

阿坎酸鈣 333 毫克緩釋錠

Acamprosate calcium 333 mg Delayed-Release Tablets

完整處方資訊

1 適應症與用藥方法

阿坎酸鈣緩釋錠適用於協助酒精依賴患者在治療初期保持戒酒。阿坎酸鈣緩釋錠治療應屬於涵蓋社會心理支持之全面性管理計畫的一部分。

阿坎酸鈣緩釋錠之促進戒酒功效，尚未針對在開始治療前未經歷戒酒過程及未達戒酒目的之受試者進行驗證，且未適當評估阿坎酸鈣緩釋錠促進多種物質濫用者戒酒的功效。

2 劑量及給藥方式

本藥須由醫師處方使用

阿坎酸鈣緩釋錠之建議劑量為每日三次，每一次服用兩片 333 毫克藥錠（每一次的劑量總計為 666 毫克）。較低劑量可能對某些患者有效。

雖然在服藥時無須考慮用餐情況，但是在臨床試驗過程中是配合用餐時間服藥，並建議每日三餐規律進食的患者配合用餐時間服藥。

應於酒精戒斷期後、患者已達成戒酒時，盡快開始進行阿坎酸鈣緩釋錠治療，若患者復發時，亦應維持治療。阿坎酸鈣緩釋錠治療應屬於全面性社會心理治療計畫的一部分。

完整賦形劑清單，請參閱藥品說明(11)。

2.1 腎功能不全患者之劑量

中度腎功能不全患者（肌酸酐清除速率為每分鐘 30 至 50 毫升）的建議起始劑量為每日三次，每一次服用一片 333 毫克藥錠。禁止將阿坎酸鈣緩釋錠使用於重度腎功能不全患者（肌酸酐清除速率為每分鐘 $\leq$ 30 毫升）[請參閱禁忌症(4.2)、警語及注意事項(5.1)、特殊族群的用藥方法(8.6)與臨床藥理學(12.3)]。

3 劑型與劑量強度

333 毫克阿坎酸鈣緩釋錠為白色至米白色的圓形雙凸狀腸溶膜衣錠，單面壓印有「435」字樣。

4 禁忌症

4.1 Acamprosate calcium 過敏反應

禁止將 Acamprosate calcium 使用於先前曾對 Acamprosate calcium 或其任何成分出現過敏反應的患者。

4.2 重度腎功能不全

禁止將阿坎酸鈣緩釋錠使用於重度腎功能不全患者（肌酸酐清除速率為每分鐘 $\leq$ 30 毫升）[請參閱劑量及給藥方式(2.1)、警語及注意事項 (5.1)、特殊族群的用藥方法(8.6)與臨床藥理學(12.3)]。

5 警語及注意事項(紅框 禁忌、警語、副作用及注意事項)

5.1 腎功能不全

中度腎功能不全患者（肌酸酐清除速率為每分鐘 30 至 50 毫升）必須減少劑量 [請參閱劑量及給藥方式(2.1)]。禁止阿坎酸鈣緩釋錠使用於重度腎功能不全患者（肌酸酐清除速率為每分鐘≤30 毫升） [請參閱劑量及給藥方式(2.1)、禁忌症(4.2)、特殊族群的用藥方法(8.6)與臨床藥理學(12.3)]。

5.2 自殺傾向與憂鬱症

整體而言，在 Acamprosate calcium 的臨床對照試驗中不常見自殺性質的不良事件（自殺意念、自殺企圖、自殺死亡），但是，相較於接受安慰劑治療的患者，接受 Acamprosate calcium 治療的患者較常發生此類事件（6 個月內的研究數據為 0.5% 相對於 1.4%，持續一年的研究數據為 0.8% 相對於 2.4%）。在所有的對照研究中，Acamprosate calcium 組的 2272 位患者有 3 人(0.13%) 自殺死亡，安慰劑組的 1962 位患者有 2 人(0.10%)自殺死亡。在接受 Acamprosate calcium 治療與安慰劑治療的患者中，發生標記為「憂鬱症」之不良事的比例相似，儘管其中有許多事件是在酒癮復發的情況下發生，且酒精依賴與憂鬱症及自殺傾向之間的關係亦廣受認同，並十分且複雜，但是，研究人員仍無法在酗酒康復的臨床進程與出現自殺傾向之間確認一貫的關係模式，因此，應監測酒精依賴患者之憂鬱症狀或自殺念頭的發展，包括接受 Acamprosate calcium 治療的患者。接受 Acamprosate calcium 治療之患者的家屬和照護者，應注意觀察患者是否出現憂鬱症狀或自殺傾向，若出現此類症狀，應告知醫護人員。

