

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **CAMPRAL**<sup>®</sup>

Acamprosate  
(Acétylhomotaurine de calcium)

Comprimés à libération prolongée de 333 mg

Sevrage alcoolique

Mylan Pharmaceuticals ULC  
85, chemin Advance,  
Etobicoke, ON  
Canada M8Z 2S6

Date de préparation :  
Le 8 septembre 2011

N° de contrôle : 146029

## Table des matières

<b>PARTIE I : INFORMATION DESTINÉE AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ .....</b>	<b>3</b>
RÉSUMÉ DES INFORMATIONS SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
RÉACTIONS INDÉSIRABLES.....	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	9
DOSAGE ET ADMINISTRATION.....	10
OVERDOSAGE .....	11
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	11
CONSERVATION ET STABILITÉ .....	14
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET EMBALLAGE .....	14
<b>PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE .....</b>	<b>15</b>
INFORMATION PHARMACEUTIQUE .....	15
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	16
TOXICOLOGIE .....	18
RÉFÉRENCES .....	21
<b>PARTIE III : INFORMATION DESTINÉE AU CONSOMMATEUR.....</b>	<b>22</b>

Pr **CAMPRAL**<sup>®</sup>

Acamprosate  
(Acétylhomotaurine de calcium)

## **PARTIE I : INFORMATION DESTINÉE AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ**

### **RÉSUMÉ DES INFORMATIONS SUR LE PRODUIT**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme posologique / Concentrations</b>	<b>Ingrédients non-médicinaux cliniquement pertinents</b>
Orale	Comprimé / 333 mg	Aucun des ingrédients non-médicinaux n'est reconnu comme étant cliniquement pertinent.  <i>Pour la liste complète, voir la section concernant les formes posologiques, la composition et l'emballage.</i>

### **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**

#### **Adultes**

CAMPRAL<sup>®</sup> (acamprosate) est indiquée pour le maintien de l'abstinence chez les patients souffrant de dépendance alcoolique, qui sont abstinents au moment d'initier le traitement. Le traitement avec CAMPRAL<sup>®</sup> devrait faire partie d'un programme complet de gestion incluant la consultation thérapeutique.

L'efficacité de CAMPRAL<sup>®</sup> à favoriser l'abstinence n'a pas été démontrée chez des sujets qui n'ont pas été soumis à une désintoxication ou qui n'ont pas réussi à atteindre la sobriété avant de commencer un traitement avec CAMPRAL<sup>®</sup>. L'efficacité de CAMPRAL<sup>®</sup> à promouvoir l'abstinence d'alcool chez les polytoxicomanes n'a pas été adéquatement évaluée.

#### **Gériatrie (> 65 ans et plus) :**

Quarante et un des 4 234 patients des études cliniques, double aveugles, contrôlées par placebo, menées sur CAMPRAL<sup>®</sup> étaient âgés de 65 ans et plus. Le nombre de patients provenant de ce groupe d'âge n'était pas suffisamment important pour qu'on puisse déterminer des différences quelconques en matière d'innocuité ou d'efficacité chez les patients gériatriques par rapport aux patients plus jeunes. Cependant, puisque la fonction rénale diminue chez les patients plus âgés et que l'acamprosate demeure inchangée lorsque qu'elle est excrétée dans l'urine, les

concentrations sériques d'acamprosate sont vraisemblablement plus élevées chez les personnes âgées que chez les jeunes adultes. (Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Gériatrie.**)

#### **Pédiatrie (< 18 ans) :**

L'innocuité et l'efficacité de CAMPRAL<sup>®</sup> n'ont pas été établies chez la population pédiatrique.

### **CONTRE-INDICATIONS**

- Les patients hypersensibles à ce médicament ou à tout ingrédient de sa formulation ou composante de son emballage. Pour la liste complète, voir la section concernant les **Formes posologiques, la composition et l'emballage** de la monographie de produit.
- Les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de créatinine  $\leq 30$  mL/min).
- Les femmes qui allaitent.

### **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

#### **Générales :**

Le traitement avec CAMPRAL<sup>®</sup> ne devrait être initié que suite à une thérapie de désintoxication ou de sevrage, une fois que le patient a cessé de consommer de l'alcool.

CAMPRAL<sup>®</sup> ne constitue pas un traitement pour la période de sevrage.

CAMPRAL<sup>®</sup> ne prévient les effets nocifs de l'abus prolongé d'alcool.

#### **Rénales :**

On ne recommande aucun ajustement posologique chez les patients atteints de légère insuffisance rénale (clairance de créatinine de 80-50 mL/min). Par contre, le traitement avec CAMPRAL<sup>®</sup> chez les patients souffrant d'insuffisance rénale modérée (clairance de créatinine de 30-50 mL/min) requiert une réduction de la dose (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Les patients dont l'insuffisance rénale est sévère (clairance de créatinine de  $\leq 30$  mL/min) ne devraient pas prendre CAMPRAL<sup>®</sup>, (voir CONTRE-INDICATIONS).

#### **Carcinogénèse et mutagénèse :**

Voir **PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE, Toxicologie, Cancérogénicité et mutagénicité.**

#### **Dépendance/Tolérance :**

CAMPRAL<sup>®</sup> n'a produit aucun symptôme apparent de sevrage chez les patients lors d'essais cliniques à doses thérapeutiques. Les données recueillies rétrospectivement, suite à la mise en marché n'ont démontré aucun cas d'abus ou de dépendance au médicament.

#### **Conduire un véhicule ou opérer des équipements :**

Malgré le fait que CAMPRAL n'a pas semblé avoir d'effet sur la coordination psychomoteur lors d'études contrôlées, tout médicament psychotrope peut altérer le jugement, la pensée ou les

aptitudes psychomotrices. Les patients devraient faire preuve de précaution lors de la manutention de véhicules ou d'équipements dangereux, y compris les automobiles, jusqu'à ce qu'ils soient raisonnablement certains que la thérapie avec CAMPRAL® n'affecte pas leur capacité à s'engager dans de telles activités.

### **Psychiatrie :**

**Suicidologie :** Lors d'essais contrôlés avec acamprosate, des réactions indésirables de nature suicidaire (idéation suicidaire, tentatives de suicide, suicides réussis) étaient peu fréquentes dans l'ensemble, mais étaient plus répandues chez les patients traités avec acamprosate que chez les patients sous placebo (1,4 % vs 0,5 % dans les études sur 6 mois ou moins; 2,4 % vs 0,8 % lors d'études sur un an). Les suicides réussis représentaient 3 des 2 272 (0,13 %) patients dans le groupe d'acamprosate, sur tous les essais regroupés, et 2 des 1 962 patients (0,10 %) dans le groupe sous placebo. Des réactions indésirables identifiées comme « dépression » ont été signalées dans une proportion semblable chez les patients traités par acamprosate ou sous placebo. Puisque l'interrelation entre la dépendance d'alcool, la dépression et la suicidologie est bien reconnue et très complexe, une surveillance clinique rigoureuse est recommandée chez les patients alcooliques, y compris ceux traités avec acamprosate.

### **Populations particulières**

#### **Femmes enceintes and femmes en âge de procréer :**

L'innocuité de ce produit pour utilisation chez les femmes pendant la grossesse n'a pas été établie. Acamprosate peut être administré pendant la grossesse seulement après avoir évalué les bienfaits/risques avec soin et lorsque la patiente ne peut s'abstenir de consommer de l'alcool sans être traitée avec acamprosate et que, conséquemment, il existe un risque de fœtotoxicité ou de tératogénèse dus à l'alcool.

