

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	ACAMPROSATO CÁLCICO
<b>Forma farmacéutica:</b>	Tableta revestida gastro-resistente
<b>Fortaleza:</b>	333 mg
<b>Presentación:</b>	Estuche por 5 blísteres de PVC/AL con 10 tabletas revestidas gastro-resistente cada uno.
<b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>	ROTIFARMA S.R.L. Moscú, Federación de Rusia.
<b>Fabricante, país:</b>	CONSERN PHARMA LIMITED. Ludhiana, India.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	070-19D2
<b>Fecha de Inscripción:</b>	14 de agosto de 2019
<b>Composición:</b>	
Cada tableta revestida gastro-resistente contiene:	
Acamprosato cálcico	333,0 mg
Lactosa monohidratado	100,0 mg
<b>Plazo de validez:</b>	24 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 25 °C. Protéjase de la luz y la humedad.

### Indicaciones terapéuticas:

ACAMPCON-333 se indica para el mantenimiento de abstinencia del alcohol en pacientes con dependencia del alcohol que son abstinentes al iniciar el tratamiento. El tratamiento con ACAMPCON-333 debe ser parte de un programa de dirección integral que incluya soporte psicosocial.

La eficacia de ACAMPCON-333 en promover la abstinencia no ha sido demostrada en sujetos que no se han sometido a desintoxicación y no alcanzaron la abstinencia al alcohol antes de empezar tratamiento con ACAMPCON-333. La eficacia de ACAMPCON-333 en promover abstinencia de alcohólicos en abusadores de polisustancias no se ha determinado adecuadamente.

### Contraindicaciones:

ACAMPCON-333 está contraindicado en pacientes que hayan demostrado previamente

hipersensibilidad al acamprosato o a cualquiera de sus componentes.

ACAMPCON-333 está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal severa (aclaramiento de la creatinina <30 mL/min).

Contiene lactosa, no administrar en pacientes con intolerancia a la lactosa.

**Precauciones:**

Pacientes con diabetes mellitus.

**Advertencias especiales y precauciones de uso:**

El uso de ACAMPCON-333 no elimina o disminuye los síntomas de abstinencia.

**General**

**Insuficiencia Renal:** El tratamiento con ACAMPCON-333 en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de la creatinina de 30-50 mL/min) requiere una reducción de la dosis. Los pacientes con insuficiencia renal severa (aclaramiento de la creatinina <30 mL/min) no deben tomar ACAMPCON-333.

**Suicidología:** En los ensayos clínicos controlados de ACAMPCON-333, los eventos adversos de naturaleza suicida (idea suicida, intentos de suicidio, suicidio completado) fueron de forma general infrecuentes, pero fueron más comunes en los pacientes tratados con ACAMPCON-333 que los pacientes tratados con placebo (1.4% vs. 0.5% en estudios de 6 meses o menos; 2.4% vs. 0.8% en estudios con duración de un año). Los suicidios completados ocurrieron en 3 de 2272 (0.13%) pacientes en el grupo total de acamprosato a partir de todos los estudios controlados y 2 de 1962 pacientes (0.10%) en el grupo placebo. Los eventos adversos codificados como "depresión" fueron reportados con tasas similares en los pacientes tratados con ACAMPCON-333 y los pacientes tratados con placebo. Aunque muchos de estos acontecimientos ocurrieron en el contexto de reincidencia alcohólica, no se identificó ningún patrón consistente de relación entre el curso clínico de recuperación del alcoholismo y el surgimiento de tendencia suicida. La interrelación entre la dependencia del alcohol, la depresión y la tendencia suicida es bien reconocida y compleja. Los pacientes dependientes del alcohol, incluyendo los que están siendo tratados con ACAMPCON-333 deben ser monitoreados para el desarrollo de síntomas de depresión o de idea suicida. Las familias y los asistentes del paciente tratado con ACAMPCON-333 deben ser alertados de la necesidad de un monitoreo para surgimiento de síntomas de depresión o idea suicida y reportar estos síntomas al proveedor de atención médica del paciente.

**Información para Pacientes**

A los médicos se les recomienda tratar los siguientes asuntos con los pacientes para quienes prescriben ACAMPCON-333.

Cualquier sicotrópico puede deteriorar el juicio, el pensamiento o las habilidades motoras. Los pacientes deben ser advertidos sobre la utilización de maquinaria peligrosa, incluyendo autos, hasta que tengan razonablemente la certeza de que la terapia ACAMPCON-333 no afecta su habilidad para involucrarse en tales actividades.

Debe recomendarse a los pacientes que notifiquen a su médico si se embarazan o tienen la intención de embarazarse durante la terapia.

