

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Campral, maagsapresistente tabletten 333 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 333 mg acamprosaatcalcium overeenkomend met 300 mg acamprosaat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Omhulde, maagsapresistente tablet

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Chronisch alcoholisme, als ondersteuning van de psychosociale begeleiding ter voorkoming van hernieuwd alcoholgebruik aansluitend aan een initiële ontwenningsskuur.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen:

- tot 60 kg: 4 tabletten per dag in 3 doses tijdens de maaltijd (2 tabletten 's morgens, 1 tablet 's middags en 1 tablet 's avonds)
- vanaf 60 kg: 6 tabletten per dag in 3 doses tijdens de maaltijd (2 tabletten 's morgens, 's middags en 's avonds)

Speciale patiëntengroepen:

Nierfunctiestoornissen:

- Milde nierfunctiestoornis (creatinine klaring 50-80 ml/min): geen dosisaanpassing aanbevolen
- Matige nierfunctiestoornis (creatinine klaring 30-50 ml/min): het is aanbevolen te starten met een dosis van 3 tabletten per dag verdeeld in 3 doses tijdens de maaltijd (1 tablet 's ochtends, 1 tablet 's middags en 1 tablet 's avonds)
- Ernstige nierfunctiestoornis (creatinine klaring \leq 30 ml/min): Campral is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Algemeen geldt dat de patiënt dient te worden gecontroleerd bij elke aandoening die mogelijk de nierfunctie kan veranderen.

Pediatrische patiënten

Campral dient niet voorgeschreven te worden ten behoeve van kinderen.

Ouderen

Campral dient niet voorgeschreven te worden ten behoeve van ouderen

De aanbevolen behandelingsduur bedraagt 1 jaar. Behandeling met Campral dient zo spoedig mogelijk na de ontwenningperiode te worden begonnen en dient te worden gecontinueerd tijdens een recidief.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- bij ernstige nierfunctiestoornis (creatinine klaring \leq 30 ml/min)
- bij het geven van borstvoeding

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Campral draagt niet bij aan de behandeling van onthoudingsverschijnselen tijdens de initiële ontwenningperiode.

Pediatrische patiënten en ouderen

Het wordt niet aangeraden Campral voor te schrijven bij kinderen en ouderen patiënten, aangezien er geen klinische gegevens beschikbaar zijn bij patiënten jonger dan 18 jaar en ouder dan 65 jaar.

Patiënten met nierfunctiestoornis:

Er is geen dosisaanpassing aanbevolen bij patiënten met een milde nierfunctiestoornis (creatinine klaring 50-80 ml/min). Bij patiënten met een matige nierfunctiestoornis (creatinine klaring 30-50 ml/min) is een dosisvermindering noodzakelijk (zie rubriek 4.7). Campral dient niet gegeven te worden aan patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinine klaring \leq 30 ml/min) (zie rubriek 4.3).

Patiënten met leverfunctiestoornis:

Ook wordt Campral niet aangeraden bij patiënten met ernstig leverfalen (Childs-Pugh classificatie C), aangezien klinische gegevens ontbreken.

Suicide:

In gecontroleerde klinische studies met acamprosaat kwamen bijwerkingen van suïcidale aard (zelfmoord gedachten, suïcide pogingen, voltooide suïcides) weinig voor, maar ze kwamen vaker voor bij patiënten die met acamprosaat behandeld werden dan bij patiënten die met placebo behandeld werden (1,4% vs. 0,5% bij studies tot 6 maanden; 2,4% vs. 0,8% bij langdurige studies). Voltooide suïcides kwamen voor bij 3 van de 2272 (0,13%) van de patiënt in de gepoolde acamprosaat groep (uit alle gecontroleerde studies) en bij 2 van de 1962 patiënten (0,10%) in de gepoolde placebogroep. Bijwerkingen gecodeerd als 'depressie' werden ongeveer even frequent gerapporteerd in de met acamprosaat behandelde patiëntengroep als in de met placebo behandelde patiënten. Het verband tussen alcoholafhankelijkheid, depressie en suïcide is welbekend en complex. Alcoholafhankelijke patiënten, inclusief die patiënten die met acamprosaat worden behandeld, dienen gecontroleerd te worden op het ontwikkelen van symptomen van depressieve aard en suïcidale gedachten. Indien deze symptomen zich voordoen, dienen familieleden en verwanten onmiddellijk medisch advies in te winnen.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdig gebruik van acamprosaat en alcohol heeft geen effect op de farmacokinetische eigenschappen van zowel alcohol als acamprosaat.

