

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Heminevrin 300 mg mjúk hylki.

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hylki inniheldur: 192 mg clometiazol sem samsvarar 300 mg clometiazoledisylat.

Hjálparefni með þekkta verkun: Hvert hylki inniheldur 7 mg af sorbitóli.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hylki, mjúkt.
Grábrúnt gelatínhylki.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Fráhvarfseinkenni áfengissýki, drykkjuæði (delirium tremens). Svefntruflanir hjá öldruðum, sérstaklega í tengslum við næturóróleika. Ruglástand ásamt æsingi og eirðarleysi hjá öldruðum sjúklingum. Flogafár (status epilepticus). Sjá nánar í köflum 4.2 og 4.4.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Lyfið er aðeins ætlað til notkunar af læknum með klíniska hæfni og reynslu sem nær yfir notkun samkvæmt viðurkenndum ábendingum. Ef sjúklingur hefur tekið inn önnur lyf sem hafa slævandi áhrif á miðtaugakerfið, þ.m.t. áfengi, skal minnka skammtinn af clometiazoli. Mikilvægt er að auka skammtinn smám saman til að ná kjörskammti. Takmarkið er að ná stjórn á einkennum án þess að valda óhóflegri slævandi verkun. Halda á skammtinum eins litlum og hægt er, endurskoða hann reglulega og hætta meðferð ef nauðsyn krefur.

Meðferð við ruglástandi ásamt æsingi og eirðarleysi hjá öldruðum sjúklingum:

1 hylki þrisvar sinnum á sólarhring. Meta á skammtinn fyrir hvern og einn eftir alvarleika einkenna og heilsufari sjúklings.

Svefntruflanir hjá öldruðum:

2 hylki fyrir svefn. Minnka á skammtinn ef sjúklingurinn verður var við svefnhöfga að morgni.

Fráhvarfseinkenni áfengissýki:

Meðferð við fráhvarfseinkennum áfengis á að fara fram á stofnun þar sem heilbrigðisstarfsfólk hefur náði eftirlit með sólarhringsskammti clometiazols.

Meta á skammtinn fyrir hvern og einn eftir alvarleika einkenna og heilsufari sjúklings. Markmiðið er að sefa sjúkling, þó þannig að hægt sé að vekja hann.

Fylgjast skal vel með sjúklingum sem eru mjög slævðir. Vegna hættu á aukinni slímmyndun í nefkoki/berkjum má sjúklingurinn ekki liggja á bakinu (sjá kafla 4.4).

Fyrsti skammtur: 2-4 hylki, sem má endurtaka eftir nokkrar klst. eftir þörfum. Ekki má nota fleiri en 8 hylki á 2 klst. tímabili.

1. dagur, fyrstu 24 klst.: 9-12 hylki, skipt í 3 til 4 skammta.

2. dagur: 6-8 hylki, skipt í 3 eða 4 skammta.

3. dagur: 4-6 hylki, skipt í 3 eða 4 skammta.

4. til 6. dagur: Skammturinn er minnkaður smám saman.

Ekki er mælt með að meðferð standi lengur en í 10 daga.

Drykkjuæði (delirium tremens):

Upphafsskammtur: 2-4 hylki. Ef slævandi verkun næst ekki innan 1 til 2 klst. má gefa 1-2 hylki til viðbótar. Þessi skömmtun er endurtekin þar til sjúklingurinn sofnar. Ekki má nota fleiri en 8 hylki á fyrstu tveimur klst.

Fylgjast á náið með mjög slævðum sjúklingum. Vegna hættu á aukinni slímmyndun í nefkoki/berkjum má sjúklingurinn ekki liggja á bakinu (sjá kafla 4.4).

Þegar stjórn hefur náðst á einkennum má halda áfram notkun samkvæmt ráðlögðum skömmtum við fráhvarfseinkennum áfengis. Minnka á skammtinn smám saman og hætta meðferð innan 10 daga.

Aldraðir

Aldraðir gætu þurft minni skammta af clometiazoli (sjá kafla 5.2).

Japanskir sjúklingar

Japanir gætu þurft minni skammta af clometiazoli (sjá kafla 5.2).

Börn

Öryggi og verkun clometiazols hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára hefur ekki verið staðfest.

