

Campral

M R F

Merck

Enterotablett 333 mg

(vit, bikonvex tablett, präglad "333" på ena sidan, diameter 10 mm)

Medel vid alkoholism

Aktiv substans:

Akamprosat

ATC-kod:

N07BB03

Läkemedel från Merck omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2020-10-19

Indikationer

Reduktion av återfallsrisk hos alkoholberoende patienter. Behandling med Campral rekommenderas ske i kombination med samtalsbehandling innefattande medicinska råd och stöd till patienten.

Kontraindikationer

- Överkänslighet mot det aktiva innehållsämnet eller mot något hjälpämne.
- Patienter med nedsatt njurfunktion (serumkreatinin >120 µmol/l).
- Amning (se avsnitt Amning).

Dosering

Tabletterna ska sväljas hela.

Patienter som väger ≥60 kg: 2 tabletter 3 gånger dagligen, morgon, middag och kväll.

Patienter som väger <60 kg: 2 tabletter på morgonen, 1 tablett mitt på dagen och 1 tablett till natten.

Behandlingen med Campral bör inledas så snart som möjligt efter upphörd alkoholkonsumtion. Den bör fortsätta även om patienten får återfall.

Uppföljning av behandlingsresultatet skall göras regelbundet och vid tveksam effekt skall behandlingen omprövas. Rekommenderad behandlingstid är ett år.

Varningar och försiktighet

Akamprosot är inte avsett för behandling av akuta symtom vid alkoholabstinens. Säkerhet och effekt av Campral har inte fastställts hos patienter yngre än 18 år eller äldre än 65 år. Användning av Campral rekommenderas därför inte till dessa patiengrupper.

Säkerhet och effekt av Campral har inte fastställts hos patienter med starkt nedsatt leverfunktion (Childs-Pugh klass C).

Eftersom det inbördes sambandet mellan alkoholberoende, depression och suicidalitet är väl känt och komplicerat, rekommenderas att alkoholberoende patienter, inklusive de patienter som behandlas med akamprosot, övervakas avseende respektive symtom.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Missbruk och beroende

Icke-kliniska studier tyder på att akamprosot har liten eller ingen missbrukspotential. I kliniska studier har inga tecken på beroende av akamprosot påvisats, vilket visar att akamprosot inte har någon signifikant beroendepotential.

Interaktioner

Det har inte visat sig vara några skillnader i frekvens av kliniska och/eller biologiska biverkningar när akamprosot används samtidigt med disulfiram, oxazepam, tetrabamat eller meprobamat.

I en interaktionsstudie med disulfiram sågs ingen förändring av akamprosotnivåerna. Eventuell påverkan på farmakokinetiken av disulfiram kan inte uteslutas, eftersom nivåerna av disulfirammetaboliter ej kunde bestämmas på grund av analysproblem. Kombinationen disulfiram och akamprosot orsakade dock inte någon ökning av oönskade effekter.

Tillsammans med diazepam var akamprosotnivåerna oförändrade. Diazepams och nordiazepams farmakokinetik var också opåverkad vid samtidigt intag av akamprosot.

I kliniska prövningar har akamprosot administrerats säkert i kombination med antidepressiva, anxiolytika, hypnotika och sedativa läkemedel, samt med icke-opioida analgetika.

Samtidigt intag av alkohol och Campral påverkar inte farmakokinetiken för vare sig alkohol eller akamprosot.

Naltrexons och 6-betanaltrexols farmakokinetik är opåverkad efter samtidigt intag av akamprosot. Dock ledde sådant samtidigt intag till en 33 procentig ökning av C_{max} och en 25 procentig ökning av AUC för akamprosot. Dosjustering rekommenderas dock inte för sådana patienter.

Kombination av akamprosot och diltiazem kan leda till förvärrad angina pectoris.

Eftersom akamprosot med stor sannolikhet elimineras genom aktiv renal sekretion, kan kliniskt relevanta interaktioner uppstå med sura läkemedel som elimineras på detta sätt, t ex NSAID.

In vitro-studier indikerar att akamprosot inte hämmar metabola processer medierade av cytokrom CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 och 3A4.

Graviditet

Kategori B:1.

För Campral saknas adekvata data från behandling av gravida kvinnor. Djurstudier tyder inte på några bevis för fostertoxicitet eller teratogenicitet. Campral ska därför endast användas under graviditet efter noggrann nytta/risk-bedömning, och när patienten inte kan avstå från att dricka alkohol utan behandling med Campral och när det följaktligen finns en risk för fostertoxicitet eller teratogenicitet på grund av alkohol.