L'acamprosate s'est avéré tératogène chez des rats auxquels on a administré des doses approximativement équivalentes à la posologie humaine (sur une base de mg / m<sup>2</sup>) et chez des lapins Fauves de bourgogne ayant reçu des doses représentant environ 3 fois la dose humaine (sur une base de mg / m<sup>2</sup>). Aucun effet sur leur développement n'a été observé chez des lapins blancs de la Nouvelle Zélande à des doses allant jusqu'à 8 fois la dose humaine (sur une base de mg/m<sup>2</sup>).

On doit considérer les découvertes chez les animaux relativement aux effets indésirables reconnus de l'alcool éthylique, qui incluent les caractéristique du syndrome d'alcoolisme fœtal (dysmorphisme crânio-facial, retards de croissance intra-utérine et postnatale, retard du développement psychomoteur et intellectuel, ainsi que des troubles neurologiques et comportementaux moins sévères chez les humains).

#### **Femmes qui allaitent :**

Lors d'études menées sur les animaux, l'acamprosate était excrété dans le lait des rattes allaitantes ayant reçu des doses orales d'acamprosate. Puisque l'excrétion d'acamprosate dans le lait humain demeure inconnue, il est contre-indiqué d'administrer CAMPRAL® aux mères qui allaitent (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

**Pédiatrie (jusqu'à 18 ans) :**

L'innocuité et l'efficacité de CAMPRAL<sup>®</sup> n'ont pas été établies chez la population pédiatrique, par conséquent, l'acamprosate n'est pas recommandé pour utilisation chez les patients de moins de 18 ans.

**Gériatrie (> 65 ans) :**

L'innocuité et l'efficacité de l'acamprosate n'ont pas été établies chez les patients de plus de 65 ans. CAMPRAL<sup>®</sup> demeure inchangé lorsqu'excrété dans l'urine, et les personnes âgées sont plus susceptibles à une diminution de la fonction rénale. Conséquemment, on doit faire preuve de prudence en matière de posologie. (Voir **POSOLOGIE** et **ADMINISTRATION**)

**Hépatique :**

Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (Child-Pugh A et B). Aucune étude pharmacocinétique n'a été menée chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C), cependant, les médecins devraient être prudents et tenir compte des risques et bienfaits potentiels de l'utilisation de l'acamprosate, lorsque le patient est incapable de s'abstenir de consommer de l'alcool sans être traité avec acamprosate.

**RÉACTIONS INDÉSIRABLES****Vue d'ensemble des réactions indésirables au médicament :**

Les événements indésirables associés à CAMPRAL<sup>®</sup> ont tendance à être de nature légère et passagère. Ils sont principalement d'ordre gastro-intestinal ou dermatologique.

Les réactions gastro-intestinales sont la diarrhée et, moins fréquemment, les vomissements et douleurs abdominales. La réaction dermatologique prédominante est le prurit. On a signalé, à l'occasion, un rash maculopapulaire et de rares cas d'éruption bulleuse.

**Réactions indésirables au médicament en essai clinique****Événements indésirables menant à la discontinuation :**

Pour les études où les événements indésirables ont été rapportés soit par feuille de travail ou spontanément, parmi les 1 749 patients alcooliques ayant reçu CAMPRAL<sup>®</sup> 1998/2000 mg/jour dans les essais contrôlés par placebo, 8 % ont discontinué le traitement suite à un événement indésirable, par rapport à 6 % des 1 962 patients ayant reçu le placebo. Parmi les patients recevant CAMPRAL<sup>®</sup> 1998/2000 mg/jour lors d'études recueillant les événements indésirables spontanés, seule la diarrhée était associée à la discontinuation de plus de 1 % des patients. La diarrhée s'est manifestée davantage parmi les patients prenant CAMPRAL<sup>®</sup> (2 %) versus les patients sous placebo (< 1 %).

**Événements indésirables communs rapportés lors d'essais contrôlés :**

Les événements indésirables communs, mais pas sérieux, ont été recueillis spontanément dans certaines études contrôlées et par liste de contrôle dans d'autres. Dans l'ensemble, le profil des événements indésirables étaient similaires dans les deux cas. Le Tableau 1 démontre les

événements qui se sont manifestés chez 3 % ou plus des patients dans un ou l'autre des groupes traités avec CAMPRAL<sup>®</sup> et de façon plus répandue que dans le groupe sous placebo lors d'essais cliniques contrôlés avec signalement spontané d'événements indésirables. Les fréquences d'événements indésirables rapportées représentent la proportion d'individus qui ont éprouvé, au moins une fois, un des événements indésirables des suites du traitement, du type énuméré, sans égard à la relation à effet des événements par rapport au médicament.

Tableau 1. Les événements survenant à une fréquence d'au moins 3 % et de façon plus répandue que dans le groupe sous placebo dans tous les groupes traités avec CAMPRAL<sup>®</sup> lors d'essais cliniques contrôlés avec événements indésirables spontanément rapportés

Body System/Preferred Term	Number of Patients (%) with Events			
	CAMPRAL <sup>®</sup> 1332 mg/day	CAMPRAL <sup>®</sup> 1998 mg/day <sup>1</sup>	CAMPRAL <sup>®</sup> Pooled <sup>2</sup>	Placebo
Number of patients in Treatment Group	397	1539	2019	1706
Number (%) of patients with an AE	248 (62%)	910 (59%)	1231 (61%)	955 (56%)
<b>Body as a Whole</b>	<b>121 (30%)</b>	<b>513 (33%)</b>	<b>685 (34%)</b>	<b>517 (30%)</b>
Accidental injury*	17 ( 4%)	44 ( 3%)	70 ( 3%)	52 ( 3%)
Asthenia	29 ( 7%)	79 ( 5%)	114 ( 6%)	93 ( 5%)
Pain	6 ( 2%)	56 ( 4%)	65 ( 3%)	55 ( 3%)
<b>Digestive System</b>	<b>85 (21%)</b>	<b>440 (29%)</b>	<b>574 (28%)</b>	<b>344 (20%)</b>
Anorexia	20 ( 5%)	35 ( 2%)	57 ( 3%)	44 ( 3%)
Diarrhea	39 (10%)	257 (17%)	329 (16%)	166 (10%)
Flatulence	4 ( 1%)	55 ( 4%)	63 ( 3%)	28 ( 2%)
Nausea	11 ( 3%)	69 ( 4%)	87 ( 4%)	58 ( 3%)
<b>Nervous System</b>	<b>150 (38%)</b>	<b>417 (27%)</b>	<b>598 (30%)</b>	<b>500 (29%)</b>
Anxiety**	32 ( 8%)	80 ( 5%)	118 ( 6%)	98 ( 6%)
Depression	33 ( 8%)	63 ( 4%)	102 ( 5%)	87 ( 5%)
Dizziness	15 ( 4%)	49 ( 3%)	67 ( 3%)	44 ( 3%)
Dry mouth	13 ( 3%)	23 ( 1%)	36 ( 2%)	28 ( 2%)
Insomnia	34 ( 9%)	94 ( 6%)	137 ( 7%)	121 ( 7%)
Paresthesia	11 ( 3%)	29 ( 2%)	40 ( 2%)	34 ( 2%)
<b>Skin and Appendages</b>	<b>26 ( 7%)</b>	<b>150 (10%)</b>	<b>187 ( 9%)</b>	<b>169 (10%)</b>
Pruritus	12 ( 3%)	68 ( 4%)	82 ( 4%)	58 ( 3%)
Sweating	11 ( 3%)	27 ( 2%)	40 ( 2%)	39 ( 2%)

\*inclut les événements identifiés comme « fracture » par le sponsor; \*\* inclut les événements identifiés comme « nervosité » par le sponsor

<sup>1</sup> inclut 258 patients traités avec l'acamprosate 2000 mg/jour, avec diverses posologies et divers régimes posologiques.

