

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Heminevrin, 300 mg, kapsułki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Clomethiazolum

Każda kapsułka zawiera 192 mg klometiazolu, co odpowiada 300 mg klometiazolu etanodisulfonianu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Jedna kapsułka zawiera 7 mg sorbitolu

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka.

Szarobrązowe, elastyczne kapsułki żelatynowe.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Heminevrin jest stosowany w leczeniu:

- *delirium tremens*;
- ostrych stanów abstynencji poalkoholowej;
- stanów niepokoju, pobudzenia i stanów splątania u pacjentów w podeszłym wieku;
- zaburzeń snu u pacjentów w podeszłym wieku.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dzieci i młodzież

Heminevrin nie jest zalecany w leczeniu dzieci i młodzieży.

Dorośli

Dawkowanie powinno być ustalone indywidualnie dla każdego pacjenta. Tak jak w przypadku innych leków o działaniu uspokajającym i nasennym zaleca się stosowanie najmniejszej dawki, która umożliwia kontrolę objawów choroby podstawowej bez jednoczesnego nadmiernego uspokojenia. Pacjent powinien ściśle przestrzegać zaleconego dawkowania, a leczenie należy przerwać, gdy tylko jest to możliwe.

Leczenie stanów niepokoju, pobudzenia i stanów splątania u pacjentów w podeszłym wieku
1 kapsułka trzy razy na dobę.

Leczenie zaburzeń snu u pacjentów w podeszłym wieku

Początkowa dawka wynosi 2 kapsułki przed snem. Dawka powinna być zmniejszona, jeśli wystąpi wczesnoporanna senność.

Ostre stany abstynencji poalkoholowej.

Klometiazol nie leczy alkoholizmu. Pacjenci z objawami abstynencji poalkoholowej powinni być leczeni w szpitalu lub, wyjątkowo, ambulatoryjnie w specjalnym oddziale, gdzie dobową dawkę klometiazolu musi być kontrolowana przez personel medyczny. Dawkowanie powinno być ustalone indywidualnie, zależnie od stopnia nasilenia objawów i stanu pacjenta. Podczas leczenia pacjent powinien być uspokojony, ale przytomny. Należy szczególnie uważnie obserwować pacjentów, którzy wymagali głębokiego uspokojenia. Ze względu na ryzyko zwiększonego wydzielania śluzu w jamie nosowo-gardłowej i oskrzelach nie należy układać pacjenta w pozycji leżącej na plecach (patrz punkt 4.4).

Zaleca się następujący schemat dawkowania:

Dawka początkowa wynosi od 2 do 4 kapsułek, jeśli jest to konieczne dawkę można powtórzyć po kilku godzinach.

Doba 1.: (pierwsze 24 godziny): od 9 do 12 kapsułek w 3 lub 4 dawkach podzielonych.

Doba 2.: od 6 do 8 kapsułek w 3 lub 4 dawkach podzielonych.

Doba 3.: od 4 do 6 kapsułek w 3 lub 4 dawkach podzielonych.

Doby od 4. do 6.: stopniowe zmniejszanie dawkowania aż do dawki podtrzymującej.

Nie zaleca się stosowania produktu dłużej niż 10 dni.

Leczenie delirium tremens.

W większości przypadków leczenie doustne umożliwia osiągnięcie oczekiwanego skutku klinicznego.

Dawka początkowa wynosi od 2 do 4 kapsułek. Jeśli uspokojenie nie zostanie osiągnięte w ciągu 1 godziny do 2 godzin, można podać ponownie 1 lub 2 kapsułki. Następne dawki leku można podawać, aż do zaśnięcia pacjenta. W trakcie początkowego opanowywania objawów u pacjenta nie należy podawać więcej niż 8 kapsułek w ciągu pierwszych dwóch godzin. Należy szczególnie uważnie obserwować pacjentów, którzy wymagali głębokiego uspokojenia. Ze względu na ryzyko zwiększonego wydzielania śluzu w jamie nosowo-gardłowej i oskrzelach nie należy układać pacjenta w pozycji leżącej na plecach (patrz punkt 4.4).

Po opanowaniu objawów produkt należy dawkować zgodnie z dawkowaniem zalecanym w leczeniu stanów abstynencji poalkoholowej. Dawkę należy zmniejszać stopniowo, a stosowanie leku zakończyć w ciągu 10 dni od rozpoczęcia leczenia.

Pacjenci z niewydolnością wątroby

Należy rozważyć zmniejszenie dawki klometiazolu u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.4).

Należy zachować szczególną ostrożność, stosując produkt Heminevrin u pacjentów ze znacznym uszkodzeniem wątroby, ponieważ działanie uspokajające klometiazolu może maskować początek śpiączki wątrobowej.

