

1. LEGEMIDLETS NAVN

Heminevrin 300 mg myke kapsler.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver kapsel inneholder: 192 mg klometiazol tilsvarende 300 mg klometiazoldisylat.

Hjelpestoff med kjent effekt: Hver kapsel inneholder 7 mg sorbitol.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, myk.

Gråbrune gelatinkapsler.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Abstinenssymptomer ved alkoholisme, delirium tremens. Søvnforstyrrelser hos eldre, spesielt i forbindelse med nattlig uro. Agiterte konfusjonstilstander kombinert med uro hos geriatrike pasienter. Status epilepticus. Se forøvrig pkt 4.2 og 4.4.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Preparatet bør bare brukes av leger med klinisk kompetanse og erfaring som dekker anvendelsen ved de godkjente indikasjoner. Hvis pasienten har inntatt andre CNS sederende midler, inklusive alkohol, skal dosen av klometiazol reduseres.

Gradvis opptrapping av dosen er viktig for å oppnå optimal terapeutisk dose. Målet bør være å få symptomkontroll uten at pasienten utsettes for unødig sedering. Dosen bør holdes på lavest effektive nivå, revurderes jevnlig og avbrytes hvis nødvendig.

Behandling av agiterte konfusjonstilstander, kombinert med uro, hos geriatrike pasienter:

1 kapsel 3 ganger daglig. Dosen bør vurderes individuelt ut fra alvorlighetsgrad av symptomer og pasientens helsetilstand.

Søvnforstyrrelser hos eldre:

2 kapsler før leggetid. Dosering bør reduseres dersom pasienten føler seg døsig om morgenen.

Abstinenssymptomer ved alkoholisme:

Alkoholabstinens bør behandles i institusjon da den daglige dosen klometiazol bør overvåkes tett av helsepersonell.

Dosen bør vurderes individuelt ut fra alvorlighetsgrad av symptomer og pasientens helsetilstand. Målet er at pasienten skal være sedert, men mulig å vekke opp.

Det må holdes nøye oppsyn med pasienter som er sterkt sedert. På grunn av risiko for økt nasofaryngeal/bronkial sekresjon, bør ikke pasienten ligge i ryggleie (se pkt. 4.4).

Første dose: 2-4 kapsler; gjentas etter noen timer ved behov. Maks 8 kapsler innenfor en 2-timers periode.

1. dag, første 24 timer: 9-12 kapsler, fordelt på 3 til 4 doser.

2. dag: 6-8 kapsler, fordelt på 3 eller 4 doser.

3. dag: 4-6 kapsler, fordelt på 3 eller 4 doser.

4. til 6. dag: En gradvis nedtrapping av dosen.

Behandling over 10 dager er ikke anbefalt.

Delirium tremens:

Initiell dosering: 2-4 kapsler. Dersom beroligende virkning ikke inntreffer innen 1 til 2 timer, kan ytterlige 1-2 kapsler gis. Denne doseringen gjentas til pasienten faller i søvn. Det bør ikke gis mer enn 8 kapsler i løpet av de første to timene.

Sterkt sederte pasienter bør holdes under nøye oppsyn. På grunn av risikoen for økt nasofaryngeal/bronkial sekresjon, bør ikke pasienten ligge i ryggleie (se pkt. 4.4).

Når symptomene er under kontroll, kan en fortsette med doser slik det anbefales i regimet for "alkoholabstinenser". Dosen reduseres gradvis og behandlingen termineres innen 10 dager.

Eldre

Eldre kan trenge lavere doser med klometiazol (se pkt. 5.2).

Japanske pasienter

Japanere kan trenge lavere doser med klometiazol (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av klometiazol hos barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått.

Administrasjonsmåte

De myke kapslene skal svelges hele med tilstrekkelig mengde vann, og må ikke tygges eller deles.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- Akutt redusert lungefunksjon

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Klometiazol bør brukes med forsiktighet hos pasienter med søvnapné syndrom og kronisk redusert lungefunksjon.