Debe recomendarse a los pacientes que notifiquen a su médico si están lactando.

Debe aconsejarse a los pacientes continuar la terapia con ACAMPCON-333 según se indica, incluso en el caso de reincidencia y deben recordar discutir con su médico cualquier consumo de bebida renovado.

Debe aconsejarse a los pacientes que ACAMPCON-333 se utiliza para ayudar a mantener la abstinencia solamente cuando forma parte de un programa de tratamiento que incluye asesoramiento y ayuda.

## **Efectos indeseables:**

Los datos de eventos adversos descritos más abajo reflejan la experiencia de seguridad de más de 7000 pacientes expuestos a ACAMPCON-333 por hasta un año, incluyendo más de 2000 expuestos que participaron en pruebas controladas con placebo.

### **Eventos Adversos que Condujeron a Descontinuación**

En las pruebas controladas con placebo de 6 meses o menos, 8% de los pacientes tratados con ACAMPCON-333 descontinuaron el tratamiento debido a un evento adverso, al compararlos con el 6% de los pacientes tratados con placebo. En estudios más largos que 6 meses, la tasa de descontinuación debido a los acontecimientos adversos fue 7% en ambos, los tratados con placebo y los pacientes tratados con ACAMPCON-333. Solamente la diarrea fue asociada con la descontinuación en más del 1% de los pacientes (2% de los tratados con ACAMPCON-333 vs. 7% de pacientes tratados con placebo). Otros eventos, incluyendo náusea, depresión y ansiedad, mientras que daban razón para descontinuar el tratamiento en menos del 1% de los pacientes, no obstante, fueron citados más comúnmente en asociación con la descontinuación del tratamiento en los pacientes tratados con ACAMPCON-333 que en los pacientes tratados con placebo.

### **Eventos Adversos Comunes Reportados en Ensayos Controlados**

Los eventos adversos no serios comunes, fueron colectados espontáneamente en algunos estudios controlados y usando una lista de chequeo de otros estudios. El perfil general de acontecimientos adversos fue similar usando cada método. La Tabla 1 muestra los eventos que ocurrieron en cualquier grupo de tratamiento con ACAMPCON-333 en una tasa de 3% o más y mayor que el grupo de placebo, en ensayos clínicos controlados con eventos adversos reportados espontáneamente. Las frecuencias reportadas de eventos adversos representan la proporción de individuos que experimentaron, al menos una vez, un acontecimiento adverso emergente en el tratamiento del tipo listado, sin considerar la relación causal de los acontecimientos para el fármaco.

### **Otros Eventos Observados Durante la Evaluación Pre-Comercialización de ACAMPCON-333**

Lo siguiente es un listado de términos que reflejan el tratamiento emergente de eventos adversos reportados por pacientes tratados con ACAMPCON-333 en 20 ensayos clínicos (4461 pacientes tratados con ACAMPCON-333, de los cuales 3526 de estos recibieron la dosis máxima recomendada de 1998 mg/día por hasta un año de duración). Este listado no incluye aquellos eventos adversos citados anteriormente; eventos en los cuales la causa debida al fármaco se consideró remota; eventos que fueron tan generales como para ser informativos; y eventos reportados solamente una vez el cual probablemente no fuera agudo y con riesgo para la vida.

Los eventos se clasificaron por sistemas del cuerpo y se listaron de acuerdo con la disminución de su frecuencia según las definiciones siguientes: eventos adversos frecuentes son aquellos que ocurren por lo menos en 1/100 pacientes (solamente aparecen en este listado los que no están ya incluidos en el resumen de eventos adversos en ensayos clínicos controlados); eventos adversos infrecuentes son aquellos que ocurren de 1/100 a 1/1000 pacientes; eventos raros son los que ocurren en menos de 1/1000 pacientes.

#### **Síntomas Generales-**

Frecuente: dolor de cabeza, dolor abdominal, dolor en la espalda, infección, síndrome gripal, dolor en el pecho, escalofríos, intento de suicidio.

Infrecuente: fiebre, sobredosis intencional, malestar, reacción alérgica, absceso, dolor en el cuello, hernia, daño intencional.

Raro: ascitis, edema facial, reacción de fotosensibilidad, aumento del abdomen, muerte súbita.

## Sistema Cardiovascular

Frecuente; Palpitación, síncope.

Infrecuente: hipotensión, taquicardia, hemorragia, angina de pecho, migraña, vena varicosa, infarto miocárdico, flebitis, hipotensión postural.

Raro; Colapso cardíaco, oclusión mesentérica arterial, cardiomiopatía, tromboflebitis profunda, shock.