Pacjenci z niewydolnością nerek

Należy zachować ostrożność, stosując produkt Heminevrin u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek.

Sposób podawania

Kapsułki produktu Heminevrin należy połykać w całości, popijając wodą, nie należy ich żuć ani dzielić.

4.3 Przeciwwskazania

Produkt Heminevrin jest przeciwwskazany u pacjentów z nadwrażliwością na klometiazol lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 oraz u pacjentów z ostrą niewydolnością oddechową.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Klometiazol należy stosować ostrożnie u pacjentów z przewlekłą niewydolnością oddechową oraz z zespołem bezdechu sennego.

Klometiazol, leki działające hamująco na ośrodkowy układ nerwowy, w tym benzodiazepiny, oraz alkohol mogą wzajemnie nasilać swoje działanie. Zgłoszono zgon z powodu zapaści serowo-oddechowej, gdy klometiazol był stosowany jednocześnie z innymi lekami działającymi hamująco na ośrodkowy układ nerwowy. Jeśli stosuje się jednocześnie te leki, dawkę całkowitą klometiazolu należy odpowiednio zmniejszyć. Nie wolno pić alkoholu podczas leczenia klometiazolem.

Niedotlenienie wynikające z niewydolności krążeniowej i (lub) oddechowej może się objawiać jako stan splątania. Należy wówczas zastosować leczenie przyczynowe, podczas którego powinno się unikać stosowania leków nasennych i uspokajających.

Umiarkowana niewydolność wątroby związana z chorobą alkoholową nie jest przeciwwskazaniem do stosowania klometiazolu, należy jednak podczas leczenia uwzględnić zwiększoną dostępność układową i wydłużoną eliminację. Należy zachować szczególną ostrożność, stosując produkt Heminevrin u pacjentów ze znacznym uszkodzeniem wątroby i zmniejszeniem czynności wątroby, ponieważ działanie uspokajające klometiazolu może maskować początek śpiączki wątrobowej. Zgłaszano występowanie nieprawidłowej czynności wątroby, w tym zwiększenie aktywności aminotransferaz i, w rzadkich przypadkach, żółtaczkę oraz zastoynowe zapalenie wątroby. Należy zachować ostrożność, stosując produkt Heminevrin u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek.

Należy zachować ostrożność przepisując produkt pacjentom ze skłonnością do uzależnień i pacjentom, u których w wywiadzie stwierdzono tendencję do samodzielnego zwiększania dawek, ponieważ klometiazol może powodować psychiczne i (lub) fizyczne uzależnienie. Po długotrwałym stosowaniu dużych dawek produktu Heminevrin opisywano uzależnienie fizyczne z objawami odstawienia, takimi jak: drgawki, drżenia i psychozy organiczne. Zgłoszenia te dotyczyły przede wszystkim sytuacji masowego przepisywania produktu alkoholikom leczonym w warunkach ambulatoryjnych. Produkt Heminevrin nie może być stosowany przez osoby spożywające lub nadużywające alkoholu. Klometiazol stosowany jednocześnie z alkoholem, szczególnie u pacjentów z alkoholową marskością wątroby może prowadzić do zahamowania układu oddechowego powodującego zgon, nawet jeśli był krótko stosowany.

Należy stosować ostrożnie u pacjentów w wieku podeszłym ze względu na możliwość zwiększonej biodostępności i wydłużonej eliminacji klometiazolu.

Zaburzenia snu mogą być spowodowane przez czynniki psychiczne lub zaburzenia somatyczne. Należy je rozważyć, diagnozując przyczyny przewlekłych zaburzeń snu. Stosowanie leków nasennych powinno być tymczasowe lub przerywane w celu zapobiegania objawom odstawienia. Nagłe przerwanie stosowania leków nasennych po długotrwałym stosowaniu może niekiedy prowadzić do zaburzeń snu (trwających kilka nocy).

Produkt leczniczy zawiera 7 mg sorbitolu w każdej kapsułce. Nie stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy. Sorbitol zawarty w produkcie leczniczym może wpływać na biodostępność innych, podawanych równocześnie drogą doustną, produktów. Należy wziąć pod uwagę addytywne działanie podawanych jednocześnie produktów zawierających fruktozę (lub sorbitol) oraz pokarmu zawierającego fruktozę (lub sorbitol).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Odnotowano jeden przypadek ciężkiej bradykardii u pacjenta stosującego jednocześnie propranolol i klometiazol.

Istnieją dowody pozwalające sądzić, że cymetydyna hamuje metabolizm klometiazolu. Jednoczesne stosowanie tych leków może zwiększać stężenie klometiazolu we krwi/osoczu.