Hypoksi, forårsaket av f.eks. sviktende lunge- og/eller hjertefunksjon, kan gi seg utslag i akutt forvirringstilstand. Gjenkjennelse av symptomer og spesifikk behandling av årsak er essensielt ved disse pasientene. (Sedativa/hypnotika bør unngås i disse tilfellene.)

Forsiktighet må utvises ved behandling av pasienter (spesielt eldre) der man kan regne med cerebrale eller kardiale komplikasjoner på grunn av hypotensjon eller takykardi.

Klometiazol kan forsterke eller bli forsterket av sentralt virkende legemidler. Fatal kardio-respiratorisk kollaps er rapportert i forbindelse med bruk av klometiazol når det kombineres med andre legemidler som virker hemmende på CNS. Ved samtidig administrering med slike legemidler, bør dosen av klometiazol bli tilstrekkelig redusert. Alkohol skal unngås.

Moderat svekkelse av lever som følge av alkoholisme, utelukker ikke bruk av klometiazol. Økt systemisk tilgjengelighet av oral dose, og forsinket eliminasjon av legemidlet må imidlertid tas høyde for. Stor forsiktighet bør utvises når det gjelder pasienter med omfattende leverskader og nedsatt leverfunksjon, spesielt ettersom sedasjon kan maskere begynnende leverkoma.

Det er rapporter på abnormal leverfunksjon, inkludert økning av transaminaser, og i sjeldne tilfeller gulsott og kolestatisk hepatitt.

Forsiktighet bør utvises når det gjelder pasienter med kroniske nyresykdommer.

Forsiktighet må utvises ved forskrivning til avhengighetsdisponerte personer, eller til de som en av erfaring vet kan øke dosen på eget initiativ, ettersom det ikke kan garanteres at klometiazol ikke fører til psykologisk og/eller fysisk avhengighet. Etter lengre bruk av høye doser, er det rapportert om fysisk avhengighet med abstinenssymptomer som f.eks. kramper, tremor og organisk psykose. Disse rapportene har hovedsakelig vært i tilknytning til ukritisk forskrivning til alkoholikere utenfor institusjon. Klometiazol bør ikke gis til pasienter som fortsatt drikker eller misbruker alkohol. Alkohol kombinert med klometiazol kan føre til dødelig respirasjonsdepresjon selv ved korttidsbruk, spesielt hos alkoholikere med cirrhose.

Det anbefales at det utvises forsiktighet hos eldre, ettersom en kan få økt biotilgjengelighet og forsinket eliminasjon av klometiazol.

Hver kapsel inneholder 7 mg sorbitol.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det er rapportert at kombinasjonen av propranolol og klometiazol resulterte i dyp bradykardi hos én pasient.

Det foreligger data som indikerer at metabolismen av klometiazol hemmes av cimetidin. Samtidig bruk av disse legemidlene kan føre til økt blod-/plasmanivå av klometiazol.

Resultater fra en studie viser at oral plasmaclearance av klorzoxazon for klometiazol-behandlede pasienter var redusert sammenlignet med ikke-behandlede, friske frivillige. Dette tyder på at klometiazol hemmer aktiviteten av enzymet CYP2E1. Det kan derfor forventes at klometiazol også hemmer metabolismen av andre legemidler som metaboliseres av dette enzymet.

Når klometiazol administreres intravenøst i kombinasjon med karbamazepin, økes klometiazol clearance med 30 %, noe som resulterer i tilsvarende reduksjon i plasmakonsentrasjon. Denne interaksjonen er ikke studert ved oral administrasjon av klometiazol. Likevel kan samtidig administrasjon av karbamazepin og oral klometiazol resultere både i redusert biotilgjengelighet og forhøyet clearance. Det kan være behov for høyere doser klometiazol for å oppnå effekt ved samtidig administrasjon av karbamazepin eller en annen potent inducer.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er rapportert hypotensjon, åndedrettsbesvær eller apne og nedsatt sugesevne hos det nyfødte barnet etter behandling av moren for preeklampsia. Det kan ikke utelukkes at abstinenssymptomer hos nyfødte kan oppstå etter behandling av moren i siste del av svangerskapet. Sikkerheten ved bruk av

preparatet tidligere i svangerskapet er ikke klarlagt da erfaringer fra mennesker er utilstrekkelig. Dyrestudier er heller ikke tilstrekkelige til å utrede eventuelle reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Preparatet skal bare brukes ved graviditet inkludert fødsel hvis fordelene oppveier en mulig risiko.