<sup>2</sup> inclut tous les patients dans les deux premières colonnes, ainsi que 83 patients traités avec l'acamprosate 3000 mg/jour, avec diverses posologies et divers régimes posologiques.

### **Autres événements observés lors d'essais de pré-commercialisation de CAMPRAL<sup>®</sup> :**

La suivante est une énumération de termes reflétant les événements indésirables des suites du traitement signalés par des patients traités avec CAMPRAL<sup>®</sup> dans 20 essais cliniques (4 461 patients traités avec CAMPRAL<sup>®</sup>, dont 3 526 ont reçu la dose maximale recommandée de 1998 mg/jour pour une thérapie pouvant s'échelonner sur jusqu'à un an). Cette liste n'inclut pas les événements déjà énumérés ci-haut; les événements qui n'étaient pas considérés être des suites du médicament; les événements qui étaient si généraux qu'ils ne comportaient aucune information spécifique; et les événements rapportés seulement qu'une fois et non susceptible de sévèrement mettre la vie en danger.

Les événements sont davantage catégorisés par systèmes et appareils de l'organisme et listés en ordre de fréquence décroissante selon les définitions suivantes : les événements indésirables

fréquents sont ceux qui se manifestent chez au moins 1/100 patients (seulement ceux qui ne figurent pas déjà dans le résumé d'événements indésirables des d'essais contrôlés sont inscrits dans cette liste); les événements indésirables peu fréquents sont ceux qui surviennent chez 1/100 à 1/1000 patients; les événements rares sont ceux qui sont ressentis par moins de 1/1000 patients.

**Corps dans son ensemble** – *Fréquents* : mal de tête, douleur abdominale, douleur dorsale, infection, syndrome de la grippe, douleur thoracique, frissons, tentative de suicide; *Peu fréquents* : fièvre, surdose intentionnel, malaise, réaction allergique, abcès, algie cervicale, hernie, blessure intentionnelle; *Rares* : ascite, œdème faciale, réaction de photosensibilité, hypertrophie de l'abdomen, mort subite.

**Système cardiovasculaire** – *Fréquents* : palpitation, syncope; *Peu fréquents* : hypotension, tachycardie, hémorragie, angine de poitrine, migraine, varice, infarctus du myocarde, phlébite, hypotension posturale; *Rares* : insuffisance cardiaque, occlusion de l'artère mésentérique, cardiomyopathie, thrombophlébites de veines profondes, état de choc.

**Appareil digestif** – *Fréquents* : vomissement, dyspepsie, constipation, appétit accru; *Peu fréquents* : épreuves de fonction hépatique anormales, gastroentérite, gastrite, dysphagie, éructation, hémorragie gastro-intestinale, pancréatite, hémorragie rectale, cirrhose du foie, œsophagite, hématomèse, nausée et vomissement, hépatite; *Rares* : méléna, ulcère d'estomac, cholécystite, colite, ulcère duodéal, ulcération de la bouche, carcinome du foie.

**Système endocrinien** – *Rares* : goitre, hypothyroïdisme.

**Hématologie et appareil lymphatique** – *Peu fréquents* : anémie, ecchymoses, éosinophilie, lymphocytose, thrombocytopénie; *Rares* : leucopénie, lymphadénopathie, monocytose.

**Troubles métaboliques et nutritionnels** – *Fréquents* – œdème périphérique, gain pondéral; *Peu fréquents* : perte pondérale, hyperglycémie, élévation SGOT, élévation SGPT, goutte, soif, hyperuricémie, diabète sucré, avitaminose, bilirubinémie; *Rares* : élévation de phosphatase alcaline, élévation de la créatinine, hyponatrémie, élévation lactate-déshydrogénase.

**Système musculo-squelettique** – *Fréquents* – myalgie, arthralgie; *Peu fréquents* : crampes dans les jambes; *Rares* : arthrite rhumatoïde, myopathie.

**Système nerveux** – *Fréquents* – somnolence, perte de libido, amnésie, pensée anormale, tremblements, vasodilatation, hypertension; *Peu fréquents* : convulsion, confusion, libido accrue, vertiges, syndrome du sevrage, apathie, idéation suicidaire, névralgie, hostilité, agitation, névrose, rêves anormaux, hallucinations, hypoesthésie; *Rares* : état de manque (d'alcool), psychose, hypercinésie, secousses musculaires, dépersonnalisation, salivation accrue, réaction paranoïaque, torticolis, encéphalopathie, réaction maniaque.

**Appareil respiratoire** – *Fréquents* : rhinite, toux accrue, dyspnée, pharyngite, bronchite; *Peu fréquents* : asthme, épistaxis, pneumonie; *Rares* : laryngisme, embolie pulmonaire.

**La peau et les annexes** – *Fréquents* : rash; *Peu fréquents* : acné, eczéma, alopecie, rash maculopapulaire, peau sèche, urticaire, dermatite exfoliatrice, éruption vésiculobulleuse; *Rares* : psoriasis.

**Sens particuliers** – *Fréquents* : vision anormale, perversion du goût; *Peu fréquents* : acouphènes, amblyopie, surdité; *Rares* : ophtalmie, diplopie, photophobie.

**Système génito-urinaire** – *Fréquents* : impotence; *Peu fréquents* – métrorrhagie, fréquence urinaire, infection des voies urinaires, fonction sexuelle anormale, incontinence urinaire, vaginite; *Rares* : calculs rénaux, éjaculation anormale, hématurie, ménorragie, polyurie nocturne, polyurie, miction impérieuse.

### **Résultats anormaux d'analyses hématologiques et cliniques**

Dans l'ensemble, aucun effet négatif de l'acamprosate n'a été observé sur les paramètres hématologiques et cliniques des patients alcooliques au cours des divers essais cliniques, dont la durée pouvait s'échelonner sur jusqu'à un an.

### **Réactions adverses du médicament après sa mise en marché :**

On estime que plus de 1,6 millions de patients alcooliques ont été traités avec CAMPRAL<sup> </sup> depuis sa mise en marché. Malgré qu'aucune relation de cause à effet n'ait été démontrée par rapport à CAMPRAL<sup> </sup>, on a rapport  que les événements indésirables sérieux suivants seraient temporellement associés au traitement avec CAMPRAL<sup> </sup> chez au moins 3 patients et ne sont pas décrits ailleurs dans la monographie : insuffisance rénal aigüe.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Vue d'ensemble :**

L'acamprosate n'a aucun potentiel d'induction sur les systèmes de cytochromes P-450 CYP1A2 et 3A4, et des études sur l'inhibition d'enzymes *in vitro* suggèrent que l'acamprosate n'inhibe pas les métabolismes *in vivo* médiés par les cytochromes CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, ou 3A4.

### **Interactions médicament-médicament**

Les données pharmacocinétiques de l'acamprosate n'étaient pas affectées lorsque celui-ci était administré en concomitance avec l'alcool, le disulfirame ou le diazépam. De la même façon, la pharmacocinétique de l'éthanol, le diazépam et le nordiaz pam, l'imipramine et la désipramine, le naltrexone et le 6-bêta naltrexol n'a pas été affectée suite à l'administration concomitante d'acamprosate. Cependant, l'administration de CAMPRAL<sup> </sup> en concomitance avec naltrexone a mené à une augmentation de 33 % du C<sub>max</sub> et une augmentation de 25 % de l'ASC de l'acamprosate. Aucun ajustement de posologie n'est recommandé chez de tels patients.