5.3 酒精戒斷症候群

服用 Acamprosate calcium，無法消除或減少戒斷症狀。

6 不良反應

6.1 臨床試驗經驗

由於臨床試驗的執行條件差異很大，因此在一種藥物之臨床試驗中觀察到的不良反應率，無法直接與在另一種藥物之臨床試驗中觀察到的不良反應率進行比較，亦無法反映臨床實務觀察到的不良反應率。

藥品標籤中說明之與 Acamprosate calcium 有關的臨床顯著嚴重不良反應，包括自殺傾向和憂鬱症以及急性腎衰竭 [請參閱警語及注意事項(5.2)與不良反應(6.2)]。

下文所述之不良事件數據為 7000 位以上患者接觸 Acamprosate calcium 長達一年的安全經驗，包括超過 2000 位曾參與安慰劑對照試驗的患者。

導致治療終止的不良事件

在為期 6 個月內的安慰劑對照試驗中，接受 Acamprosate calcium 治療的患者有 8% 因為不良事件而終止治療，接受安慰劑治療的患者則有 6% 中斷治療。在為期 6 個月以上的研究中，接受 Acamprosate calcium 治療與安慰劑治療之患者因不良事件而終止治療的比率皆為 7%，僅

有 1%以上之患者因腹瀉終止治療（接受 Acamprosate calcium 治療者為 2%，接受安慰劑治療者為 0.7%）。雖然其他反應，包括噁心、憂鬱症及焦慮等，亦會導致 1%以下之患者停止治療，但是相較於接受安慰劑治療的患者，這些反應較常引述為與接受 Acamprosate calcium 治療之患者停止治療有關。

對照試驗中報告的常見不良事件

某些對照研究會自發性地收集常見不良事件，其他研究則是使用檢查清單之方式，無論採用何種方法，不良事件的整體概況均相似。表 1 為自發性報告不良事件之臨床對照試驗中，任何 Acamprosate calcium 治療組發生之比率為 3%以上，且發生率高於安慰劑組的反應。不良事件的報告頻率係代表至少經歷一次治療引發之該類不良事件的人數比例，未考慮事件與藥物的因果關係。

表 1. 在自發性報告不良事件的臨床對照試驗中，任何 Acamprosate calcium 治療組發生之比率至少為 3%以上，且發生率高於安慰劑組的反應。

人體系統／慣用術語	發生反應的患者人數(%)			
	Acamprosate calcium 劑量為每日 1332 毫克	Acamprosate calcium 劑量為每日 1998 毫克*	Acamprosate calcium 匯集數據†	安慰劑組
治療組患者人數	397	1539	2019	1706
發生 AE 的患者 人數(%)	248 (62%)	910 (59%)	1231 (61%)	955 (56%)
全身	121 (30%)	513 (33%)	685 (34%)	517 (30%)
意外受傷‡	17 (4%)	44 (3%)	70 (3%)	52 (3%)
無力	29 (7%)	79 (5%)	114 (6%)	93 (5%)
疼痛	6 (2%)	56 (4%)	65 (3%)	55 (3%)
消化系統	85 (21%)	440 (29%)	574 (28%)	344 (20%)
厭食症	20 (5%)	35 (2%)	57 (3%)	44 (3%)
腹瀉	39 (10%)	257 (17%)	329 (16%)	166 (10%)
脹氣	4 (1%)	55 (4%)	63 (3%)	28 (2%)
噁心	11 (3%)	69 (4%)	87 (4%)	58 (3%)
神經系統	150 (38%)	417 (27%)	598 (30%)	500 (29%)
焦慮§	32 (8%)	80 (5%)	118 (6%)	98 (6%)
憂鬱症	33 (8%)	63 (4%)	102 (5%)	87 (5%)
頭暈	15 (4%)	49 (3%)	67 (3%)	44 (3%)
口乾	13 (3%)	23 (1%)	36 (2%)	28 (2%)
失眠	34 (9%)	94 (6%)	137 (7%)	121 (7%)