## Sistema Digestivo

Frecuente; vómito, dispepsia, estreñimiento, aumento del apetito

Infrecuente: pruebas para función hepática anormales, gastroenteritis, gastritis, disfagia, eructo, hemorragia gastrointestinal, inflamación del páncreas, hemorragia rectal, cirrosis hepática, esofagitis, hematemesis, náusea y vómitos, hepatitis.

Raro: melena, úlcera gástrica, colecistitis, colitis, úlcera duodenal, ulceración de la boca, carcinoma de hígado.

## Sistema Endocrino

Raro: bocio, hipotiroidismo.

## Sistema Hematológico y Linfático

Infrecuente: anemia, equimosis, eosinofilia, linfocitosis, trombocitopenia.

Raro: Leucopenia, linfadenopatía, monocitosis.

## Trastornos Metabólicos y Nutricionales

Frecuente: edema periférico, ganancia de peso

Infrecuente: pérdida de peso, hiperglucemia, SGOT aumentada, SGPT aumentada, gota, sed, hiperuricemia, diabetes mellitus, avitaminosis, bilirrubinemia

Raro: fosfatasa alcalina aumentada, creatinina aumentada, hiponatremia, deshidrogenasa láctica aumentada.

## Sistema Osteomioarticular

Frecuente: mialgia; artralgia; Infrecuente: calambres musculares

Raro: Artritis reumatoide, miopatía.

## Sistema Nervioso

Frecuente: somnolencia. Líbido disminuida, amnesia, pensamientos anormales, temblor, vasodilatación, hipertensión.

Infrecuente: convulsión, confusión, libido aumentada, vértigo, síntomas de abstinencia, apatía, idea suicida, neuralgia, hostilidad, agitación, neurosis, sueños anormales, alucinaciones, hiperestesia.

Raro: ansia por ingerir alcohol, psicosis, actividad motora exagerada, espasmos musculares, despersonalización, salivación aumentada, reacción paranoide, tortícolis, encefalopatía, reacción maníaca.

## Sistema Respiratorio

Frecuente: Rinitis, tos aumentada, disnea, faringitis, bronquitis; Infrecuente; Asma, epistaxis, neumonía

Raro: Laringismo, embolia pulmonar.

## Piel y Faneras

Frecuente: erupción cutánea; Infrecuente: acné, eczema, alopecia, exantema máculopapular, sequedad de la piel, urticaria, dermatitis exfoliativa, erupción bullosa

Raro: psoriasis.

Sentidos Especiales:

Frecuente: visión anormal, perversión del gusto.

Infrecuente: Zumbido en los oídos, ambliopía, sordera.

Raro: Oftalmitis, diplopía, fotofobia.

Sistema Urogenital

Frecuente: impotencia.

Infrecuente: metrorragia, frecuencia urinaria, infección del tracto urinario, función sexual anormal, incontinencia urinaria, vaginitis.

Raro: cálculo renal, eyaculación anormal, hematuria, menorragia, nicturia, poliuria, urgencia urinaria.

Eventos Adversos Observados Durante la Evaluación Post-Comercialización No-US de ACAMPCON-333 (acamprosato cálcico).

Aunque no se ha encontrado ninguna relación causal para ACAMPCON-333, el evento adverso serio de deficiencia renal aguda se ha reportado para ser asociado temporalmente al tratamiento con ACAMPCON-333 en al menos 3 pacientes y no está descrito en algún sitio del etiquetado.

#### **Posología y modo de administración:**

La dosis recomendada de ACAMPCON-333 es dos tabletas de 333 mg (cada dosis debe ser un total de 666 mg) tomadas tres veces al día. Aunque la dosificación puede hacerse sin tener en cuenta las comidas, la dosificación con comidas fue utilizada durante pruebas clínicas y es sugerida como una ayuda para la conformidad en esos pacientes que regularmente comen tres comidas diariamente. Una dosis más baja puede ser efectiva en algunos pacientes.

#### **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

Interacciones Fármaco-Fármaco

Acamprosato no tuvo potencial inductor en los sistemas del citocromo CYP1A2 y 3A4, y en estudios de inhibición *in vitro* sugieren que el acamprosato no inhibe el metabolismo *in vivo* mediado por el citocromo CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, o 3A4. La farmacocinética de ACAMPCON-333 no fue afectada cuando se coadministró con alcohol, disulfiram o diazepam.

De modo semejante, las farmacocinéticas del etanol, diazepam y nordiazepam, imipramina y desipramina, naltrexona y 6-beta naltrexol no fueron afectadas después de la coadministración de ACAMPCON-333. Sin embargo, la coadministración de ACAMPCON-333 con naltrexona condujo a un incremento de 33% en la  $C_{max}$  y un incremento de 25% en el ABC del acamprosato. Ningún ajuste de dosis se recomienda en tales pacientes.