Klometiazol jest inhibitorem CYP2A6 i CYP2E1. Klometiazol może zmniejszać klirens osoczowy substratów CYP2E1. W przypadku chlorzoksazonu, substratu CYP2E1, u pacjentów w badaniach klinicznych wykazano trzykrotny spadek klirensu osoczowego. Możliwy jest również wpływ na

metabolizm bardziej istotnych klinicznie substratów CYP2E1, w tym leków uspokajających, znieczulających, przeciwbólowych, przeciwdepresyjnych, przeciwpadaczkowych i przeciwbakteryjnych. Jednoczesne stosowanie klometiazolu z substratami CYP2E1 może wpłynąć na farmakokinetykę takich leków, zmieniając metabolizm i stężenie terapeutyczne w osoczu. Dlatego zalecane jest ciągle i ściśle monitorowanie stężenia leku w osoczu i może być wymagane dostosowanie dawki leków metabolizowanych przez CYP2E1.

Kiedy klometiazol był podawany we wlewie dożylnym jednocześnie z karbamazepiną, klirens klometiazolu zwiększył się o 30%, co powodowało takie samo zmniejszenie stężenia klometiazolu w osoczu. Nie badano tej interakcji klometiazolu po jego doustnym podaniu. Jednoczesne stosowanie klometiazolu podawanego doustnie i karbamazepiny może jednak powodować zmniejszoną biodostępność i zwiększony klirens klometiazolu. Może być konieczne zwiększenie dawki klometiazolu, aby uzyskać takie samo działanie kliniczne, jak wówczas, gdy jest on podawany jednocześnie z karbamazepiną lub innym silnym induktorem.

4.6 Wpływ na ciążę i laktację

Ciąża

Klometiazol można stosować w ciąży tylko wtedy, gdy spodziewane korzyści dla matki przewyższają ryzyko dla płodu. Brak danych klinicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania klometiazolu u kobiet w ciąży. Również wyniki badań przeprowadzonych na zwierzętach nie wykluczyły uszkadzającego wpływu na płód.

Karmienie piersią

Klometiazol przenika do mleka kobiet karmiących piersią. Nie ustalono wpływu leków uspokajających/nasennych, leków przeciwdrgawkowych podawanych nawet w małych dawkach na mózg karmionego piersią dziecka. Klometiazol można stosować u kobiet karmiących piersią tylko wtedy, gdy spodziewane korzyści dla matki przewyższają ryzyko dla dziecka.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu klometiazolu na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Klometiazol, tak jak wszystkie leki działające hamująco na ośrodkowy układ nerwowy, zaburza sprawność psychoruchową. Należy unikać prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn podczas stosowania produktu Heminevrin.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane mogą wystąpić u 13% pacjentów w podeszłym wieku, u których klometiazol w postaci doustnej stosuje się w leczeniu stanów niepokoju oraz zaburzeń snu.

Częstość występowania działań niepożądanych określono zgodnie z konwencją oraz klasyfikacją układów i narządów MedDRA

bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	wstrząs anafilaktyczny, reakcje nadwrażliwości
Zaburzenia psychiczne	Bardzo rzadko Częstość nieznana	reakcje paradoksalne w postaci pobudzenia lub splątania mogą wystąpić u pacjentów w podeszłym wieku objawy odstawienia, takie jak

		drgawki, drżenia i psychozy organiczne
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często Częstość nieznaną	bóle głowy silniejsze działanie uspokajające niż zamierzone, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku lub stosujących duże dawki produktu
Zaburzenia oka	Często	zapalenie spojówek, w trakcie leczenia zmniejsza się nasilenie objawów lub ustępują one całkowicie
Zaburzenia naczyniowe	Rzadko	niedociśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często Niezbyt często	podrażnienie błony śluzowej nosa, w trakcie leczenia zmniejsza się nasilenie objawów lub ustępują one całkowicie wzmożone wydzielanie śluzu w jamie nosowo-gardłowej i oskrzelach
Zaburzenia żołądka i jelit	Niezbyt często	niestrawność, nudności, biegunka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często Rzadko	przemijające zwiększenie aktywności aminotransferaz żółtaczką, zastoinowe zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często Rzadko	świąd, wysypka, pokrzywka wysypka pęcherzowa

W wielu przypadkach, szczególnie podczas leczenia pacjentów w podeszłym wieku z demencją lub pacjentów z objawami abstynencji poalkoholowej, różnicowanie działań niepożądanych i objawów choroby podstawowej może być trudne.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem

Departament Monitorowania Niepożądanych

Działań Produktów Leczniczych Urzędu

Rejestracji Produktów Leczniczych,

Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Toksyczność

Odnotowano kilka zgonów po przedawkowaniu. Alkohol w znaczący sposób zwiększa toksyczność kłometiazolu. Dawka 10 g w połączeniu z alkoholem może być śmiertelna. Dawka 7,5-9 g u osoby dorosłej powoduje umiarkowane objawy toksyczności.