感覺異常	11 (3%)	29 (2%)	40 (2%)	34 (2%)
皮膚及附屬器官	26 (7%)	150 (10%)	187 (9%)	169 (10%)
搔癢	12 (3%)	68 (4%)	82 (4%)	58 (3%)
出汗	11 (3%)	27 (2%)	40 (2%)	39 (2%)

* 包含 258 位採用不同劑量強度和療程，且 Acamprosate calcium 劑量為每日 2000 毫克的患者。

† 包含前兩欄的所有患者以及 83 位採用不同劑量強度和療程，且 Acamprosate calcium 劑量為每日 3000 毫克的患者。

‡ 包含試驗委託者標示為「骨折」之事件。

§ 包含試驗委託者標示為「神經質」之事件。

伴隨治療

在臨床試驗中，接受 Acamprosate calcium 治療，並伴隨服用抗焦慮藥、催眠藥和鎮靜劑（包含苯二氮平類）或非鴉片類止痛劑的患者，以及接受安慰劑，並伴隨服用上述藥物之患者具有相似的安全性。相較於僅服用其中一種藥物的患者，接受 Acamprosate calcium 治療，並伴隨服用抗憂鬱劑的患者較常報告出現體重增加及減少的情形。

Acamprosate calcium 上市前之評估期間觀察到的其他反應

下文列出在 20 項臨床試驗中，接受 Acamprosate calcium 治療患者報告的治療引發不良事件（在 4461 位接受 Acamprosate calcium 治療的患者中，有 3526 位每日接受 1998 毫克的最高建議劑量長達一年）。此清單不包含已列於上述內文之事件、與藥品之關聯性微乎其微的事件、事件術語過於籠統而無法提供訊息的事件，以及僅報告一次且不太可能會對生命造成急性威脅的事件。

上述事件根據人體系統進一步進行分類，並依據下列定義，按頻率遞減的順序為：頻繁的不良事件，係指發生率至少為 1/100 的事件（僅針對列載於本清單，但是未列載於對照試驗之不良事件摘要中的事件）、不頻繁的不良事件，係指發生率介於 1/100 至 1/1000 的事件、罕見事件，係指發生率低於 1/1000 的事件。

全身—頻繁：頭痛、腹痛、背痛、感染、感冒症狀、胸痛、發寒、自殺企圖，**不頻繁：**發燒、蓄意用藥過量、不適、過敏反應、膿瘍、頸部疼痛、疝氣、蓄意受傷，**罕見：**腹水、臉部水腫、光敏感反應、腹部脹大、猝死。

心血管系統—頻繁：心悸、暈厥，**不頻繁：**低血壓、心動過速、出血、心絞痛、偏頭痛、靜脈曲張、心肌梗塞、靜脈炎、姿態性低血壓，**罕見：**心衰竭、腸系膜動脈閉塞、心肌病、深層血栓性靜脈炎、休克。

消化系統—頻繁：嘔吐、消化不良、便秘、食慾增加，**不頻繁：**肝功能檢測異常、胃腸炎、胃炎、吞嚥困難、打嗝、腸胃道出血、胰臟癌、直腸出血、肝硬化、食道炎、嘔血、噁心及嘔吐、肝炎，**罕見：**黑糞症、胃潰瘍、膽囊炎、結腸炎、十二指腸潰瘍、口腔潰瘍、肝癌。

