

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Heminevrin 300 mg mjuka kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 kapsel innehåller 192 mg klometiazol (vilket motsvarar 300 mg klometiazoledisilat).

Hjälpämne med känd effekt: sorbitol 7 mg.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Kapsel, mjuk

Mjuka gråbruna gelatin kapslar.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Delirium tremens, predeliriösa tillstånd och abstinenssymtom efter alkoholmissbruk.
Sömnstörningar samt agitations- och förvirringstillstånd inom geriatriken.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Abstinenssymtom efter alkoholmissbruk, inklusive predeliriösa tillstånd och delirium tremens, där peroral behandling är möjlig

2-4 kapslar initialt. Om sedation inte erhålls inom 1-2 timmar kan ytterligare 1-2 kapslar ges. Denna dosering upprepas tills sömn inträtt, dock ges högst 8 kapslar inom en 2-timmarsperiod. Starkt sederade patienter bör ligga på sidan och övervakas noga. Därefter fortsätts behandlingen individuellt, förslagsvis enligt nedanstående. Doseringen anpassas efter symptomens svårighetsgrad. Som allmän regel gäller dock att doseringen bör minskas successivt och behandlingen avslutas inom 9-10 dagar.

Dag 1: 10-12 kapslar fördelade på 3-4 doser.

Dag 2: 6-8 kapslar fördelade på 3-4 doser.

Dag 3: 4-6 kapslar fördelade på 3-4 doser.

Dag 4-6: gradvis reduktion av dosen.

Inom geriatriken

Vid sömnstörningar: Initialdos 2 kapslar vid sänggåendet. Doseringen bör minskas om dåsighet kvarstår på morgonen.

Vid agitations- och förvirringstillstånd: 1 kapsel 3 gånger dagligen.

Nedsatt leverfunktion

Vid behandling av patienter med uttalad cirrhos är stor försiktighet nödvändig och dosen kan behöva reduceras (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Inverkan av etnicitet

Dosen kan behöva reduceras till patienter av japanskt ursprung (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Heminevrin 300 mg mjuka kapslar för barn och ungdom under 18 år har inte fastställts.

Administreringssätt

De mjuka kapslarna ska sväljas hela tillsammans med en tillräcklig mängd vatten. Andra administreringssätt, såsom rektal användning eller att tugga eller dela kapslarna, rekommenderas inte.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Akut lunginsufficiens

4.4 Varningar och försiktighet

Klometiazol ska användas med försiktighet hos patienter med sömnapné-syndrom eller kronisk lunginsufficiens.

Klometiazol kan förstärka effekten eller förstärkas av CNS-depressiva medel inklusive alkohol och bensodiazepiner. Kardiorespiratorisk kollaps med dödlig utgång har rapporterats vid kombination med CNS-depressiva medel. Om patienten intagit sådana medel, ska klometiazoldosen reduceras. Alkohol ska undvikas.

Hypoxi efter hjärt- och/eller lunginsufficiens kan yttra sig som ett förvirringstillstånd. Korrekt diagnos och specifik behandling är livsviktig för sådana patienter (sedativa/hypnotika undviks i dessa fall).

Försiktighet rekommenderas vid behandling av patienter, där man kan räkna med cerebrala eller kardiella komplikationer (på grund av risk för hypotension eller takykardi). Detta gäller särskilt äldre patienter.

Försiktighet tillrådes också vid nedsatt njurfunktion, samt till äldre patienter som kan ha ökad biotillgänglighet och fördröjd elimination av klometiazol (se även under rubriken 5.2).

Måttliga leverskador hos alkoholister utesluter inte behandling med klometiazol, men en ökad biotillgänglighet tillsammans med en fördröjd elimination kan kräva sänkt dosering. Stor försiktighet är nödvändig vid omfattande leverskador med nedsatt leverfunktion. Obs! Den sedativa effekten kan maskera en begynnande leverkoma. Onormal leverfunktion inklusive transaminasstegringar och i sällsynta fall gulsot och kolestatisk hepatit har rapporterats.

Behandling av alkohol- och/eller läkemedelsmissbrukande patienter i öppen vård ska ske med största restriktivitet. Personer med alkoholskador liksom personer med läkemedelsmissbruk i anamnesen har erfarenhetsmässigt stor benägenhet att missbruka perorala medel, som medför snabb lindring av akuta symtom. Då Heminevrin snabbt ger effekt, bör vid ambulans behandling uppmärksamhet riktas på tendenser till överkonsumtion. I förebyggande syfte kan det därför vara lämpligt att ge sådana patienter endast en mindre mängd (till exempel en dagsdos) i sänder. I några enstaka fall, då preparatet använts under längre tid och i högre doser än rekommenderat, har abstinenssymtom iakttagits sedan preparatet satts ut.

Sömnsvårigheter kan bero på psykisk eller somatisk sjukdom. Längre tids sömnsvårigheter bör därför utredas med avseende på detta. Behandling med sömnmedel bör vara tillfällig eller intermittent för att

minska risken för utsättningssymtom. Abrupt utsättning efter längre tids behandling med sömnmedel leder ibland till orolig sömn under några nätter.