Hoewel voedsel bij de inname van acamprosaat de biologische beschikbaarheid in vergelijking met inname in nuchtere toestand vermindert, wordt het middel beter verdragen bij inname tijdens de maaltijd.

Bij gelijktijdige toediening van acamprosaat (2 g/dag) en naltrexon (50 mg/dag) nam de AUC van acamprosaat met 25% toe en de C_{max} met 33%, terwijl de plasma spiegels van naltrexon en metaboliet 6-beta-naltrexol onveranderd bleven. En werden er geen farmacodynamische interacties wat betreft cognitief functioneren geconstateerd. Dosisaanpassing is niet noodzakelijk.

In vitro enzyminhibitie data geven aan dat acamprosaat geen remmend effect heeft op het in vitro metabolisme van de cytochromen CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 en 3A4. Acamprosaat heeft geen inducerend effect op CYP1A2 en 3A4.

Er is geen aantoonbare farmacokinetische interactie van acamprosaat met diazepam. Acamprosaat heeft geen invloed op de farmacokinetiek van imipramine, anxiolytica, sedativa, slaapmiddelen en opiaten. De farmacokinetiek van acamprosaat wordt niet beïnvloed door disulfiram. Er is geen verschil geconstateerd in klinische of biologische bijwerkingen als Campral tegelijk wordt voorgeschreven met oxazepam, tetrabamaat of meprobamaat.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Over het gebruik van deze stof in de zwangerschap bij de mens bestaan onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen. Er zijn tot dusver geen aanwijzingen voor (schadelijkheid) foetotoxiciteit of teratogeneciteit bij dierproeven. Daarom mag Campral alleen na een zorgvuldige afweging van de benefit/risk ratio tijdens de zwangerschap gebruikt worden, wanneer de patiënte niet abstinent zal blijven zonder het gebruik van acamprosaat en er daarom een risico op foetotoxiciteit of teratogeneciteit door alcohol is.

Borstvoeding

Uit dierexperimenteel onderzoek is gebleken dat acamprosaat wordt uitgescheiden in de moedermelk. Gegevens betreffende de lactatie bij de mens ontbreken. Derhalve dient Campral niet te worden voorgeschreven aan vrouwen die borstvoeding geven.

Wanneer een vrouw die borstvoeding geeft, niet abstinent kan blijven zonder het gebruik van Campral, dan moet er een beslissing worden genomen, dat het geven van de borstvoeding moet worden stopgezet of het stopzetten van de behandeling met Campral. Daarbij dient rekening gehouden te worden met het belang van het geneesmiddel voor de patiënte.

Vruchtbaarheid

Er zijn tot nu toe geen schadelijke effecten bij de dierproeven geconstateerd. Het is niet bekend of Campral effect heeft op de vruchtbaarheid bij mensen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er zijn geen gegevens bekend over het effect van dit product op de rijvaardigheid. Een effect is echter niet waarschijnlijk.

4.8 Bijwerkingen

De volgende definities gelden voor de hieronder gebruikte frequentie terminologie:

zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen iedere frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar de afnemende ernst.

Maagdarmstelselaandoeningen:

zeer vaak: diarree

vaak: buikpijn, misselijkheid, braken, winderigheid

Huid- en onderhuidaandoeningen:

vaak: jeuk, maculo-papulaire rash

niet bekend: bulleuze huidreacties

Immuunsysteemaandoeningen:

niet bekend: overgevoelighedsreacties waaronder urticaria, angio-oedeem of anafylactische reacties.

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen:

vaak: frigiditeit of impotentie.

Psychische stoornissen:

vaak: verminderd libido

soms: verhoogd libido

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Bij gevallen van acute overdosering met acamprosaat alleen, werden over het algemeen geen symptomen gemeld. Diarree was het enige symptoom dat aan acamprosaat overdosis toegeschreven kon worden.

Hypercalciëmie is nooit beschreven. Mocht acute hypercalciëmie optreden, dan dient dit adequaat behandeld te worden.