內分泌系統—罕見：甲狀腺腫大、甲狀腺功能低下症。

血液和淋巴系統—不頻繁：貧血、瘀斑、嗜酸性白血球增多症、淋巴細胞增多症、血小板減少症，罕見：白血症、淋巴結腫大、單核細胞增多症。

代謝和營養障礙—頻繁：外周性水腫、體重增加，不頻繁：體重降低、高血糖、血清麩草酸轉胺基酵素(SGOT)升高、血清麩丙酮酸轉胺基酵素(SGPT)升高、痛風、口渴、高尿酸血症、糖尿病、維生素缺乏症、高膽紅素血症，罕見：鹼性磷酸酶升高、肌酸酐升高、低鈉血症、乳酸脫氫酶升高。

肌肉骨骼系統—頻繁：肌痛、關節痛，不頻繁：小腿痙攣，罕見：類風濕性關節炎、肌肉病變。

神經系統—頻繁：嗜睡、性慾下降、健忘症、思想異常、震顫、血管舒張、高血壓，不頻繁：驚厥、意識錯亂、性慾提升、眩暈、戒斷綜合症、冷漠、自殺意念、神經痛、敵意、激動、神經官能症、夢境異常、幻覺、感覺減退，罕見：酒精渴望、精神病、運動過度、抽搐、去人性化、唾液分泌增加、偏執反應、斜頸、腦部病變、狂躁反應。

呼吸系統—頻繁：鼻炎、咳嗽增加、呼吸困難、咽炎、支氣管炎；不頻繁：氣喘、流鼻血、肺炎；罕見：喉部痙攣、肺栓塞。

皮膚及附屬器官—頻繁：皮疹，不頻繁：痤瘡、濕疹、禿頭、斑丘疹、皮膚乾燥、蕁麻疹、剝落性皮膚炎、水泡性皮疹，罕見：牛皮癬。

特殊感官—頻繁：視覺異常、味覺異常，不頻繁：耳鳴、弱視、耳聾，罕見：眼炎、複視、畏光。

泌尿生殖系統—頻繁：性無能，不頻繁：子宮出血、頻尿、尿路感染、性功能異常、尿失禁、陰道炎，罕見：腎結石、射精異常、血尿、月經過多、夜尿症、多尿症、尿急。

6.2 上市後經驗

在 Acamprosate calcium 上市後的使用期間發生下文所述之不良反應。由於這些反應是由規模未知的族群自願提出報告，因此無法確實估計每一項反應的頻率，或建立其與藥物暴露之間的因果關係。

在 Acamprosate calcium 於美國境外上市後之評估期間觀察到的嚴重不良事件有報告指出，至少有 3 位以上接受 Acamprosate calcium 治療之患者與急性腎衰竭之嚴重不良事件有短暫的關聯性，且未在藥品標籤中說明。

7 藥物交互作用

阿坎酸不會影響酒精的藥物動力學。阿坎酸的藥物動力學不會受酒精、丹祈屏 diazepam 或雙硫崙 disulfiram 影響，且亦未在納曲酮與阿坎酸之間觀察到具臨床重要性的交互作用[請參閱臨床藥理學(12.3)]。

