.1 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 [voir rubrique 5.1.], 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 (voir rubrique 4.2).

## 4.2 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 (voir rubrique 5.1) 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 (voir rubrique 5.2).

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, voir rubrique 5.1.). 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 (voir rubriques 4.4 et 5.2).

#### **Insuffisance rénale**

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (voir rubriques 4.4 et 5.2).

#### **Insuffisance hépatique**

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (voir rubriques 4.4 et 5.2).

### *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 (voir rubrique 5.1).

### **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 (voir rubrique 5.3).

## 4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

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)) (voir rubrique 4.4).

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 m<sup>2</sup>).

Patient ayant un antécédent récent de syndrome de sevrage aigu à l'alcool (incluant hallucinations, convulsions et *delirium tremens*).

#### 4.4 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 (voir rubrique 4.5)).

##### Comorbidités

###### *Troubles psychiatriques*

Des effets psychiatriques ont été rapportés dans les études cliniques (voir rubrique 4.8). 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 (voir rubriques 4.2 et 5.2).

###### Autres

La prudence est recommandée lorsque Selincro est co-administré avec un inhibiteur puissant de l'UGT2B7 (voir rubrique 4.5).

###### Lactose

Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

## 4.5 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 méclofénamique) 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 (voir rubrique 4.4). 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.

## 4.6 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 (voir rubrique 5.3). 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.

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

Des effets indésirables tels que perturbation de l'attention, troubles visuels, sensation d'état anormal, nausées, sensations de vertiges, somnolence, insomnies et céphalées pourraient survenir suite à l'administration du nalméfène (voir rubrique 4.8). 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.

## 4.8 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
Affections psychiatriques	Très fréquent	Insomnie
	Fréquent	Troubles du sommeil État confusionnel Impatiences Baisse de la libido (incluant perte de libido)
	Peu fréquent	Hallucination (incluant hallucinations auditives, tactiles, visuelles et somatiques) Dissociation
Affections du système nerveux	Très fréquent	Sensation de vertige Céphalée
	Fréquent	Somnolence Tremblements Perturbation de l'attention Paresthésie Hypoesthésie
Affections oculaires	Fréquence indéterminée	Troubles visuels (généralement transitoires)
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	Angioœdème 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

**Belgique**

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé  
Division Vigilance

Avenue Galilée 5/03 1210 BRUXELLES	Boîte Postale 97 1000 BRUXELLES Madou
---------------------------------------	---

Site internet: [www.notifierunefetindesirable.be](http://www.notifierunefetindesirable.be)  
e-mail: [adr@afmps.be](mailto:adr@afmps.be)

#### Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy  
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)  
CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois  
Rue du Morvan  
54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX  
Tél : (+33) 3 83 65 60 85 / 87  
E-mail : [crpv@chru-nancy.fr](mailto:crpv@chru-nancy.fr)

ou

Direction de la Santé Division de la Pharmacie et des Médicaments  
20, rue de Bitbourg  
L-1273 Luxembourg-Hamm  
Tél. : (+352) 2478 5592  
E-mail: [pharmacovigilance@ms.etat.lu](mailto:pharmacovigilance@ms.etat.lu)

Link pour le formulaire: <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

## 4.9 Surdosage

Dans une étude menée chez des patients diagnostiqués comme étant des joueurs pathologiques, des doses de nalméfène 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 nalméfène pendant plus de 2 ans. Il a été rapporté qu'une prise unique de 450 mg de nalméfène 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.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : autres médicaments du système nerveux, médicaments utilisés dans la dépendance à l'alcool ; code ATC : N07BB05

#### Mécanisme d'action

Le nalméfène est un modulateur du système opioïde avec un profil d'activité différente sur les récepteurs  $\mu$ ,  $\delta$  et  $\kappa$  :

- Des études *in vitro* ont démontré que le nalméfène est un ligand sélectif des récepteurs opioïdes avec une activité antagoniste sur les récepteurs  $\mu$  et  $\delta$  et une activité agoniste partielle sur le récepteur  $\kappa$ .
- Des études *in vivo* ont démontré que le nalméfène 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 delirium 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 <sup>a</sup>	Placebo	Nalméfène	Odds Ratio (IC 95%)	p
TAC R70 <sup>b</sup>	19,9%	25,4%	1,44 (0,97 ; 2,13)	0,067
0-4 HDD <sup>c</sup>	16,8%	22,3%	1,54 (1,02 ; 2,35)	0,040