Une étude ouverte chez des patients recevant du febarbamate, du dif barbamate, du phénobarbital, du méprobamate, ou de l'oxazépam, a démontré que l'acamprosate pouvait être initié sans danger pendant la phase de désintoxication aigüe avec ces médicaments.

D'autres thérapies concomitantes : Lors d'essais cliniques, CAMPRAL<sup>®</sup> a été administré sans danger en combinaison avec des antidépresseurs, des anxiolytiques, des hypnotiques et des sédatifs, ainsi que des analgésiques non-opioïdes.

**Interactions aliment-médicament :**

L'administration du CAMPRAL<sup>®</sup> avec des aliments diminue sa biodisponibilité par rapport à son administration à jeun. Quoique le dosage puisse se faire sans égard aux repas, le dosage avec les repas a été utilisé pendant les essais cliniques et est suggéré pour favoriser l'observance thérapeutique chez les patients qui mangent régulièrement trois (3) repas par jour.

**Interactions médicament-produits à base d'herbe :**

Les interactions avec les produits à base d'herbe n'ont pas été établies.

**Interactions médicament-laboratoire :**

Lors d'études cliniques, CAMPRAL<sup>®</sup> n'a eu aucun effet nuisible sur les analyses cliniques habituelles, y compris l'évaluation des fonctions hépatique et rénale.

**Interactions médicament-style de vie :**

La consommation concomitante d'alcool et de CAMPRAL<sup>®</sup> n'affecte pas la pharmacocinétique ni de l'alcool, ni de CAMPRAL<sup>®</sup>.

## **DOSAGE ET ADMINISTRATION**

**Considérations posologiques :**

Des études contrôlées par placebo ont démontré l'efficacité de CAMPRAL<sup>®</sup> en temps que thérapie auxiliaire à la consultation thérapeutique. Le traitement avec CAMPRAL<sup>®</sup> devrait faire partie d'un programme complet de gestion qui inclut la consultation thérapeutique.

Insuffisance rénale (voir Posologie recommandée et ajustement des doses)

Chez certains patients, la dose quotidienne pourrait être réduite temporairement pour des raisons de tolérance.

La durée recommandée de traitement est de 1 an.

**Adultes :**

**Posologie recommandée et ajustement des doses**

La dose recommandée de CAMPRAL<sup>®</sup> est de deux comprimés de 333 mg, pris trois fois par jour.

Le traitement avec CAMPRAL<sup>®</sup> devrait être initié le plus rapidement possible après la désintoxication et il doit être maintenu si le patient rechute. La ré-désintoxication pourrait s'avérer nécessaire selon le jugement clinique.

**Posologie chez les patients avec insuffisance rénale**

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients avec insuffisance rénale légère (clairance de créatinine 80-50 mL/min). Pour patients atteints d'insuffisance rénale

(clairance de créatinine 30-50 mL/min), on recommande une dose d'un comprimé de 333 mg trois fois par jour. Les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère (clairance de créatinine  $\leq$  30 mL/min) ne devraient pas prendre de CAMPRAL<sup>®</sup>, (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

**Dose oubliée :**

On ne doit pas doubler les doses de CAMPRAL<sup>®</sup>. Si une dose est oubliée ou si le patient ne se rappelle pas si oui ou non il a pris sa dose, il/elle devrait prendre la prochaine dose à l'heure prévue.

**Administration :**

Les comprimés CAMPRAL<sup>®</sup> sont entériques et devrait être avalés tout rond, non sectionné ou écrasé ou mâché. Quoique le dosage puisse se faire sans égard aux repas, le dosage avec les repas a été utilisé pendant les essais cliniques et est suggéré pour favoriser l'observance thérapeutique chez les patients qui mangent régulièrement trois (3) repas par jour.

**OVERDOSAGE**

En cas d'une overdose suspectée, contacter votre Centre Regional Anti-Poison

Dans tous les cas rapportés de surdosage aiguë avec CAMPRAL<sup>®</sup> (doses totales rapportées allant jusqu'à 56 grammes d'acamprosate), le symptôme principal était la diarrhée. Aucun cas d'hypercalcémie n'a jamais été signalé. Un risque d'hypercalcémie peut survenir lors de surdosage chronique. Le traitement de la surdose devrait être symptomatique et inclure la réadaptation.

**ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

**Mécanisme d'action :**

L'acamprosate est un composé synthétique qui se dissocie en deux molécules d'acétylhomotaurine et un ion de calcium. L'acétylhomotaurine a une structure chimique similaire à celle de l'homotaurine, un acide aminé endogène, qui est l'analogue structural du neurotransmetteur d'acide aminé, l'acide  $\gamma$ -aminobutyrique, et le neuromodulateur d'acide aminé, la taurine. L'acétylation de sa fonction aminé facilite le passage de l'acétylhomotaurine à travers la barrière hémato-encéphalique. L'acamprosate module la neurotransmission GABAergique et glutamatergique et modifie l'excitabilité neuronale.

Le mécanisme d'action de l'acamprosate dans de maintien de l'abstinence alcoolique n'est pas complètement compris. Lors d'études menées sur les animaux, l'acamprosate agit centralement et semble restaurer l'équilibre normal entre l'excitation neuronale et l'inhibition qui s'altèrent des suites de l'exposition chronique à l'alcool.

## **Pharmacodynamique :**

L'activité d'acamprosate sur le SNC est négligeable, mis à part ses effets sur la dépendance alcoolique; et on n'a démontré aucune activité en tant qu'anticonvulsivant, antidépresseur, ou anxiolytique chez les animaux ou d'effets sur les tests psychométriques chez les volontaires sains.

L'administration de CAMPRAL<sup>®</sup> n'est pas associée au développement de tolérance ou de dépendance dans les études menées sur les animaux, et il n'est pas attendu qu'elle précipiterait les symptômes de sevrage chez les patients physiquement dépendants des opioïdes, en vertu de son mécanisme d'action.

CAMPRAL<sup>®</sup> n'est pas une thérapie aversive à l'alcool et ne provoque pas une réaction semblable au disulfirame conséquemment à l'ingestion d'éthanol.

## **Pharmacocinétique :**

Les études pharmacocinétiques d'acamprosate étaient basées sur la détermination d'acétylhomotaurine dans l'urine et le plasma.

### **Absorption :**

La biodisponibilité absolue de CAMPRAL<sup>®</sup> suite à l'administration orale est d'environ 11 %. Le plateau des concentrations plasmatiques d'acamprosate est atteint dans les 5 jours suivant la prise du médicament. Les concentrations plasmatiques maximales de CAMPRAL<sup>®</sup> suite à des doses de 2 comprimés de 333 mg, trois fois par jour, atteignent un plateau de 350 ng/mL, en moyenne, et se manifestent entre 3 et 8 heures après la dose. L'administration de CAMPRAL<sup>®</sup> avec des aliments diminue la biodisponibilité par 20 % par rapport à son administration à jeun. Cette diminution n'est pas significative, du point de vue clinique, et ne nécessite donc aucun ajustement posologique.

### **Distribution :**

Le volume de distribution de l'acamprosate suite à son administration par intraveineuse est estimée être de 72-109 litres (environ 1 L/kg), et le volume de distribution lorsque le plateau est atteint est estimé être de 24 litres. Le pouvoir de fixation de l'acamprosate par les protéines plasmatiques est négligeable.

### **Métabolisme :**

L'acamprosate ne subit aucun métabolisme suite à son administration par voie orale ou intraveineuse.