En kapsel Heminevrin innehåller 7 mg sorbitol. Patienter med följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte ta detta läkemedel: fruktosintolerans.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Propranolol i kombination med klometiazol har rapporterats ge svår bradykardi hos en patient.

Kombination med cimetidin kan kräva dosanpassning.

Cimetidin kan hämma metabolismen av klometiazol med förstärkta effekter som följd.

Klometiazol är en hämmare av CYP2E1 och kan därmed minska plasmaclearance för CYP2E1-substrat. För CYP2E1-substratet klorzoxazon har en trefaldig ökning av AUC visats i en studie där klometiazolbehandlade patienter med alkoholism jämfördes med icke-behandlade friska frivilliga. En påverkan på metabolismen av mer kliniskt relevanta CYP2E1-substrat är också möjligt, inklusive sevofluran och isofluran. Försiktighet ska iakttas och dosjustering kan behövas om läkemedel som metaboliseras av CYP2E1 används samtidigt med klometiazol.

Intravenös infusion av klometiazol i kombination med karbamazepin kan ge upphov till 30% högre clearance av klometiazol, resulterande i motsvarande minskning av plasmakoncentrationen. Interaktionen har inte studerats efter oral administrering av klometiazol. Samtidig behandling med karbamazepin och oral klometiazol kan resultera i både minskad biotillgänglighet och ökad clearance. Tid till maximal induktion kan vara ungefär 14 dagar. Det tar också ungefär 14 dagar till att induktionseffekten fullständigt avtar efter att induceraren sätts ut. Högre doser av klometiazol kan därför behövas för att nå effekt vid samtidig behandling med karbamazepin eller annan potent enzyminducerare (rifampicin, fenobarbital, fenytoin, dexametason).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Klometiazol ska inte ges under graviditet såvida det inte finns starka skäl för användning.

Amning

Klometiazol passerar över i modersmjölk, men risk för påverkan på barnet synes osannolik med terapeutiska doser till modern.

Fertilitet

Det finns inga tillgängliga data på effekten av klometiazol på fertilitet hos människa.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Klometiazol har påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Vid behandling ska man därför undvika att framföra fordon och använda maskiner. När klometiazol används som sömnmedel kan dagen-efter-effekt förekomma även om det är ovanligt. Risken ökar vid samtidigt intag av alkohol.

4.8 Biverkningar

Den vanligast rapporterade biverkan är en kittlande känsla i näsan som inträffar 15-20 minuter efter intaget läkemedel. Irritation i ögonen (konjunktivit) har också noterats i några fall. Ibland kan dessa symtom vara allvarliga och förknippas med huvudvärk. Detta är vanligast efter initial dos och minskar snabbt i allvarlighetsgrad efter upprepade doser.

Hos äldre patienter, som behandlas peroralt för oro och sömnstörningar, förväntas biverkningar uppträda hos cirka 13% av patienterna.

Beräknade biverkningsfrekvenser rangordnas enligt följande: Vanliga ($>1/100$, $<1/10$), Mindre vanliga ($>1/1000$, $<1/100$), Sällsynta ($>1/10\ 000$, $<1/1\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Undersökningar	Mindre vanliga	Transaminasstegring som är reversibel
Hjärtat	Ingen känd frekvens	Hjärtstillestånd oftast i samband med andningsdepression, särskilt vid hög dosering samt samtidig användning av CNS-depressiva medel.
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Irritation i näsan och i ögonen (kan minska eller upphöra vid fortsatt behandling)
	Mindre vanliga	Huvudvärk
	Ingen känd frekvens	Parestesi
Andnigsvägar, bröstorg och mediastinum	Mindre vanliga	Rinit, ökad sekretion i farynx och bronker
	Ingen känd frekvens	Andningsdepression
Magtarmkanalen	Mindre vanliga	Dyspepsi, illamående, kräkningar, magont och diarré
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga	Pruritus rash och urtikaria
	Sällsynta	Bullösa utslag
Blodkärl	Sällsynta	Hypotension
Allmänna symtom och/eller symtom på administreringsstället	Ingen känd frekvens	Ansiktsödem.
Immunsystemet	Sällsynta	Anafylaktisk reaktion, allergisk reaktion
	Ingen känd frekvens	Anafylaktisk chock
Lever och gallvägar	Sällsynta	Gulsot, kolestatisk hepatit

En kraftigare sedering än avsett kan förekomma, speciellt hos äldre patienter eller med höga doser. Paradoxala reaktioner i form av ökad agitation eller konfusion kan förekomma i enstaka fall hos äldre. Det kan i många fall vara svårt att skilja på biverkningar och symtom från grundsjukdomen, speciellt vid behandling av äldre dementa patienter eller patienter med alkoholabstinens.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Toxicitet: Flera letala intoxikationer rapporterade. Alkohol ökar toxiciteten markant och 10 g i kombination med alkohol kan vara letal dos. 7,5–9 g till vuxna gav måttlig intoxikation.