8 特殊族群的用藥方法

8.1 孕婦

懷孕用藥分級為 C 級。

致畸胎作用：研究顯示，投予大鼠大約相當於人體劑量（以每平方公尺之毫克數計算）的 Acamprosate calcium，以及將大約相當於人體劑量 3 倍（以每平方公尺之毫克數計算）之劑量投予兔子時，會出現致畸作用。大鼠口服 Acamprosate calcium 每日每公斤 300 毫克以上時（以每平方公尺之毫克數計算，大約相當於人體每日的建議最大(MRHD)口服劑量），會增加劑量相關的畸胎數目，畸形症狀包括腎水腫、虹膜畸形、視網膜發育不良及食道後方鎖骨下動脈。口服劑量為每日每公斤 50 毫克時（以每平方公尺之毫克數計算，大約為五分之一的 MRHD 口服劑量），未觀察到任何結果。當勃根地黃褐兔(Burgundy Tawny rabbits)之口服劑量為每日每公斤 400 毫克以上時（以每平方公尺之毫克數計算，大約為 3 倍的 MRHD 口服劑量），可發現腎水腫發生率增加。紐西蘭白兔(New Zealand white rabbits)之口服劑量高達每日每公斤 1000 毫克時（以每平方公尺之毫克數計算，大約為 8 倍的 MRHD 口服劑量），未觀察到影響發育的情形。動物實驗的結果應與已知的乙醇不良發育影響有關，此類影響包括胎兒酒精症候群（顱顏畸形、子宮內和出生後發育遲緩、精神運動與智力發展遲緩）以及較輕微形式的人體神經與行為障礙。目前尚未針對孕婦進行適當與控制良好的研究，因此僅有服用 Acamprosate calcium 對胎兒的潛在益處大於潛在風險時，才能在懷孕期間使用 Acamprosate calcium。

非致畸胎作用：一項針對懷孕母鼠進行之研究，自孕期第 15 天起，至產後第 28 天哺乳期結束期間，以口服方式投遞 Acamprosate calcium 給母鼠，結果發現當劑量為每日每公斤 960 毫克以上時（以每平方公尺之毫克數計算，大約為 2 倍的 MRHD 口服劑量），會增加死胎發生率。劑量為每日每公斤 320 毫克時（以每平方公尺之毫克數計算，大約為二分之一的 MRHD 口服劑量），未觀察到任何影響。

8.2 產婦

Acamprosate calcium 在分娩與生產期間可能造成的影響仍不清楚。

8.3 哺乳女性

在動物研究中，口服 Acamprosate calcium 之哺乳大鼠的乳汁會分泌出阿坎酸，其乳汁與血液中含有的阿坎酸濃度比例為 1.3:1。目前未知人體母乳是否會分泌出阿坎酸，因為人體乳汁會分泌出許多藥物，因此為哺乳女性開立 Acamprosate calcium 時應謹慎。

8.4 小兒科

在小兒科族群中使用 Acamprosate calcium 的安全性及療效尚未確立。

8.5 老年患者

在參與雙盲、安慰劑對照之 Acamprosate calcium 臨床試驗的 4234 位患者中，有四十一位患者的年齡達 65 歲以上，無 75 歲以上的患者。由於 65 歲以上年齡層的患者人數太少，因此無法評估老年患者使用 Acamprosate calcium 之安全性或有效性與年輕患者是否有任何差異。此藥品已知會經由腎臟大量排泄，且腎功能受損患者對此藥品產生毒性反應的風險可能較高。

由於老年患者的腎功能可能較差，在選擇劑量時應謹慎，而監測腎功能亦可能有所幫助劑量之選擇[請參閱臨床藥理學(12.3)、不良反應(6.1)和劑量及給藥方式(2.1)]。

8.6 腎功能不全患者

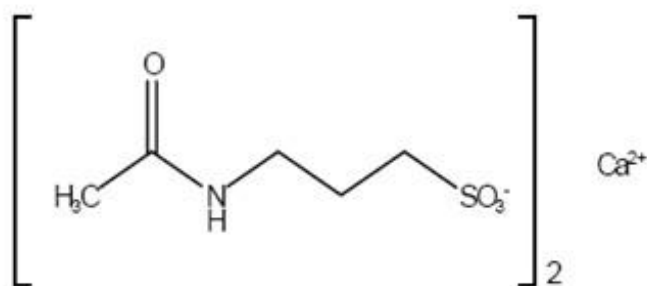
禁止將 Acamprosate calcium 使用於重度腎功能不全患者(肌酸酐清除速率為每分鐘 ≤ 30 毫升)[請參閱劑量及給藥方式(2.1)、禁忌症(4.2)、警語及注意事項 (5.1)與臨床藥理學(12.3)]。