#### **Uso en Embarazo y lactancia:**

Embarazo Categoría C:

Efectos Teratogénicos: Acamprosato cálcico ha demostrado ser teratogénico en ratas cuando se administra en dosis aproximadamente iguales a la dosis humana (en base a  $mg/m^2$ ) y en conejos cuando se administra en dosis aproximadamente 3 veces la dosis humana (en base a  $mg/m^2$ ). Acamprosato cálcico produce un incremento, relacionado con la dosis, del número de fetos con malformaciones en ratas a una dosis oral de 300 mg/kg/día o

mayor (aproximadamente iguales a la dosis máxima oral recomendada en humanos en base a  $\text{mg}/\text{m}^2$ ). Las malformaciones incluyen hidronefrosis, malformación del iris, displasia retinal y arteria subclavia retroesofágica. No se observó ningún resultado en una dosis oral de 50  $\text{mg}/\text{kg}/\text{día}$  (aproximadamente un quinto de la dosis oral diaria máxima recomendada en humanos en base a  $\text{mg}/\text{m}^2$ ). Una incidencia creciente del hidronefrosis también fue observada en los conejos Burgundy Tawny en las dosis orales de 400  $\text{mg}/\text{kg}/\text{día}$  o mayor (aproximadamente 3 veces la dosis oral diaria máxima recomendada en humanos en base a  $\text{mg}/\text{m}^2$ ). No se observó ningún efecto en el desarrollo de los conejos blancos New Zealand en las dosis orales hasta 1000  $\text{mg}/\text{kg}/\text{día}$  (aproximadamente 8 veces la dosis oral diaria máxima recomendada en humanos en base a  $\text{mg}/\text{m}^2$ ). Los resultados en animales se deben considerar en lo referente a los efectos adversos en el desarrollo conocidos del alcohol etílico, que incluyen las características del síndrome de alcohol fetal (dimorfismo craneofacial, retraso de crecimiento intrauterino y postnatal, desarrollo psicomotor e intelectual retardado) y formas más leves de trastornos neurológicos y del comportamiento en seres humanos. No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. ACAMPCON-333 se debe utilizar durante embarazo solamente si la ventaja potencial justifica el riesgo potencial al feto

**Efectos No-teratogénicos:** Un estudio realizado en ratones embarazadas a las que se administró acamprosato cálcico por vía oral, comenzando el Día 15 de gestación hasta el final de la lactancia en el día 28 postnatal, demostró un aumento en la incidencia de fetos mortinatos a dosis de 960  $\text{mg}/\text{kg}/\text{día}$  o mayor (aproximadamente 2 veces la dosis oral diaria máxima recomendado en humanos en base a  $\text{mg}/\text{m}^2$ ). No se observaron efectos a dosis de 320  $\text{mg}/\text{kg}/\text{día}$  (aproximadamente la mitad de la dosis oral diaria recomendada en humanos en base a  $\text{mg}/\text{m}^2$ ).

#### Trabajo de Parto y Parto

El potencial de ACAMPCON-333 de afectar la duración del trabajo de parto y el parto se desconoce.

#### Madres Lactantes

En estudios en animales, acamprosato cálcico se excretó en la leche de ratas lactantes dosificadas oralmente con acamprosato cálcico. La concentración de acamprosato en la leche comparada con la sangre fue 1.3:1. Se desconoce si acamprosato se excreta en la leche humana. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche humana, se debe tener precaución cuando se administra ACAMPCON-333 a una mujer durante la lactancia.

#### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

Los pacientes deben ser advertidos sobre la utilización de maquinaria peligrosa, incluyendo autos, hasta que tengan razonablemente la certeza de que la terapia ACAMPCON-333 no afecta su habilidad para involucrarse en tales actividades.

#### **Sobredosis:**

En todos los casos reportados de sobredosis aguda con ACAMPCON-333 (total de dosis reportada de hasta 56 g de acamprosato cálcico), el único síntoma que pudiera estar razonablemente asociado con ACAMPCON-333 fue diarrea o hipercalcemia. Hipercalcemia no se ha reportado en casos de sobredosis aguda. El riesgo de hipercalcemia debe considerarse solamente como una sobredosis crónica. El tratamiento de la sobredosis debe ser sintomático y de soporte.

