

2009-06-24

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

HEMINEVRIN, 300 mg, kapsułki

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

*Clomethiazoli edisylas*

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki. Szarobrazowe, 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

Kapsułki produktu Heminevrin należy połykać w całości.

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 umożliwi 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.

*Dorośli*

*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 dawką 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 umożliwi osiągnięcie oczekiwanego skutku klinicznego.

Dawka początkowa wynosi od 2 do 4 kapsułek. Jeśli uspokojenie nie zostanie osiągnięte w ciągu 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.

#### *Stosowanie u dzieci*

Heminevrin nie jest zalecany w leczeniu dzieci.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Produkt Heminevrin jest przeciwwskazany u pacjentów z nadwrażliwością na klometiazol lub którąkolwiek substancję pomocniczą produktu 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 stosowania 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 odstawiennymi, takimi jak: drgawki, drżenia i psychozy organiczne. Raporty te dotyczyły przede wszystkim sytuacji masowego przepisywania produktu alkoholikom leczonym w warunkach ambulatoryjnych. Produkt Heminevrin nie może być stosowany przez osoby spożywające lub nadużywające alkohol. Klometiazol stosowany jednocześnie z alkoholem, szczególnie u pacjentów z alkoholową marskością wątroby może prowadzić do wystąpienia śmiertelnego zahamowania układu oddechowego nawet jeśli był krótko stosowany.

Należy stosować ostrożnie u pacjentów w wieku podeszłym ze względu na możliwość zmniejszonej 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 odstawiennym. Nagłe przerwanie stosowania leków nasennych po długotrwałym stosowaniu może niekiedy prowadzić do zaburzeń snu (trwających kilka nocy).

Jedna kapsułka produktu Heminevrin zawiera 30 mg sorbitolu, dlatego nie należy stosować tego leku u pacjentów z dziedzicznie występującą nietolerancją fruktozy, ze względu na ryzyko wystąpienia zaburzeń żołądkowych i biegunki.

#### **4.5 Interakcje z innymi lekami 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.

Wyniki badań wskazują, że u pacjentów leczonych klometiazolem zmniejsza się klirens chlorzoksazonu w porównaniu z nieleczonymi, zdrowymi ochotnikami. Wykazano w ten sposób, że klometiazol jest inhibitorem izoenzymu CYP 2E1 i może hamować metabolizm innych leków metabolizowanych przez ten izoenzym.

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. Jednak, jednoczesne stosowanie klometiazolu podawanego doustnie i karbamazepiny może powodować zmniejszoną biodostępność i zwiększony klirens klometiazolu. Może być konieczne zwiększenie dawki klometiazolu, aby uzyskać takie samo działanie kliniczne, jak gdy jest on podawany jednocześnie z karbamazepiną lub innym silnym induktorem.

#### **4.6 Cięża i laktacja**

##### *Ciąża*

Klometiazol można stosować w ciąży tylko wtedy, gdy spodziewane korzyści dla matki przewyższają potencjalne 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.

#### *Laktacja*

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 potencjalne ryzyko dla dziecka.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu**

Klometiazol, tak jak wszystkie leki działające hamująco na ośrodkowy układ nerwowy, zaburza sprawność psychoruchową. Należy unikać prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu 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.

##### *Zaburzenia układu immunologicznego*

Rzadko: wstrząs anafilaktyczny, reakcje nadwrażliwości.

##### *Zaburzenia serca*

Rzadko: niedociśnienie tętnicze.

##### *Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia*

Niezbyt często: 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: przemijające zwiększenie aktywności aminotransferaz.

Rzadko: żółtaczka, zastoinowe zapalenie wątroby.

##### *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej*

Niezbyt często: świąd, wysypka, pokrzywka.

Rzadko: wysypka pęcherzowa.

##### *Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania*

Często: podrażnienie błony śluzowej nosa i spojówek.

W trakcie leczenia zmniejsza się nasilenie tych objawów lub ustępują one całkowicie.

Niezbyt często: bóle głowy.

Zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku lub pacjentów stosujących duże dawki produktu może wystąpić silniejsze działanie uspokajające niż zamierzone. U pacjentów w podeszłym wieku bardzo rzadko mogą wystąpić reakcje paradoksalne w postaci pobudzenia lub splątania.

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.

#### **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 kłometiazolu 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 kłometiazolu (patrz punkt 4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

#### *Leczenie*

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

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 przypadku zaburzeń krążenia należy monitorować układ krążenia i w razie konieczności podać dożylnie płyny, noradrenalinę (początkowo 0,05 µg/kg mc./min, dawka może być zwiększana o 0,05 µg/kg mc./min co 10 minut).

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

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki uspokajające i nasenne.

Kod ATC: N05C M02

Kłometiazol, pochodna części tiazolowej cząsteczki witaminy B<sub>1</sub>, jest krótko działającym lekiem nasennym, uspokajającym i spazmolitycznym. Hamuje drgawki wywoływane doświadczalnie.

Kłometiazol nasila działanie hamujące neuroprzekazników takich jak kwas gamma-aminomasłowy (GABA) i glicyna, ale nie wpływa na przekazywanie z udziałem acetylocholino i adenozyiny.

W przeciwieństwie do barbituranów kłometiazol nie hamuje przekazywania z udziałem aminokwasów pobudzających. Nasilanie działania GABA jest prawdopodobnie związane z wpływem kłometiazolu na miejsce oddziaływania związane z kanałem chlorkowym receptora GABA<sub>A</sub>. Dodatkowo, kłometiazol wywiera bezpośredni wpływ na kanały chlorkowe. Dane te wskazują, że mechanizm działania kłometiazolu różni się od mechanizmu działania barbituranów i pochodnych benzodiazepiny.

### **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

#### *Wchłanianie*

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

#### *Dystrybucja*

Dostępność biologiczna kłometiazolu 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.

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

#### *Metabolizm i wydalanie*

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

### **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 (olej kokosowy frakcjonowany).

W skład otoczki wchodzi: żelatyna, glicerol 85 %, Karion 83 70% (sorbitol), 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 przy przechowywaniu**

Przechowywać w temperaturze do 30°C.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

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

### **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania <i przygotowania leku do stosowania>**

Brak szczególnych wymagań.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

AstraZeneca AB  
S-151 85 Sodertälje  
Szwecja

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie Nr: R/1314

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

10-05-1999 r.  
05-07-2004 r.  
14-06-2005 r.  
18-06-2007 r.

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