10 用藥過量

在所有 Acamprosate calcium 急性用藥過量之案例中 (Acamprosate calcium 之總報告劑量高達 56 克)，唯一與 Acamprosate calcium 具有合理關聯性的症狀為腹瀉。急性用藥過量之案例報告未提及高血鈣症，高血鈣症之風險僅應與慢性用藥過量有關。用藥過量之治療應為症狀性與支持性治療。

11 藥品說明

阿坎酸鈣緩釋錠為口服式腸溶膜衣錠。Acamprosate calcium 為合成化合物，其化學結構與內源性胺基酸—homotaurine 類似，而 homotaurine 亦為胺基酸神經傳導物質— γ -aminobutyric acid 及胺基酸神經調節物質—taurine 之結構類似物。Acamprosate calcium 之化學名為 calcium bis [3-(acetylamino) propane-1-sulfonate]，化學式為 $C_{10}H_{20}CaN_2O_8S_2$ ，分子量為 400.5。其結構式如下：



Acamprosate calcium 是白色至接近白色、無味或幾乎無味的粉末，易溶於水，幾乎不溶於酒精和二氯甲烷。

每一片阿坎酸鈣緩釋錠含有 333 毫克 Acamprosate calcium，相當於 300 毫克 Acamprosate。阿坎酸鈣緩釋錠內含的非活性成分，包括：膠狀二氧化矽(colloidal silicon dioxide)、交聯聚維酮(croscopovidone)、甲基丙烯酸共聚物分散體(methacrylic acid copolymer dispersion)、矽酸鎂(magnesium silicate)、硬脂酸鎂(magnesium stearate)、微晶纖維素(microcrystalline cellulose)、聚乙烯吡咯烷酮(polyvinyl pyrrolidone)、丙二醇(propylene glycol)、羧甲基澱粉鈉(sodium starch Glycolate)及滑石(talc)。亞硫酸鹽(Sulfites)是用於使藥物合成，因此藥品中可能存有微量殘餘的亞硫酸鹽。

12 臨床藥理學

12.1 作用機制

研究人員尚未完全理解阿坎酸維持戒酒的作用機制，因此假設暴露於慢性酒精會改變神經元興奮與抑制之間的正常平衡。動物之體外和體內研究已可提供證據，證實 Acamprosate 可與 glutamate 和 GABA 神經傳導物質系統發生交互作用，進而推導出 Acamprosate 可修復此平衡的假設。

12.2 藥效學

藥效學研究顯示 Acamprosate calcium 可透過劑量依賴方式，降低依賴酒精之動物的酒精攝取量，此作用似乎僅會在酒精及酒精依賴之機制中發生。

除了對酒精依賴具有影響外，Acamprosate calcium 對於動物之中樞神經系統(CNS)的活性可忽略不計，因為其未表現出抗驚厥劑、抗憂鬱劑或抗焦慮劑的活性。

在動物研究中，施予 Acamprosate calcium 與耐受度或依賴性的發展無關。於臨床試驗中，服用具治療性劑量之 Acamprosate calcium 的患者未出現任何戒斷症狀，而回顧美國境外採收集的上市後數據，亦未呈現出濫用或依賴 Acamprosate calcium 的證據。

目前未取得 Acamprosate calcium 會造成酒精厭惡的報告，且 Acamprosate calcium 不會因攝入乙醇而造成類戒酒反應。

12.3 藥物動力學

吸收

口服後 Acamprosate calcium 的絕對生體可用率，大約為 11%，服藥後 5 天內，Acamprosate 血漿濃度達穩定狀態。每日服用 2 x 333 毫克 Acamprosate calcium 藥片三次，於服藥後 3 至 8 小時達到血漿濃度穩定狀態，高峰值平均為每毫升 350 奈克。同時攝取 Acamprosate calcium 和食物會降低生物利用度，使其 C_{max} 與 AUC 分別降低大約 42% 和 23%。食物對於吸收之影響不具臨床顯著性，無須調整劑量。