### **Excrétion :**

Suite à une posologie orale de 2 comprimés de 333 mg de CAMPRAL<sup>®</sup>, la demi-vie terminale de l'acamprosate était d'environ 20 – 33 heures. Après l'administration orale de <sup>14</sup>C-acamprosate, l'excrétion urinaire représentait 11 % de la dose administrée, c.-à-d. 100 % du médicament absorbé, tandis que l'excrétion fécale représentait la balance.

## **Populations et conditions particulières**

### **Pédiatrie :**

La pharmacocinétique de CAMPRAL<sup>®</sup> n'a pas été évaluée chez la population pédiatrique.

### **Gériatrie :**

La pharmacocinétique de CAMPRAL<sup>®</sup> n'a pas été évaluée chez la population gériatrique. Cependant, puisque la fonction rénale diminue chez les patients plus âgés et que l'acamprosate demeure inchangé lorsqu'excrétée dans l'urine, ses concentrations plasmatiques seront vraisemblablement plus élevées chez les gens âgés que chez les adultes plus jeunes.

### **Sexe :**

CAMPRAL<sup>®</sup> ne démontre aucune différence pharmacocinétique significative entre les hommes et les femmes.

### **Race :**

Aucune étude pharmacocinétique avec CAMPRAL<sup>®</sup> n'a porté sur les différences entre groupes raciaux.

### **Insuffisance hépatique :**

L'acamprosate n'est pas métabolisé par le foie et la pharmacocinétique de l'acamprosate n'est pas altérée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, de légère à modérée (les groupes A et B de la classification Child-Pugh). Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez de tels patients.

Aucune étude pharmacocinétique n'a jamais été menée chez des patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C), cependant, le médecin devrait faire preuve de prudence et considérer les risques potentiels versus les bienfaits de l'utilisation d'acamprosate, lorsque le patient ne peut s'abstenir de consommer de l'alcool lorsqu'il ou elle n'est pas traité(e) avec acamprosate.

### **Insuffisance rénale :**

Les concentrations plasmatiques maximales d'acamprosate suite à l'administration d'une seule dose de 2 comprimés de 333 mg de CAMPRAL<sup>®</sup> à des patients souffrant d'insuffisance rénale de modérée à sévère était de 2 et 4 fois plus élevées, respectivement, lorsque comparées à celles des sujets sains. Pareillement, leur demi-vie d'élimination était d'environ 1,8 et 2,6 fois plus longue, respectivement, comparativement aux sujets en santé. Il existe une relation linéaire entre les valeurs de clairance de la créatinine et la clairance plasmatique apparente totale, la clairance rénale et la demi-vie plasmatique de l'acamprosate.

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de créatinine de 80-50 mL/min).

Une dose d'un comprimé de 333 mg, trois fois par jour, est recommandée chez les patients avec insuffisance rénale modérée (clairance de créatinine de 30-50 mL/min, voir **MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS, Rénales**).

Les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de créatinine de  $\leq 30$  mL/min) ne doivent pas prendre CAMPRAL<sup>®</sup> (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

**Sujets alcooliques :**

Une étude comparative croisée sur CAMPRAL<sup>®</sup> à des doses de 2 comprimés de 333 mg, trois fois par jour, a indiqué des données pharmacocinétiques similaires entre sujets alcooliques et sujets sains.

**CONSERVATION ET STABILITÉ**

Conservez à température ambiante contrôlée (15° - 30°C).

**Autres :**

Gardez dans un endroit sécuritaire, hors de portée des enfants.

**FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET EMBALLAGE**

Chaque comprimé à libération retardée de 333 mg de CAMPRAL<sup>®</sup> (acamprosate) est disponible sous forme de comprimé entérique rond, blanc avec « 333 » inscrit sur un côté. Les comprimés sont offerts en plaquettes de 84 comprimés.

Chaque comprimé à libération retardée de CAMPRAL<sup>®</sup> pour administration orale contient 333 mg d'acamprosate et les ingrédients non-médicinaux suivants (en ordre alphabétique) : cellulose microcristalline, copolymère anionique d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle, crospovidone, glycolate d'amidon sodique, propylène glycol, silicate de magnésium, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium et talc.

## PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE

### INFORMATION PHARMACEUTIQUE

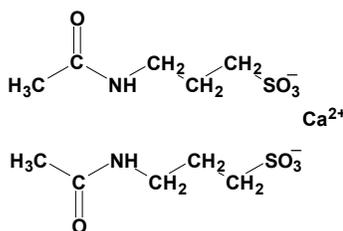
#### Substance médicamenteuse

Nom propre : Acamprosate (acétylhomotaurine de calcium)

Appellation chimique : Calcium 3-(acétylamino) propane-1-sulfonate

Formule moléculaire et masse moléculaire :  $C_{10}H_{20}N_2O_8S_2Ca$ , 400.48

Formule structurelle



Propriétés physicochimiques : L'acamprosate est une poudre blanche, sans ou presque sans odeur. Il est librement soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans 96 % d'éthanol et de dichlorométhane.

### ESSAIS CLINIQUES

L'efficacité de CAMPRAL® dans le maintien d'abstinence est supportée par trois études cliniques impliquant un total de 998 patients auxquels on a administré au moins une dose de CAMPRAL® ou placebo en tant que thérapie auxiliaire à la consultation thérapeutique.

Les caractéristiques démographiques et les antécédents d'alcoolisme étaient similaires pour ces 3 études. Les patients étaient majoritairement masculins (80 %), l'âge moyen était de 42 ans et le poids moyen était de 71 kg. Lors de leur inscription à une étude, les patients étaient alcooliques depuis une moyenne de 9,7 ans et au moins 73 % d'entre eux buvaient plus de 10 consommations normales par jour (défini comme étant 12 g d'alcool pur par consommation normale).

Chacune des études était un essai double aveugle contrôlé par placebo chez des patients alcooliques ayant été soumis à une désintoxication hospitalisée et qui étaient en abstinence

d'alcool au jour de la randomisation. Des trois études, la première était une étude de 90 jours et les deux autres étaient des études de 360 jours. CAMPRAL® était supérieur au placebo pour le maintien de l'abstinence, tel qu'indiqué par le plus grand pourcentage de sujets évalués comme étant demeurés sobres pour la durée du traitement.

Dans la quatrième étude, l'efficacité de CAMPRAL® était évaluée uniquement chez des sujets alcooliques, et incluait des patients avec des antécédents d'abus en toxicomanie, ainsi que des patients n'ayant pas été soumis à une désintoxication hospitalisée et dont l'abstinence n'était pas exigée en début d'étude. Cette étude n'a pas démontré la supériorité de CAMPRAL® par rapport au placebo.

## **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**

### **Données humaines**

#### **Pharmacodynamique :**

L'acamprostate a un effet négligeable sur l'activité du SNC, mis à part ses effets sur la dépendance alcoolique; il ne démontre aucune activité en tant qu'anticonvulsivant, antidépresseur ou anxiolytique chez les animaux, ni d'effets sur les tests psychométriques des volontaires en santé.

L'administration de CAMPRAL® n'est pas associée au développement de tolérance ou de dépendance dans les études menées sur les animaux, et on ne pourrait s'attendre à ce qu'elle précipite les symptômes de sevrage chez des patients avec une dépendance physique aux opioïdes, en vertu de son mécanisme d'action.

CAMPRAL® n'est pas une thérapie aversive à l'alcool et ne provoque pas, suite à l'ingestion d'éthanol, une réaction semblable à celle provoquée par le disulfirame.