<sup>a</sup> L'analyse a considéré les patients sortis de l'étude comme non répondeurs

<sup>b</sup> Réponse : réduction  $\geq 70\%$  de la TAC à 6 mois par rapport à l'état initial (périodes de 28 jours)

<sup>c</sup> 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 (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

Le nalméfène 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 nalméfène 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 nalméfène 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 nalméfène, se situent entre 94 % et 100 % dans les trois heures après l'administration de la dose, ce qui suggère que le nalméfène traverse facilement la barrière hémato-encéphalique.

### Biotransformation

Après une administration orale, le nalméfène est rapidement métabolisé en un métabolite principal: nalméfène-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 nalméfène est métabolisée en nalméfène-3-O-sulfate par sulfatation et en nalméfène par le CYP3A4/5. Le nalméfène est ensuite métabolisé en nalméfène-3-O-glucuronide et en nalméfène-3-O-sulfate. Les métabolites sont considérés comme ayant une activité pharmacologique non significative sur les récepteurs opioïdes chez l'homme, excepté le nalméfène-3-O-sulfate qui a une activité comparable à celle du nalméfène.

Toutefois, le nalméfène-3-O-sulfate est présent à des concentrations inférieures à 10 % par rapport à celle du nalméfène; on considère donc qu'il est fortement improbable qu'il soit un contributeur majeur à l'effet pharmacologique du nalméfène.

### Élimination

Le métabolisme par glucuroconjugaison est le mécanisme principal de la clairance du nalméfène; l'élimination du nalméfène et de ses métabolites se faisant principalement par voie rénale. 54 % de la dose totale est excrétée dans les urines sous forme de nalméfène-3-O-glucuronide, alors que le nalméfène et ses autres métabolites sont présents dans les urines en quantités inférieures à 3 % chacun. La clairance orale du nalméfène (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 nalméfène présente un coefficient d'extraction hépatique élevé..

### Linéarité/non-linéarité

Le nalméfène 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<sub>0-tau</sub> de 4,3 fois (à l'état d'équilibre ou proche de l'équilibre).

Le profil pharmacocinétique de nalméfène ne présente pas de différences importantes selon le sexe, l'âge, ou l'origine ethnique.

Toutefois, la surface corporelle semble affecter la clairance du nalméfène 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 nalméfène 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 nalméfène par rapport à celle des sujets sains. Pour les patients atteints d'une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère, l'AUC du nalméfène 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 nalméfène, étaient jusqu'à 1,6 fois supérieures chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère. Aucune modification cliniquement significative de la  $t_{max}$  n'a été observée dans aucun des groupes. Pour le principal métabolite inactif, le nalméfène-3-O-glucuronide, l'AUC et la  $C_{max}$  étaient jusqu'à 5,1 fois et 1,8 fois plus élevées, respectivement, chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère (voir rubriques 4.3 et 4.4).

### 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  $C_{max}$  de 1,7 fois, alors que la clairance orale a diminué d'environ 60 %. Il n'a été observé aucune modification cliniquement pertinente du  $t_{max}$  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 (voir rubriques 4.3 et 4.4).

### 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 (voir rubriques 4.2 et 4.4).

### 5.3 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 embryo-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 génotoxicité ou de potentiel cancérigène.

## 6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé :  
Cellulose microcristalline  
Lactose anhydre  
Crospovidone, type A  
Stéarate de magnésium

Pelliculage du comprimé :  
Hypromellose  
Macrogol 400  
Dioxyde de titane (E171)

### 6.2 Incompatibilités

Sans objet

### 6.3 Durée de conservation

3 ans

### 6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

## 6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées en PVC/PVdC/aluminium conditionnées dans des boîtes en carton.  
Tailles des présentations : 7, 14, 28, 42, 49 et 98 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## 6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## 7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

## 8. 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

## 9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 25 février 2013  
Date du dernier renouvellement : 10 novembre 2017

## 10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

05 / 2022

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments  
<http://www.ema.europa.eu/>.