Symtom: Karaktäristiskt är kraftigt ökad sekretion framförallt salivation, och mios. Initialt ev. excitation stadium med förvirring, delirium och hallucinationer. Fortskridande CNS-hämning med reflexbortfall och tilltagande medvetslöshet ned till djup koma. Andningsdepression, andningsstillestånd. Lungödem. Vasodilatation, hypovolemi och myokarddepression ger blodtrycksfall, ev. chock, oliguri, anuri. Hypotermi, hypotension. Bullöst exantem.

Behandling: Om befogat, ventrikeltömning, kol. Övervakning av respiration, cirkulation och diures. Intubation, syrgas och kontrollerad andning vid behov, korrektion av syra-bas-balansrubbnings. Vid cirkulationssvikt lämpligt att monitorera hemodynamiken och med ledning härav ge vätska i.v., dobutamin, och ev. noradrenalin. Forcerad diures och andra eliminationsbefrämjande åtgärder har tveksam effekt.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Sömnmedel/lugnande, kramplösande, ATC-kod: N05CM02

Verkningsmekanism

Heminevrin är ett kortverkande hypnotikum/sedativum och har dessutom kramplösande effekt. Den aktiva substansen i Heminevrin är klometiazol, som kemiskt kan härledas från tiazol-delen av vitamin B(1)-molekylen.

Klometiazol inhiberar kramper/konvulsioner inducerade på experimentell väg. Klometiazol potentierar effekten utövad av de inhiberande transmittorsubstanserna GABA och glycin men har ingen effekt på transmissionen via acetylkolin och adenosin. Till skillnad från barbiturater påverkar inte klometiazol transmission medierad av excitatoriska aminosyror. Potentiering av GABA kan ske via interaktion med ett bindningsställe i förbindelse med kloridjonkanalen hos GABA_A-receptorn. Dessutom har klometiazol en direkt effekt på själva kloridjonkanalen. Dessa data pekar mot att klometiazol verkar via en mekanism som är skild från den för benzodiazepiner och barbiturater.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Klometiazol absorberas snabbt efter peroral tillförsel, men substansen genomgår en omfattande hepatisk metabolism innan den når systemcirkulationen. Maximala plasmanivåer uppnås inom 90 minuter med kapslarna och inom 60 minuter med oral lösning. Biotillgängligheten av peroralt tillfört klometiazol är låg och varierande (5-60% efter administrering av 2 kapslar), men kan öka vid högre doser och med Heminevrin oral lösning.

Distribution

Distributionsvolymen av klometiazol är i vuxna personer ca 9 l/kg och ca 65% är bundet till plasmaproteiner.

Metabolism

Klometiazol metaboliseras i hög grad i kroppen, och mindre än 1% av dosen utsöndras i oförändrad form i urinen. En plasmametabolit har i djurförsök visat sig ha sedativa egenskaper men dess betydelse för människa är okänd.

Eliminering

Halveringstiden för klometiazol under eliminationsfasen är ca 4 timmar hos unga friska försökspersoner.

Äldre

Distributionsvolymen är högre hos äldre, ca 13 l/kg, och halveringstiden kan därför vara förlängd till ca 8 timmar.

Nedsatt leverfunktion

En uttalad ökning av oral biotillgänglighet har visats hos patienter med allvarlig levercirrhos, ca 10 gånger efter administrering av 1 kapsel, och kan förväntas även hos patienter med nedsatt leverfunktion. Vid en 24 timmars infusion av klometiazol fann man att plasma clearance hos patienter med moderat/svår leverfunktionsnedsättning var reducerad till ca 50% jämfört med en kontrollgrupp.

Nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiken av klometiazol vid nedsatt njurfunktion har ej studerats då eliminationen sker nästan fullständigt via levermetabolism. Ett antal plasma och urinmetaboliter har beskrivits där några har längre halveringstid än klometiazol, varav en metabolit har påvisat sedativa egenskaper i djurförsök, men uppgift saknas om dess kinetik vid nedsatt njurfunktion.

Inverkan av etnicitet

Efter intravenös infusion av klometiazol har man funnit att plasmakoncentrationerna hos personer med japanskt ursprung är ungefär 35% högre jämfört med kaukasier. Klometiazols farmakokinetik hos japanska patienter som behandlas med oralt Heminevrin har inte studerats. Likväl kan man förvänta sig en ökad biotillgänglighet och minskad clearance, vilket leder till högre plasmakoncentration av klometiazol hos japaner än hos kaukasier. Följdaktligen kan dosen behöva reduceras till patienter med japanskt ursprung.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Det finns inga prekliniska data av relevans för säkerhetsbedömningen utöver vad som redan beaktats i produktresumén.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Medellångkedjiga triglycerider, gelatin, glycerol 85%, sorbitol, mannitol, hydrogenerad partiellt hydrolyserad stärkelse, titandioxid (färgämne E 171), brun järnoxid (färgämne E 172).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

25 kapslar (glasburk)

3 x 100 kapslar (glasburkar)

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

8186

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 09 februari 1968
Datum för den senaste förnyelsen: 01 januari 2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2017-10-24