#### **Pharmacocinétique :**

Les comprimés de CAMPRAL® ont une faible biodisponibilité (environ 11 %) dont les concentrations plasmatiques sont mesurables pendant 48 heures. Le taux d'absorption orale semble décroître lorsque les doses sont plus importantes, avec les deuxième et troisième doses de la journée (par rapport à la première), et avec le plateau (à comparé à l'administration d'une dose unique).

L'acamprostate se dissocie en acétylhomotaurine et calcium au niveau plasmatique. L'acamprostate ne se lie pas aux protéines lors d'essais *in vitro*, il n'est pas métabolisé, et il est entièrement éliminé par les reins en tant que médicament mère, avec filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire.

Il n'y a aucune influence apparente du sexe des patients sur la cinétique de l'acamprostate.

L'administration de CAMPRAL<sup>®</sup> avec des aliments réduit sa biodisponibilité par rapport à l'administration du médicament à jeun. Quoique le dosage puisse se faire sans égard aux repas, le dosage avec les repas a été utilisé pendant les essais cliniques et est suggéré pour favoriser l'observance thérapeutique chez les patients qui mangent régulièrement trois (3) repas par jour.

Les données pharmacocinétiques de l'acamprosate sont similaires chez les sujets alcooliques et les sujets normaux. Il n'y a aucune influence d'insuffisance hépatique légère à modérée (groupes A et B de la classification Child-Pugh) sur la cinétique de l'acamprosate et aucune influence de l'éthanol sur la disposition du produit. Dans la même veine, l'acamprosate n'a aucun effet sur la cinétique de l'éthanol.

L'insuffisance des reins affecte significativement la cinétique de l'acamprosate, avec une corrélation directe entre la diminution de clairance de la créatinine et une réduction dans la clairance de l'acamprosate (rénale et totale).

### **Données animales**

#### **Pharmacodynamique :**

L'acamprosate, par voie parentérale comme par voie orale, réduisait la consommation volontaire d'alcool chez plusieurs animaux alcooliques ou préférant l'alcool, selon la dose administrée. Les études pharmacodynamiques démontraient aussi que l'acamprosate réduisait certains paramètres de toxicité alcoolique (particulièrement des changements d'activité motrice reliés à l'éthanol) et de toxicité de l'acétaldéhyde et atténuait le syndrome de sevrage de l'éthanol, sans effet majeur sur la cinétique de l'éthanol. Ces derniers résultats ont permis d'en venir à la conclusion que la réduction en toxicité d'alcool n'était pas causée par l'élimination accélérée d'éthanol.

Dans l'ensemble, l'acamprosate a eu très peu d'effets pharmacologiques en dehors de son activité primaire. L'activité observée au niveau du système nerveux central était insuffisant pour catégoriser l'acamprosate dans une quelconque classe pharmacologique. Plus spécifiquement, l'acamprosate n'avait aucun effet relaxant, hypnotique, anxiolytique, antidépresseur, neuroleptique, anticonvulsivant ou analgésique central. L'acamprosate inhibait les manifestations d'anoxie cérébrale provoquée par la triiodoéthylate de gallamine et atténuait le tremblement provoqué par l'acétylpyridine et l'instabilité provoquée par l'acide kaïnique.

Le potentiel de dépendance de l'acamprosate a été évalué chez des singes Rhésus expérimentés en auto-administration de cocaïne et de pentobarbital et chez des singes Rhésus entraînés à discriminer entre le salin et soit le d-amphétamine ou le pentobarbital. De plus, l'acamprosate a été testé sur des pigeons entraînés pour discriminer entre le pentobarbital et le salin. Lors de ces essais, l'acamprosate ne présentait ni propriétés de renforcement, ni propriétés de discrimination de stimulus, indiquant que le composé détenait peu ou pas de potentiel d'abus. Des études sur les rats entraînés à discriminer soit la phencyclidine (PCP) ou le midazolam, n'ont démontré aucune généralisation d'acamprosate par rapport à l'un ou l'autre des médicaments, à dose par voie i.p. d'acamprosate variant de 30 à 560 mg/kg, résultant en taux d'acamprosate sanguins nettement plus élevés que ceux observés aux doses cliniques habituelles orales ou aux doses intraveineuses de 30 mg/kg chez l'homme au cours des études pharmacologiques cliniques.

**Pharmacocinétique :**

Une investigation pharmacocinétique de l'acamprosate a été menée sur des rats, des lapins, et des chiens suite à l'administration d'une dose unique orale ou intraveineuse et sur des souris, rats et chiens suite à l'administration orale répétée. Les dosages employés englobaient les doses actives au niveau pharmacologique, ainsi que les doses plus élevées, utilisées lors d'études de toxicité. L'acamprosate étiqueté <sup>35</sup>S servait à déterminer la destinée de l'acétylhomotaurine et l'acamprosate étiqueté <sup>45</sup>Ca servait à déterminer la destinée du calcium. On a également utilisé de l'acamprosate étiqueté <sup>14</sup>C lors d'études pharmacocinétiques.

Les études ont indiqué que l'absorption gastro-intestinale de l'acamprosate était d'environ 12-20 % chez les rats, 35 % chez les chiens, et 55 % chez les lapins. Les données pharmacocinétiques n'ont pas été affectées par l'administration répétée chez les animaux. L'acamprosate n'a pas été métabolisé chez aucune des espèces à l'étude. Chez les rats et les chiens, l'acamprosate était largement distribué à travers les tissus, malgré le fait que les concentrations dans les tissus individuels étaient faibles. De fortes concentrations (plus de 95 % de la quantité totale) observées dans l'appareil gastro-intestinal étaient attribuées au médicament non-absorbé. De faibles concentrations ont été détectées dans le cerveau du rat. Chez les rats, on a démontré que l'acamprosate traversait la barrière placentaire. L'acamprosate ne s'est pas fixé aux protéines.

Suite à l'absorption, l'acamprosate était grandement excrété par l'urine chez les hommes et les animaux. De petites quantités étaient excrétées dans le lait de rattes allaitantes.

**TOXICOLOGIE****Toxicité de la dose unique :**

Des études de toxicité à dose unique menées sur des souris, des rats et des lapins ont démontré que l'acamprosate présentait un faible taux de toxicité par voie parentérale et était virtuellement non toxique suite à l'administration orale. La toxicité exhibée par l'acamprosate était essentiellement due au composant de calcium. Les dérivés de l'acamprosate, l'homotaurine et l'acétyl homotaurinate de sodium, étaient également pratiquement non toxiques.

**Toxicité des doses répétées :**

Chez les souris et rats traités pendant jusqu'à 13 semaines avec de l'acamprosate incorporé à leur régime alimentaire, à des doses variant entre 500 et 2000 mg/jour, aucun signe important de toxicité n'était évident. Une consommation d'eau altérée et un déséquilibre des électrolytes ont été observés pour les deux espèces lorsqu'assujettis aux doses plus importantes. Chez des chiens traités sur 4 semaines et des singes traités sur 7 jours, des doses d'acamprosate allant jusqu'à 3000 mg/kg/jour et 1000 mg/kg/jour, respectivement, n'ont produit aucun signe relié au traitement, mis à part quelques dérangements gastro-intestinaux sous forme de selles molles. Lorsqu'administré par voie intraveineuse aux chiens à des doses de 25 à 200 mg/kg/jour, l'acamprosate n'a démontré aucune toxicité significative.