Amning

Grupp IVa.

Det är känt att Campral utsöndras i mjölk hos digivande djur. Det är okänt om akamprosat utsöndras i bröstmjölk hos människa. Det finns inte tillräckligt med information från användning av akamprosat hos spädbarn. Campral ska därför inte användas vid amning.

Om en ammande kvinna inte kan avstå från att dricka alkohol utan behandling med akamprosat, måste beslut fattas om man ska avbryta amning eller avbryta behandlingen med Campral, med hänsyn till läkemedlets betydelse för kvinnan.

Fertilitet

Inga negativa effekter på fertiliteten har observerats i djurstudier. Om akamprosat påverkar fertiliteten hos människa är inte känt.

Trafik

Campral påverkar inte förmågan att köra bil eller använda maskiner.

Biverkningar

Följande biverkningar kan uppträda under behandling med Campral enligt den information som samlats in under kliniska prövningar och spontana rapporter sedan godkännandet för försäljning.

Följande definitioner gäller för den frekvensterminologi som används nedan:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Magtarmkanalen

Mycket vanlig: Diarré.

Vanlig: Buksmärtor, illamående, kräkningar, flatulens.

Hud och subkutan vävnad

Vanlig: Klåda, makulopapulösa hudförändringar.

Ingen känd frekvens: Vesikobullösa eruptioner.

Immunsystemet

Mycket sällsynt: Överkänslighetsreaktioner inklusive urtikaria, angioödem eller anafylaktiska reaktioner.

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Vanlig: Frigiditet eller impotens.

Psykiska störningar

Vanlig: Minskad libido.

Mindre vanlig: Ökad libido.

Överdoser

Akut överdosering är vanligtvis mild. I de fall som rapporterats har det enda symtom som rimligen kan hänföras till överdosering varit diarré. Inga fall av hyperkalcemi har någonsin rapporterats. Symtomatisk behandling vid överdosering.

Farmakodynamik

Strukturen hos akamprosat (kalciumacetylhomotaurinat) liknar den hos neurotransmittorer av aminosyratyp som taurin och glutamat. Acetylgruppen gör det möjligt för molekylerna att passera blod-hjärn-barriären. Akamprosat kan ses som en modulator för NMDA-receptorn. Vid kronisk alkoholexponering är dess primära mekanism att antagonisera hyperexcitationen av NMDA-receptorkomplexet (glutamat) via ett specifikt bindningsställe.

Akamprosat återställer balansen mellan den hämmande transmittorn GABA och den exciterande transmittorn glutamat.

Studier på djur har visat att akamprosat utövar en specifik effekt vid alkoholberoende. Akamprosat minskar den frivilliga alkoholkonsumtionen hos alkoholberoende råttor.

Farmakokinetik

Akamprosat absorberas långsamt från magtarmkanalen och den absoluta biotillgängligheten är låg, $11 \pm 6\%$. Tillsammans med föda sjunker biotillgängligheten med ca 20%.

Vid upprepad oral tillförsel av 2x333 mg Campral 3 gånger dagligen uppnås steady state efter 5 till 7 dagar, och maximala plasmanivån når 370-650 ng/ml. Akamprosat har negligerbar plasmaproteinbindning och distributionsvolymen är 24 ± 1 l.

Flera studier med märkt och omärkt akamprosat tyder på att substansen inte metaboliseras. Efter intravenös tillförsel återfinns 100 % av den tillförda dosen oförändrad i urinen. Clearance för akamprosat är ca 240 mg/min (175-336) och utgörs till största delen av renalt clearance. Halveringstiden efter intag av 2x333 mg Campral är ca 15-30 timmar, vilket speglar absorption snarare än elimination.

Kinetiken för akamprosat förändras inte vid nedsatt leverfunktion i grupp A eller B enligt Child-Pugh klassificering.

Utsöndringen av akamprosat påverkas av njurfunktionen, och man har funnit ett linjärt samband mellan kreatininclearance och clearance för akamprosat.

Prekliniska uppgifter

I de prekliniska studierna är de toxikologiska symtomen relaterade till ett högt intag och därmed en hög absorption av kalcium. Rubbningar i fosfor/kalcium metabolismen har observerats såsom diarré, förkalkning av mjukvävnaden, samt njur- och hjärtskador. Akamprosat uppvisar inga mutagena, teratogena eller reproduktionstoxikologiska effekter. Den måttliga ökningen av brösttumörer och feokromocytom hos råttor bedöms vara artspecifika effekter.