分布

經靜脈給藥後，Acamprosate 分布體積估計為 72 至 109 公升（每公斤約為 1 公升）。Acamprosate 與血漿蛋白質之結合可忽略不計。

代謝

Acamprosate 不會進行代謝作用。

排除

在口服 2 x 333 毫克 Acamprosate calcium 藥片後，末相半衰期 (terminal half-life) 大約介於 20 至 33 小時。經口服後，Acamprosate calcium 主要是以 Acamprosate 之形式經由腎臟排出體外。

特殊族群

性別：在男性和女性受試者之間，Acamprosate calcium 未呈現出任何顯著的藥物動力學差異。

年齡：尚未評估老年族群使用 Acamprosate calcium 的藥物動力學。但是，由於老年患者的腎功能已降低，而 Acamprosate 是以相同形式由尿液排泄，因此相較於年輕患者，老年族群之血

漿中的 Acamprosate 濃度可能較高。

兒科患者：尚未評估兒科族群使用 Acamprosate calcium 的藥物動力學。

腎功能不全患者：中度或重度腎功能不全患者，在單次服用 2 x 333 毫克 Acamprosate calcium 藥片後的血漿濃度高峰值，各別大約為健康受試者的 2 倍和 4 倍。同樣地，排除半衰期亦各別大約為健康受試者的 1.8 倍和 2.6 倍，顯示肌酸酐清除速率與 Acamprosate 之總擬似血漿清除率、腎臟清除率和血漿半衰期之間，存有線性關係。中度腎功能不全患者（肌酸酐清除速率為每分鐘 30 至 50 毫升）之建議劑量為每日三次，每一次服用 1 x 333 毫克 Acamprosate calcium 藥片[請參閱特殊族群的用藥方法 (8.6)]。

禁止將 Acamprosate calcium 使用於重度腎功能不全患者（肌酸酐清除速率為每分鐘 $\leq$ 30 毫升）[請參閱劑量及給藥方式(2.1)、禁忌症(4.2)、警語及注意事項 (5.1)與特殊族群的用藥方法(8.6)]。

肝功能不全患者：阿坎酸不是由肝臟代謝，亦不會改變 Acamprosate calcium 在輕度至中度肝功能不全患者（Child-Pugh 氏分類法之 A 和 B 級）體內的藥物動力學，因此，此類患者無須調整劑量。

酒精依賴患者：一項針對每日服用 2 x 333 毫克 Acamprosate calcium 藥片三次之交叉研究比較發現，酒精依賴患者和健康受試者體內的藥物動力學相似。

藥物交互作用

阿坎酸對細胞色素 CYP1A2 及 3A4 系統不具誘發潛力，且體外抑制研究亦顯示，阿坎酸不會抑制受到細胞色素 CYP1A2、2C9、2C19、2D6、2E1 或 3A4 調節的體內代謝。同時攝取 Acamprosate calcium 與 alcohol、disulfiram 或 diazepam，不會影響其藥物動力學，同樣地，同時攝取 Acamprosate calcium 後，ethanol、diazepam 和 nordiazepam、imipramine 和 desipramine、naltrexone 和 6-beta naltrexol，亦不會影響其藥物動力學。但是，同時攝取 Acamprosate calcium 與 naltrexone 會導致阿坎酸之 C_{max} 提升 33%，AUC 提高 25%。此類患者無須調整劑量。

13 非臨床毒理學

13.1 致癌性、致突變性、生育力受損

Sprague-Dawley (SD) 大鼠 2 年內，透過膳食攝取每日每公斤劑量 25、100 和 400 毫克（以 AUC 計算，達人體每日建議最大(MRHD)口服劑量之 3 倍）的 Acamprosate calcium，另外 CD-1 小鼠在 2 年內，透過膳食攝取每日每公斤劑量 400、1200 和 3600 毫克（以 AUC 計算，高達 MRHD 之 25 倍）的 Acamprosate calcium，均未顯示會增加腫瘤發生率。