Behandeling van overdosering is gericht op symptomen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Middelen bij alcoholverslaving, ATC-code: N07BB03

Werkingsmechanisme

Acamprosaat (calcium acetylhomotaurinaat) is een psychotropicum met een chemische structuur, die lijkt op die van aminozuur-neurotransmitters zoals taurine en gamma-aminoboterzuur (GABA), maar met een acetylring die de passage door de bloed-hersenbarrière mogelijk maakt. Acamprosaat kan gezien worden als een modulator van de NMDA receptor. Bij chronisch alcoholgebruik is het belangrijkste mechanisme van acamprosaat het antagonen van de hyperexcitatie van het NMDA (glutamaat)-receptorcomplex via een specifieke bindingsplaats. Acamprosaat herstelt de balans tussen de inhiberende transmitter GABA en de excitatoire transmitter glutamaat.

Dierproeven toonden een specifiek effect aan van acamprosaat op alcoholafhankelijkheid aangezien deze een vermindering van de vrijwillige alcohol-inname liet zien bij alcohol-afhankelijke ratten.

5.2 Farmacokinetische eigenschappenAbsorptie

De absorptie van acamprosaat uit het maagdarmkanaal is gering en verloopt geleidelijk via paracellulaire opname. T_{\max} varieert van 0.75 tot 2.5 uur. De acamprosaatspiegels nemen lineair toe met de dosis. De biologische beschikbaarheid is ongeveer 11%. De biologische beschikbaarheid neemt met ongeveer 23% af indien toegediend met of onmiddellijk na een maaltijd. Steady-state concentraties worden bereikt na 5 tot 7 dagen dagelijkse orale toediening en de steady-state plasma concentraties liggen tussen de 370-650 ng/ml.

Distributie

Acamprosaat bindt niet aan plasma eiwitten. Het distributievolume bedraagt ongeveer 70 l.

Biotransformatie en eliminatie

Acamprosaat wordt praktisch geheel onveranderd uitgescheiden via de nieren. De schatting van de eliminatie halfwaarde tijd wordt bepaald door de langzame absorptie; na orale absorptie bedraagt de eliminatie halfwaarde tijd ongeveer 33 uur, en slechts 3 uur na intraveneuze toediening. Vanwege de geleidelijke absorptie kan acamprosaat verdeeld over de dag worden toegediend. De totale klaring van acamprosaat is lineair gerelateerd aan renale eliminatie capaciteit (creatinine klaring).

Bijzondere patiënten groepen

Patiënten met nierfunctiestoornis

Bij patiënten met matige (creatinine klaring 20-50 ml/min) en ernstige nierfunctiestoornis (creatinine klaring <20 ml/min), is de C_{\max} twee tot vier maal hoger en de halfwaardetijd is twee tot drievoud langer (zie ook sectie 4.2 en 4.3). Er zijn geen gegevens bekend over patiënten met milde nierfunctiestoornis.

Patiënten met leverfunctiestoornis

Klaring van acamprosaat in chronische alcoholisten is vergelijkbaar met gezonde proefpersonen, hetgeen impliceert dat acamprosaat niet wordt gemetaboliseerd door de lever. In patiënten met milde tot matige leverfunctiestoornissen (Child-Pugh A en B) waren de acamprosaat plasma spiegels geobserveerd ten opzichte van gezonde proefpersonen van dezelfde leeftijd gelijk.

Ouderen

Eliminatie van acamprosaat bij ouderen is niet onderzocht.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Acamprosaat heeft geen genotoxische, carcinogene of teratogene eigenschappen en heeft geen ongunstig effect op de voortplanting.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Crospovidon, microkristallijne cellulose, magnesiumsilicaat, natrium zetmeel glycolaat, colloïdaal siliciumdioxide, magnesiumstearaat, polyacrylaathars, talk, propyleenglycol.

Campral bevat per tablet 33,3 mg calcium

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakking met 7 doordrukstrips (PVC/PVDC Aluminium) à 12 tabletten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

MERCK BV
Tupolevlaan 41-61
1119 NW Schiphol-Rijk

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 18220

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14-11-1995

Datum van laatste verlenging: 14-11-2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.8 en 4.9: 1 februari 2021