Amming

Beregnet dose barnet får i seg er gjennomsnittlig 0,1% og maksimalt 1,6% av morens vektjusterte daglige dose. Hos nyfødte er halveringstiden meget lenger enn hos voksne. Det er mulig at barn som ammes kan påvirkes. Preparatet bør derfor ikke brukes under amming.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Klometiazol har stor påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Derfor må man unngå å kjøre bil og betjene maskiner når man får behandling.

4.8 Bivirkninger

En prikkende følelse som kan oppstå i nesen/neseregionen og nesetetthet 15 til 20 minutter etter medikamentinntak, er de vanligste bivirkningene. Konjunktival irritasjon er også bemerket i enkelte tilfeller. Disse symptomene kan av og til være kraftige og kan være forbundet med hodepine. Dette forekommer vanligvis etter første dose og reduseres vanligvis med påfølgende doser.

Hos eldre pasienter forventes bivirkninger å opptre hos ca. 13%.

Frekvens av bivirkninger er listet opp nedenfor i henhold til MedDRA frekvenskonvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelig data).

Organklasser	Frekvens	Bivirkninger
Forstyrrelser i immunsystemet	Sjeldne	Anafylaktisk reaksjon, allergisk reaksjon
	Ikke kjent	Anafylaktisk sjokk, ansiktsødem
Psykiatriske lidelser	Ikke kjent	Fysiologisk og/eller fysisk avhengighet, symptomer på abstinens som f.eks. kramper, skjelvinger og organisk psykose
Nevrologiske sykdommer	Mindre vanlige	Hodepine
	Ikke kjent	Parestesi, sedasjon og søvnighet
Øyesykdommer	Vanlige	Konjunktivitt
Hjertesykdommer	Ikke kjent	Hjertestans (ofte sammen med respiratorisk depresjon, spesielt ved høye doser og i kombinasjon med CNS-hemmende legemidler)
Karsykdommer	Sjeldne	Hypotensjon

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Vanlige	Prikkende følelse i nesen og nesetetthet (kan reduseres eller opphøre ved fortsatt behandling)
	Mindre vanlige	Rhinitt, økt bronkial sekresjon
	Ikke kjent	Respiratorisk depresjon
Gastrointestinale sykdommer	Mindre vanlige	Dyspepsi, kvalme, oppkast, magesmerter og diaré
Sykdommer i lever og galleveier	Mindre vanlige	Transaminasestigning som er reversibel
	Sjeldne	Gulsott, kolestatisk hepatitt
Hud- og underhudssykdommer	Mindre vanlige	Utslett, kløe og urtikaria
	Sjeldne	Blæredannelse

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Overdose av klometiazol kan føre til bevisstløshet med dyp koma, som følges av respirasjonsdepresjon og kardiovaskulær depresjon av samme karakter som en ser ved overdose av barbiturater. Behandling består i å sikre luftveien, gi oksygen (med assistert kontrollert ventilasjon dersom det trengs) og opprettholde sirkulasjonen.

Økt sekresjon i de øvre luftveiene, hypotensjon og hypotermi kan også høre til symptombildet og vil kreve adekvat behandling. Miose er også karakteristisk.

Det er rapportert om overdoser av klometiazol med dødelig utgang. Risikoen for at dette kan skje, er høyere dersom overdosering av klometiazol kombineres med andre CNS-depressiva (deriblant alkohol), spesielt dersom leverfunksjonen er betydelig redusert (f eks hos alkoholikere med cirrhose). Det fins intet spesifikt antidot mot klometiazol.