Innehåll

333 mg akamprosat. *Tablettkärna*: krosprovidon, mikrokristallin cellulosa, magnesiumsilikat, natriumstärkelseglykolat, vattenfri kolloidal kiseldioxid, magnesiumstearat. *Dragering*: Eudragit L30D, talk, propylenglykol.

Miljöpåverkan

Akamprosat

Miljörisk: Användning av akamprosat har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Akamprosat är potentiellt persistent.

Bioackumulering: Akamprosat har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.5 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R)$$

$$\text{PEC} = 0.24 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 1575.35997 kg (total sold amount API in Sweden year 2018, data from IQVIA). No metabolism has been assumed in the PEC calculation and it has been assumed that 100% is excreted as the active parent molecule.

R = 0 % removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation)

P = number of inhabitants in Sweden = $9 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (Ref. I)

D = factor for dilution of wastewater by surface water flow = 10 (ECHA default) (Ref. I)

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

Algae (Selenastrum capricornutum):

EC₅₀ 72 h (Growth Rate) = > 1030 mg/L (guideline FDA TAD 4.01) (Reference II)

NOEC = ≥ 1030 mg/L (guideline FDA TAD 4.01) (Reference II)

Crustacean (Daphnia magna):

Acute toxicity

EC₅₀ 48h (Immobilization) = > 989 mg/L (guideline FDA TAD 4.08) (Reference III)

Fish (Oncorhynchus mykiss):

Acute toxicity

LC₅₀ 96 h (endpoint) = ≥ 993 mg/L (guideline FDA TAD 4.11)

(Reference IV)

Other ecotoxicity data:

Microorganisms in activated sludge

EC₅₀ 3 hours (Inhibition) > 1000 mg/L (OECD 209) (Reference V)

PNEC = 989 μg/L

PNEC (μg/L) = lowest L(E)C₅₀/1000, where 1000 is the assessment factor used. EC₅₀ for daphnia (989 mg/L) has been used for this calculation since it is the most sensitive of the three tested species.

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

PEC/PNEC = 0.24 / 989 = 0.00024, i.e. PEC/PNEC ≤ 0.1 which justifies the phrase "Use of akamprosat has been considered to result in insignificant environmental risk."

Degradation

Biotic degradation

Ready degradability:

Test results 5.6 % degradation in 28 days (guideline FDA TAD 3.11).

(Reference VI)

Inherent degradability:

No data available.

Simulation studies:

No data available.

Abiotic degradation

Hydrolysis:

Test results < 10 % degradation in 5 days (guideline FDA TAD 3.09).

(Reference VII)

Photolysis:

No data available.

Justification of chosen degradation phrase:

Akamprosate is not readily biodegradable and undergoes no hydrolysis. The phrase "Akamprosate is potentially persistent" is thus chosen.

Bioaccumulation

Partitioning coefficient:

Log Kow = -2.83 at approx. pH 7 (guideline FDA TAD 3.02). (Reference VIII)

Justification of chosen bioaccumulation phrase:

Since log Kow < 4 at pH 7, the substance has low potential for bioaccumulation.

Excretion (metabolism)

No data available.

References

- I. ECHA, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment. http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/information_requirements_en.htm
- II. Study report: Toxicity of Acamprosate to the Unicellular Green Alga, *Selenastrum capricornutum*, Determined Under Static Test Conditions; ABC Laboratories; USA; February 5, 2002
- III. Study report: Acute Toxicity of Acamprosate to the Water Flea, *Daphnia magna*, Determined Under Static Test Conditions (Screening Test); ABC Laboratories; USA; February 4, 2002
- IV. Study report: Acute Toxicity of Acamprosate to the Rainbow Trout, *Oncorhynchus mykiss*, Determined Under Static Test Conditions (Screening Test); ABC Laboratories; USA; February 4, 2002
- V. Study report: Activated Sludge, Respiration Inhibition Test of Acamprosate; ABC Laboratories; USA; March 8, 2002
- VI. Study report: Determination of the Aerobic Biodegradation in Water for Acamprosate; ABC Laboratories; USA; September 12, 2002
- VII. Study report: Hydrolysis Determination of Acamprosate; ABC Laboratories; USA; March 8, 2002
- VIII. Study report: Determination of Octanol/Water Partition Coefficient for Acamprosate; ABC Laboratories; USA; May 23, 2002

Förpackningsinformation

Enterotablett 333 mg (vit, bikonvex tablett, präglad "333" på ena sidan, diameter 10 mm)

84 styck blister, 261:40, F

168 styck blister, 484:05, F

6 x 84 styck blister, *tillhandahålls ej*