目前針對 Acamprosate calcium 進行的所有遺傳毒理學研究皆獲得陰性結果。在一項體外細菌基因逆向變異試驗（Ames 分析）或一項利用中國倉鼠肺細胞 V79 進行的體外哺乳動物細胞基因突變測試中，證明 Acamprosate calcium 均未顯示出遺傳毒性。在一項人體淋巴細胞之體外染色體畸變分析中，未觀察到染色體斷裂性，亦未在另一項體內小鼠微核檢測中偵測出染色體受損的情形。

Acamprosate calcium 對於在交配前服藥 70 天與在交配前服藥 14 天的雄性大鼠，以及於交配期、懷孕期和哺乳期服藥之雌性大鼠的生殖力均無影響，且兩者劑量高達每日每公斤 1000 毫

克（以每平方公尺之毫克數計算，大約為 4 倍的 MRHD 口服劑量）。在小鼠研究方面，顯示於交配前 60 天口服 Acamprosate calcium，並於懷孕期間持續服藥，且劑量高達每日每公斤 2400 毫克（以每平方公尺之毫克數計算，大約為 5 倍的 MRHD 口服劑量）之母鼠的生育力，未受到影響。

14 臨床研究

在三項支持 Acamprosate calcium 維持戒酒之功效的臨床研究中，總計有 998 位患者至少服用一次 Acamprosate calcium 或安慰劑，以輔助心理治療。各項研究皆為雙盲、安慰劑對照試驗，研究對象為經歷住院戒酒，並已於隨機分派日達成戒酒的酒精依賴患者，研究期間介於 90 天至 360 天。由於在治療期間評估認定持續戒酒的受試者比例較高，因此證實 Acamprosate calcium 維持戒酒的功效優於安慰劑。

第四項研究是評估 Acamprosate calcium 對於酗酒者之功效，研究對象包含具多種物質濫用史之患者，以及未經歷戒酒，且於研究基線時無須戒酒的患者。此項研究未證實 Acamprosate calcium 的功效優於安慰劑。

16 供應形式／儲存與處理

333 毫克阿坎酸鈣緩釋錠為白色至米白色的圓形雙凸狀腸溶膜衣錠，單面壓印有「435」字樣。

180 錠高密度聚乙烯(HDPE)不透明瓶裝—美國國家藥品碼(NDC)68462-435-18

10 X 10 單位劑量—NDC68462-435-11

儲存與處理

請儲存於 25°C (77°F) 的溫度下，允許之變化範圍為 15°C 至 30°C (59°F 至 86°F) [請參閱美國藥典規定室溫]。

17 患者諮詢資訊

17.1 患者適用資訊

建議醫師與經開立 Acamprosate calcium 之患者討論下列問題。

腎功能不全

建議中度腎功能不全患者服用較低劑量。禁止將阿坎酸鈣緩釋錠使用於重度腎功能不全患者（肌酸酐清除速率為每分鐘≤30 毫升）[請參閱劑量及給藥方式(2.1)、禁忌症(4.2)、警語及注意事項 (5.1)與特殊族群的用藥方法(8.6)]。

自殺傾向與憂鬱症

接受 Acamprosate calcium 治療之患者的家屬和照護者，應注意觀察患者是否出現憂鬱症狀或自殺傾向，若出現此類症狀，應通知醫護人員[請參閱警語及注意事項(5.2)]。

酒精戒斷症候群

服用 Acamprosate calcium 無法消除或減少戒斷症狀[請參閱警語及注意事項(5.3)]。

懷孕與哺乳

- 若患者在治療期間懷孕或意圖懷孕，請建議患者告知醫師。
- 若患者正在進行哺餵母乳，請建議患者告知醫師。

酒癮復發

- 請建議患者在症狀復發時，依據指示繼續接受 Acamprosate calcium 治療，並提醒患者應與醫師討論任何重新飲酒的情況。
- 請告知患者，經研究顯示，Acamprosate calcium 僅有在包含諮商及支持的治療計畫中使用，才有助於維持戒酒。

製造廠: Glenmark Pharmaceuticals Ltd.

製造廠廠址: Colvale-Bardez, Goa 403 513, India

代理商:美時化學製藥股份有限公司

地址:台北市大安區信義路三段 149 號 15 樓