La toxicité orale chronique de l'acamprosate a été évaluée chez les rats et les chiens sur 26 semaines avec des doses allant jusqu'à 2400 mg/kg/jour et 1000 mg/kg/jour, respectivement. L'étude des rats comprenait une période de récupération de 6 semaines. Les posologies utilisées au cours de ces études étaient considérées comme étant les doses maximales tolérées par ces espèces. Chez les rats, l'acamprosate a été bien toléré à des doses de 320 et 960 mg/kg/jour et seules des déséquilibres métaboliques ont été observés. À 2400 mg/kg/jour, on retrouvait un haut taux de mortalité, de sévères déséquilibres métaboliques et une variété de calcifications des tissus mous, ainsi que des lésions cardiaques, gastriques et rénales. Chez les chiens, on a noté une incidence de diarrhée reliée à la dose à 500 et 1000 mg/kg/jour et une augmentation du calcium urinaire reliée à la dose chez tous les groupes traités avec acamprosate.

Les signes de toxicité observés, autant dans les études subchroniques que chroniques, étaient attribuables au composant de calcium de l'acamprosate.

### **Cancérogénicité :**

L'administration d'acamprosate calcium pendant deux ans à des rats Sprague-Dawley à des doses de 25, 100 et 400mg/kg/jour (jusqu' à 3 fois la dose humaine journalière recommandée en terme d'AUC) et sur des souris de type CD-1 à des doses de 400, 1200 et 3600 mg/kg/jour (jusqu' à 25 fois la dose humaine journalière recommandée en terme d'AUC) n'ont montré aucune évidence d'une augmentation d'incidence de tumeur.

### **Mutagénicité :**

L'acamprosate s'est avérée négative dans toutes les études de toxicologie génétique menées. L'acamprosate n'a démontré aucune évidence de génotoxicité lors d'un test bactérien de mutation inversée in vitro (test d'Ames) ou d'un test de mutation génique sur culture de cellules mammaliennes sur cellules pulmonaires V79 de hamsters chinois. Aucune clastogénicité n'a été observée lors d'un test in vitro d'aberrations chromosomiques sur lymphocytes humains et aucun dommage chromosomique n'a été détecté dans un test in vivo du micronoyau de souris.

### **Toxicologie reproductive**

#### **Fertilité :**

L'acamprosate n'a eu aucun effet sur la fertilité de rats males, après 70 jours de traitement avant l'accouplement, ni sur les rats femelles, pendant 14 jours avant l'accouplement et tout au long des périodes d'accouplement, de gestation et de lactation, à des doses pouvant atteindre 1000 mg/kg/jour (environ 4 fois la dose orale quotidienne maximale recommandée pour l'humain sur une base de mg/m<sup>2</sup>). Chez les souris, l'acamprosate administré oralement à des femelles pendant 60 jours précédant l'accouplement et pendant toute la période de gestation, à des doses allant jusqu'à 2400 mg/kg/jour (environ 5 fois la dose orale quotidienne maximale recommandée pour l'humain sur une base de mg/m<sup>2</sup>) n'a eu aucun effet sur la fertilité. Quant à savoir si l'acamprosate affecte la fertilité chez les humains, ce fait demeure inconnu.

#### **Effets tératogéniques :**

L'acamprosate s'est révélée tératogénique chez les rats lorsque ceux-ci ont reçu des doses approximativement égales à la dose humaine (sur une base de mg/m<sup>2</sup>) et chez les lapins ayant reçu des doses équivalentes à environ 3 fois la dose humaine (sur une base de mg/m<sup>2</sup>).

L'acamprosate a provoqué une augmentation reliée à la dose dans le nombre de fœtus avec malformations chez les rats à doses orales de 300 mg/kg/jour ou plus (approximativement égale à la dose orale quotidienne maximale recommandée pour l'humain sur une base de mg/m<sup>2</sup>). Les malformations incluait l'hydronéphrose, la malformation de l'iris, la dysplasie de la rétine, et l'artère sous-clavière rétro-œsophagienne. Aucune découverte n'a été observée avec une dose orale de 50 mg/kg/jour (environ un cinquième de la dose orale quotidienne maximale recommandée pour l'humain sur une base de mg/m<sup>2</sup>). Une incidence accrue d'hydronéphrose a également été notée chez des lapins Fauves de Bourgogne avec des doses orales de 400 mg/kg/jour ou plus (environ 3 fois la dose orale quotidienne maximale recommandée pour l'humain sur une base de mg/m<sup>2</sup>). Aucun effet n'a été observé au niveau du développement de lapins blancs de Nouvelle Zélande avec des doses orales allant jusqu'à 1000 mg/kg/jour (environ 8 fois la dose orale quotidienne maximale recommandée pour l'humain sur une base de mg/m<sup>2</sup>). Les découvertes chez les animaux devraient être considérées par rapport aux effets indésirables connus de l'alcool éthylique sur le développement, incluant les caractéristiques du syndrome d'alcoolisme fœtal (dysmorphisme crânio-facial, retards de croissance intra-utérine et postnatale, retard du développement psychomoteur et intellectuel) et des troubles neurologiques et comportementaux moins sévères chez les humains. Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée chez les femmes enceintes. CAMPRAL® devrait être utilisé pendant la grossesse seulement si les bienfaits potentiels justifient le potentiel de risque pour le fœtus.

**Effets non-tératogéniques :**

Une étude menée sur des souris enceintes, auxquelles on a administré l'acamprosate par voie orale à compter du Jour 15 de la gestation jusqu'à la fin de la période de lactation au Jour 28 après la naissance, a démontré une incidence accrue de fœtus mort-nés avec des doses de 960 mg/kg/jour ou plus (environ 2 fois la dose orale quotidienne maximale recommandée pour l'humain sur une base de mg/m<sup>2</sup>). Aucun effet n'a été observé avec des doses de 320 mg/kg/jour (environ la moitié de la dose orale quotidienne maximale recommandée pour l'humain sur une base de mg/m<sup>2</sup>).

## RÉFÉRENCES

1. Pelc I., Verbanck P., Le Bon O., Gavrilovic M., Lion K., Lehert P. Efficacy and safety of acamprosate in the treatment of detoxified alcohol-dependent patients. *Br. J. Psychiatry*, 1997, 171:73-77. [**Module 5, Vol. 163, 5.4.32**]
2. Sass H., Soyka M., Mann K., Zieglgansberger W. Relapse prevention by Acamprosate. Results from a placebo-controlled study on alcohol dependence. *Arch. Gen. Psy.*, 1996, 53.8:673-680. [**Module 5, Vol. 163, 5.4.35**]
3. Paille F., Guelfi J.D., Perkins A., Royer R.J., Steru L., Parot P. Double-blind randomized multicentre trial of acamprosate in maintaining abstinence from alcohol. *Alcohol*, 1995, 30.2:239-247. [**Module 5, Vol. 163, 5.4.40**]
4. Saivin S, Hulot T, Chabac S, Potgieter A, Durbin P, Houin G (1998) Clinical pharmacokinetics of acamprosate. *Clin Pharmacokinet.* 1998 Nov;35(5):331-45.

## PARTIE III : INFORMATION DESTINÉE AU CONSOMMATEUR

Pr **CAMPRAL**<sup>®</sup>  
Comprimés d'acamprostate

Ce feuillet est la Partie III d'une « Monographie de produit » en trois parties, publiée lorsque la vente de CAMPRAL<sup>®</sup> a été autorisée au Canada et est rédigé spécifiquement pour le consommateur. Ce feuillet est un résumé et ne contient pas toutes les informations relatives à CAMPRAL<sup>®</sup>.  
Communiquez avec votre médecin ou pharmacien si vous avez des questions concernant ce médicament.