Objawy przedawkowania

Charakterystyczne objawy przedawkowania klometiazolu to: wzmożone wydzielanie, szczególnie śliny i zwężenie źrenic.

Początkowo może wystąpić pobudzenie ze splątaniem, majaczeniem i omamami.

Postępujące hamowanie czynności ośrodkowego układu nerwowego może objawić się utratą odruchów, utratą przytomności, do wystąpienia głębokiej śpiączki. Inne objawy przedawkowania to: niewydolność oddechowa, zatrzymanie oddechu, obrzęk płuc, rozszerzenie naczyń krwionośnych, hipowolemia i zmniejszenie ciśnienia w wyniku niewydolności serca, możliwy wstrząs, skąpomocz, bezmocz, hipotermia, wysypka pęcherzowa.

Alkohol w sposób znaczący zwiększa toksyczność klometiazolu (patrz punkt 4.4.).

Leczenie

Jeżeli są wskazania, to należy wykonać płukanie żołądka z użyciem węgla aktywnego.

Należy monitorować oddychanie, czynność układu krążenia i wydalanie moczu. W razie konieczności należy zaintubować pacjenta i zastosować oddech kontrolowany. Dodatkowo należy wyrównywać zaburzenia elektrolitowe.

W wypadku zaburzeń krążenia należy monitorować układ krążenia i w razie konieczności podać dożylnie płyny i noradrenalinę.

Skuteczność wymuszonej diurezy lub innych metod zwiększenia wydalania klometiazolu nie została potwierdzona.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki uspokajające i nasenne.

Kod ATC: N05C M02

Klometiazol, pochodna części tiazolowej cząsteczki witaminy B₁ jest krótko działającym lekiem nasennym, uspokajającym i spazmolitycznym. Hamuje drgawki wywoływane doświadczalnie.

Klometiazol nasila działanie hamujące neuroprzebieżników, takich jak kwas gamma-aminomasłowy (GABA) i glicyna, ale nie wpływa na przebieżnictwo z udziałem acetylocholino i adenozyne.

W przeciwieństwie do barbituranów klometiazol nie hamuje przebieżnictwa z udziałem aminokwasów pobudzających. Nasilanie działania GABA jest prawdopodobnie związane z wpływem klometiazolu na miejsce oddziaływania związane z kanałem chlorkowym receptora GABA_A. Dodatkowo, klometiazol wywiera bezpośredni wpływ na kanały chlorkowe. Dane te wskazują, że mechanizm działania klometiazolu różni się od mechanizmu działania barbituranów i pochodnych benzodiazepiny.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Klometiazol podany doustnie jest szybko wchłaniany i w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie zanim dostanie się do krążenia ogólnego. Maksymalne stężenie w osoczu występuje w ciągu 90 minut.

Dostępność biologiczna klometiazolu podanego doustnie jest niewielka i zmienna (od 5 do 60% po zażyciu 2 kapsulek). Po zastosowaniu większych dawek biodostępność może się zwiększyć. Znaczne zwiększenie dostępności biologicznej zaobserwowano u pacjentów z ciężką marskością wątroby i u pacjentów z niewydolnością wątroby.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji wynosi u dorosłych około 9,0 l/kg i około 13,0 l/kg u pacjentów w podeszłym wieku.

Metabolizm

Klometiazol jest w znacznym stopniu metabolizowany. W postaci niezmienionej jest wydalany z moczem i w ilości mniejszej niż 1% zażytej dawki.

Eliminacja

Klometiazol wiąże się z białkami osocza w około 65%. Okres półtrwania klometiazolu w fazie eliminacji wynosi około 4 godzin u młodych, zdrowych ochotników. U pacjentów z chorobą alkoholową bez marskości wątroby jest nieco krótszy, a u pacjentów z chorobą alkoholową i marskością wątroby może się wydłużyć do około 9 godzin. U pacjentów w podeszłym wieku okres półtrwania leku może się wydłużyć do około 8 godzin wskutek zwiększonej objętości dystrybucji.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak przedklinicznych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania klometiazolu, oprócz wymienionych w tej Charakterystyce Produktu Leczniczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Miglyol 812 (triglicerydy średniołańcuchowe).

W skład otoczki wchodzi:

żelatyna, glicerol 85%, Karion 83 70% (sorbitol, mannitol, uwodorniona hydrolizowana skrobia), tytanu dwutlenek (E 171), żelaza tlenek brązowy (E 172).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie są znane.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z oranżowego szkła, zawierająca 20 lub 100 kapsułek, w tekturowym pudełku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH,
Ziegelhof 24,
17489 Greifswald, Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie Nr: R/1314

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14 sierpnia 1978

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 30 czerwca 2009

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**