#### **Propiedades farmacodinámicas:**

N07BB03 Drogas usadas en la dependencia del alcohol

El mecanismo de acción del acamprosato en el mantenimiento de la abstinencia al alcohol no se comprende completamente. En la exposición alcohólica crónica, de forma hipotética, existe un balance de alerta normal entre la inhibición y la excitación neuronal. *In vitro* e *in*

vivo los estudios en animales han provisto pruebas para sugerir que acamprosato puede interactuar con el glutamato y los sistemas neurotransmisores GABA centralmente, lo que ha conducido a la hipótesis que el acamprosato restaura este balance.

Los estudios farmacodinámicos han demostrado que acamprosato cálcico reduce el consumo de alcohol en animales dependientes al alcohol de una manera dependiente a la dosis y que este efecto parece ser específico al alcohol y a los mecanismos de dependencia al alcohol.

Acamprosato cálcico tiene una actividad insignificante en el sistema nervioso central (SNC) en animales fuera de sus efectos en la dependencia del alcohol, no exhibiendo actividad anticonvulsionante, antidepresiva o ansiolítica.

La administración de acamprosato de calcio no está asociada con el desarrollo de tolerancia o la adicción en estudios en animales.

No se conoce que ACAMPCON-333 provoque aversión alcohólica y no causa una reacción semejante a la del disulfiram como resultado de la ingestión de etanol.

### **Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

#### **Absorción**

La biodisponibilidad absoluta de ACAMPCON-333 después de la administración oral es unos 11%. Las concentraciones en estado estacionario en el plasma de acamprosato se alcanzan dentro de los 5 días de dosificación, Las concentraciones pico en estado estacionario en el plasma después de dosis de ACAMPCON-333 de 2 tabletas x 333 mg, tres veces al día promedian 350 ng/mL y ocurren a las 3-8 horas post-dosis. La coadministración de ACAMPCON-333 con los alimentos disminuye la biodisponibilidad, medida por  $C_{max}$  y ABC, por aproximadamente 42% y 23%, respectivamente. El efecto de los alimentos en la absorción no es clínicamente significativo y no es necesario el ajuste de la dosis.

#### **Distribución**

El volumen de distribución para acamprosato después de administración intravenosa se estima que sea 72-109 litros (aproximadamente 1 L/kg). La unión a las proteínas en el plasma del acamprosato es insignificante.

#### **Metabolismo**

Acamprosato no sufre metabolismo.

#### **Eliminación**

Después de la dosificación oral de 2 tabletas x 333 mg de ACAMPCON-333, la vida media terminal varía desde aproximadamente 20 - 33 horas. Después de la administración oral de ACAMPCON-333, la principal vía de excreción es los riñones como acamprosato.

#### **Poblaciones Especiales**

Género: ACAMPCON-333 no exhibe ninguna diferencia significativa entre sujetos masculinos y femeninos.

Edad: La farmacocinética de ACAMPCON-333 no se ha evaluado en la población geriátrica. No obstante, debido a que la función renal disminuye en los pacientes ancianos y que acamprosato se excreta sin cambios por la orina, posiblemente las concentraciones de acamprosato en el plasma sean más elevadas en la población anciana comparada con los adultos jóvenes.

Pediatría: La farmacocinética de ACAMPCON-333 no se ha evaluado en la población pediátrica.

Insuficiencia Renal: Las concentraciones pico en el plasma después de la administración de una dosis única de 2 tabletas x 333 mg de ACAMPCON-333 a pacientes con insuficiencia renal moderada a severa fueron 2 veces y 4 veces más altas, respectivamente, comparadas con sujetos sanos. De forma similar, la vida media de eliminación fue cerca de 1.8 veces y 2.6 veces más lenta, respectivamente, comparada con sujetos sanos. Hay una relación lineal entre los valores de aclaramiento de la creatinina y el aclaramiento total aparente en el plasma, el aclaramiento renal y la vida media en plasma del acamprosato. Se recomienda una dosis de 1 tableta x 333 mg de ACAMPCON-333, tres veces al día en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de la creatinina de 30-50 mL/min, ver también PRECAUCIONES).

Los pacientes con insuficiencia renal severa (aclaramiento de la creatinina <30 mL/min) no deben tomar ACAMPCON-333 (ver también CONTRAINDICACIONES).

Insuficiencia Hepática: Acamprosato no es metabolizado por el hígado y la farmacocinética de ACAMPCON-333 no está alterada en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (grupos A y B de la clasificación Child-Pugh). No se recomiendan ajustes de dosis en estos pacientes.

Sujetos dependientes de alcohol: Un estudio cruzado de comparación de ACAMPCON-333 a dosis de 2 tabletas x 333 mg tres veces al día indicaron una farmacocinética similar entre sujetos dependientes de alcohol y sujetos sanos.

**Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

No procede.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 14 de agosto de 2019.