Medisinsk kull kan ikke ventes å være effektiv ved behandling av klometiazolforgiftning.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre hypnotika og beroligende midler ATC-kode: N05C M02

Virkningsmekanisme

Klometiazol er et korttidsvirkende sedativ-hypnotisk middel med krampestillende effekt.

Klometiazol potenserer de elektrofysiologiske responsene på de inhiberende neurotransmitterne GABA og glycin, men har ingen virkning via inhiberende responser på acetylkolin og adenosin. I

motsetning til barbiturater påvirker ikke klometiazol elektrofysiologiske reaksjoner på eksitatoriske aminosyrer. Potensering av GABA kan forekomme ved interaksjon med kloridionkanalen i GABAA-reseptoren. I tillegg virker klometiazol direkte på kloridionkanalene. Disse dataene impliserer at klometiazol virker via mekanismer som er ulikt fra benzodiazepiner og barbiturater. Farmakodynamiske effekter: Klometiazol har vist seg å være effektiv ved behandling av status epilepticus som ikke behandles med konvensjonelle antikonvulsive legemidler som tiopentalnatrium og diazepam.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Hos friske personer absorberes klometiazol raskt etter oral administrasjon, men substansen gjennomgår omfattende metabolisme i lever før den når den systemiske sirkulasjonen. Maks. plasmakonsentrasjon oppnås etter 90 minutter ved bruk av kapsler og etter 60 minutter ved bruk av mikstur. Biotilgjengelighet av klometiazol gitt oralt er lav og variabel (5-60% etter 2 kapsler hos friske voksne og eldre, og kan øke ved inntak av større doser og mikstur). Det er påvist en merkbar økning i biotilgjengelighet hos pasienter med alvorlig levercirrhose som følge av alkoholbruk.

Distribusjon

Distribusjonsvolumet er i ca. 9 L/kg hos friske, voksne mennesker, økende til ca. 13 L/kg hos friske, eldre mennesker.

Biotransformasjon

Klometiazol metaboliseres i stor grad, og mindre enn 1 % av dosen skilles uforandret ut i urinen.

Eliminasjon

Halveringstiden av klometiazol under eliminasjonsfasen er ca. 4 timer hos unge, friske frivillige personer. Den er noe kortere for alkoholikere uten leversvekkelser, men kan øke opp til 9 timer hos alkoholikere med fremskreden levercirrhose. Hos eldre mennesker kan halveringstiden forlenges til ca. 8 timer som følge av en økning av distribusjonsvolumet.

Spesielle egenskaper hos andre etnisiteter

Ved intravenøs administrasjon i japanere ses en ca 30 % reduksjon av klometiazol clearance og tilsvarende økning i plasmakonsentrasjonen. Farmakokinetikk av klometiazol gitt som Heminevrin i japanere har ikke blitt studert. Administrasjon av Heminevrin til japanere kan likevel resultere både i høyere plasmakonsentrasjoner og redusert clearance som gir høyere plasmakonsentrasjoner av klometiazol sammenlignet med administrasjon til hvite. Japanere kan derfor trenge lavere doser med klometiazol.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Klometiazol har gitt svakt mutagent utslag i en stamme Salmonella in vitro (Ames test). Kromosomal skade eller forstyrrelser i DNA reparasjon ble ikke sett in vitro. I to eldre studier med rotte og kanin er det ikke sett reproduksjonstoksiske effekter.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Triglycerider, mellomkjedede

Kapselskall:

Gelatin

Glyserol

Karion 83 (sorbitol, mannitol, oligosakkarider)

Titandioksid, (E171)

Jernoksid, brun (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25°C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Glass lukket med kork av polyetylen.

25 stk kapsler.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

Ziegelhof 24

17489 Greifswald

Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

5267

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 1. april 1968

Dato for siste fornyelse: 1. april 2008

10. OPPDATERINGSDATO

15.6.2020