### AU SUJET DE CETTE MÉDICATION

#### Cette médication sert à :

CAMPRAL<sup>®</sup> sert à aider les personnes alcooliques à demeurer sobres. Il devrait faire partie d'une thérapie complète qui inclut la consultation thérapeutique. Vous devez avoir cessé de boire de l'alcool avant de prendre ce médicament. CAMPRAL<sup>®</sup> ne sera pas efficace si vous n'avez pas cessé de boire lorsque vous commencez votre traitement.

#### Ce qu'elle fait :

On croit que CAMPRAL<sup>®</sup> fonctionne en rétablissant l'équilibre naturel des composantes chimiques du cerveau.

#### Quand il ne faut pas l'utiliser :

- Si vous êtes sensible (allergique) à CAMPRAL<sup>®</sup>, ou tout composant de ce médicament (voir la section « **Les ingrédients non-médicinaux importants sont :** »).
- Si vous souffrez de troubles rénaux sévères.
- Si vous allaitez.

#### L'ingrédient médicinal est :

L'acamprostate (acétylhomotaurine de calcium)

#### Les ingrédients non-médicinaux importants sont :

Cellulose microcristalline, copolymère anionique d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle, crospovidone, glycolate d'amidon sodique, propylène glycol, silicate de magnésium, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium et talc.

#### Les formes posologiques disponibles sont :

Chaque comprimé à libération retardée de 333 mg de CAMPRAL<sup>®</sup> est disponible sous forme de comprimé entérique rond, blanc avec « 333 » inscrit sur un côté. Les comprimés sont offerts en plaquettes de 84 comprimés.

### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Si vous développez de nouveaux symptômes de santé mentale ou si vous ressentez une détérioration des symptômes existants, tels que la dépression ou des pensées suicidaires, pendant que vous prenez CAMPRAL<sup>®</sup>, vous devriez en parler avec votre médecin ou pharmacien, sans tarder.

L'utilisation de CAMPRAL<sup>®</sup> n'élimine pas, ni ne réduit les symptômes du sevrage alcoolique (les symptômes ressentis par les personnes qui cessent brusquement de boire de l'alcool, alors qu'elles sont alcooliques).

La thérapie CAMPRAL<sup>®</sup> devrait faire partie d'un programme de traitement qui inclut consultation et soutien thérapeutiques.

Vous devez poursuivre la thérapie CAMPRAL<sup>®</sup> telle que prescrite, même dans le cas d'une rechute (nouvelle consommation d'alcool) et vous devez discuter de toute nouvelle consommation d'alcool avec votre médecin.

AVANT de prendre CAMPRAL<sup>®</sup> avisez votre médecin ou pharmacien si :

- Vous êtes enceinte ou comptez le devenir.
- CAMPRAL<sup>®</sup> pourrait être utilisé pendant votre grossesse si vous ne pouvez vous abstenir de boire de l'alcool sans la thérapie CAMPRAL<sup>®</sup>. CAMPRAL<sup>®</sup> ne prévient pas les effets nocifs sur le fœtus que provoque la consommation d'alcool.

Quoique lors d'études contrôlées, CAMPRAL<sup>®</sup> n'a pas démontré qu'il altérerait la coordination, certains médicaments (ex. sédatifs, antidépresseurs) peuvent altérer le jugement, la pensée et la fonction motrice. Faites preuve de précaution lorsque vous opérez de la machinerie dangereuse, y compris conduire votre automobile, jusqu'à ce que vous soyez raisonnablement certain que la thérapie CAMPRAL<sup>®</sup> n'affecte pas votre capacité à participer à de telles activités.

### INTERACTIONS AVEC CETTE MÉDICATION

CAMPRAL<sup>®</sup> n'a pas démontré d'interaction significative avec d'autres médicaments. Si vous prenez actuellement un médicament, qu'il soit ou non sous ordonnance, parlez-en à votre médecin ou pharmacien.

### BON USAGE DE CETTE MÉDICATION

#### Posologie habituelle :

La dose recommandée de CAMPRAL<sup>®</sup> est de deux comprimés de 333 mg, trois fois par jour. CAMPRAL<sup>®</sup> devrait être avalé tout rond, sans l'écraser, le mâcher ou le sectionner, et il peut être pris avec ou sans aliments.

Le traitement chez les patients souffrant d'une maladie rénale modérée requiert une réduction de la dose (un comprimé de 333 mg, trois fois par jour).

Ne prenez jamais plus que la dose prescrite.

**Une dose réduite peut être prescrite temporairement pour des questions de tolérance.**

#### Surdose :

Obtenez immédiatement des soins d'urgence. Les symptômes de

la surdose peuvent inclure la diarrhée.

En cas de surdosage, contacter votre médecin, le service d'urgence ou le Centre Anti-Poison, immédiatement même si il n'y a pas de symptôme.

**Dose oubliée :**

Si vous oubliez une dose, ne prenez pas la dose oubliée et poursuivez avec votre régime posologique habituel. Ne doublez pas la dose pour vous reprendre.

**EFFETS SECONDAIRES ET COMMENT Y RECTIFIER**

Les effets secondaires les plus souvent observés sont de nature gastro-intestinale, tels que la diarrhée, les douleurs abdominales, les gaz et la nausée. Si vous constatez un de ces symptômes, poursuivez votre traitement avec CAMPRAL® et discutez-en avec votre médecin.

D'autres effets secondaires moins répandus incluent :

- Rash, démangeaisons
- Gain pondéral /perte pondérale
- Altération du désir sexuel ou des capacités sexuelles

Vérifiez avec votre médecin ou pharmacien si vous ressentez des effets inattendus ou si un des effets cités ci-haut vous concerne.

**EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET COMMENT Y RECTIFIER**

Symptôme / effet		Aviser votre médecin ou pharmacien		Cessez de prendre le médicament et avisez votre médecin ou pharmacien
		Seule-ment si sévère	Dans tous les cas	
<b>Commun</b>	Rash ou démangeaisons Penser à se faire du mal ou passer aux actes (suicide)		√	√
<b>Peu commun</b>	Réaction allergique (rash ou démangeaisons, enflure, étourdissements sévères, difficulté à respirer)  Douleur dans les jointures			√  √

*Celle-ci ne constitue pas une liste complète des effets*

*secondaires. Pour tout effet inattendu pendant la prise de CAMPRAL®, communiquez avec votre médecin ou pharmacien.*

**COMMENT LE CONSERVER**

Conservez à température ambiante (15-30°C).

Gardez hors de la portée des enfants.

**SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS**

**Vous pouvez déclarer tout effet indésirable que vous soupçonnez être associé à la prise de produits de santé au Programme Canada Vigilance, et ce, de l'une des trois manières suivantes :**

- **Faire un rapport en ligne sur le site [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)**
- **Appeler sans frais au 1-866-234-2345**
- **Remplir le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et :**
  - le télécopier sans frais au 1-866-678-6789, ou
  - l'envoyer par la poste à l'adresse suivante :
 

**Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Indice de l'adresse 0701D  
Ottawa (Ontario)  
K1A 0K9**

L'étiquette préaffranchie, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et les lignes directrices de déclaration des effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet<sup>MC</sup> Canada à l'adresse suivante : [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)

**REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements concernant la prise en charge de l'effet secondaire, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne prodigue pas de conseils médicaux.**

**INFORMATION ADDITIONNELLE**

Ce document, ainsi que la monographie complète du produit, préparé pour les professionnels de la santé, est disponible au : [http:// www.mylan.ca](http://www.mylan.ca) ou en communiquant avec le sponsor, Mylan Pharmaceuticals ULC, au : 1-800-575-1379

Ce feuillet a été préparé par Mylan Pharmaceuticals ULC.

Dernière révision : Le 8 septembre 2011.