Lyfjagjöf

Gleypa skal mjúk hylkin heil með nægilegu magni af vatni og ekki má tyggja þau eða skipta þeim.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Bráð skerðing á lungnastarfsemi.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Gæta skal varúðar við notkun clometiazols handa sjúklingum með kæfisvefn (sleep apnoea syndrome) og langvarandi skerta lungnastarfsemi.

Súrefnisskortur, t.d. vegna skertrar lungna- og/eða hjartastarfsemi, getur komið fram sem skyndilegt ruglástand. Nauðsynlegt er að greina einkenni og hefja sérhæfða meðferð á orsakavaldi hjá þessum sjúklingum (forðast á önnur róandi lyf/svefnlyf í þessum tilfellum).

Gæta skal varúðar við meðferð hjá sjúklingum (sérstaklega öldruðum) sem eru í hættu á að fá fylgikvilla í heila eða hjarta vegna lágþrýstings eða hraðtakts.

Clometiazol getur aukið verkun eða verkun þess getur aukist vegna lyfja sem hafa verkun á miðtaugakerfið. Greint hefur verið frá banvænu hjarta- og lungnalosti (cardiorespiratory collapse) við samhliða notkun clometiazols og annarra lyfja sem hafa hamlandi verkun á miðtaugakerfið. Við samhliða notkun slíkra lyfja á að minnka skammt clometiazols nægilega. Forðast á notkun áfengis.

Í meðallagi skert lifrarstarfsemi vegna áfengissýki útilokar ekki notkun clometiazols. Þó verður að taka tillit til aukins altæks (systemic) aðgengis skammta til inntöku og seinkunar á brotthvarfi lyfsins. Gæta þarf sérstakrar varúðar hjá sjúklingum með lifraráverka og skerta lifrarstarfsemi, sérstaklega þar sem slæving getur dulið upphaf lifrardás.

Greint hefur verið frá truflunum á lifrarstarfsemi, þ.m.t. hækkun á transamínösum og í mjög sjaldgæfum tilvikum gulu og gallteppulifrabólgu.

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með langvarandi nýrnasjúkdóma.

Gæta skal varúðar við ávísun lyfsins handa einstaklingum með tilhneigingu til lyfjaávana eða einstaklinga sem samkvæmt reynslu auka skammtinn að eigin frumkvæði, þar sem ekki er hægt að tryggja að clometiazol valdi ekki geðrænum og/eða líkamlegum ávana. Eftir langvarandi notkun stórra skammta hefur verið greint frá líkamlegum ávana ásamt fráhvarfseinkennum eins og krömpum, skjálfta og geðrofi af vefrænum toga. Þessar tilkynningar hafa aðallega tengst óskipulegum lyfjaávísunum til áfengissjúklinga utan stofnana. Ekki má nota clometiazol handa sjúklingum sem halda áfram að drekka eða misnota áfengi. Áfengi ásamt clometiazoli, sérstaklega hjá áfengissjúklingum með skorpulifur, getur leitt til banvænnar öndunarbælingar jafnvel við notkun til skamms tíma.

Mælt er með að varúðar sé gætt hjá öldruðum þar sem aðgengi clometiazols getur verið aukið og brotthvarf þess seinkað.

Hvert hylki inniheldur 7 mg sorbitól.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Greint hefur verið frá því að samhliða notkun propranolols og clometiazols hafi valdið miklum hægslætti hjá einum sjúklingi.

Fyrirliggjandi upplýsingar benda til þess að cimetidín hamli umbrotum clometiazols. Samhliðanotkun þessara lyfja getur leitt til aukinnar blóð-/plasmaþéttni clometiazols.

Niðurstöður úr einni rannsókn sýna að plasmaúthreinsun clorzoaxazons eftir inntöku hjá sjúklingum sem fengu clometiazol minnkaði samanborið við heilbrigða sjálfboðaliða sem fengu ekki clometiazol. Þetta bendir til þess að clometiazol hamli verkun CYP2E1 ensímsins. Því má búast við að clometiazol dragi einnig úr umbrotum annarra lyfja sem umbrotna fyrir tilstilli þessa ensíms.

Þegar clometiazol er gefið í bláæð samhliða carbamazepíni eykst úthreinsun clometiazols um 30%, sem veldur sömu lækkun á plasmaþéttni. Þessi milliverkun hefur ekki verið rannsökuð eftir gjöf clometiazols til inntöku. Hins vegar getur samhliðagjöf carbamazepíns og clometiazols til inntöku valdið bæði minnkuðu aðgengi og aukinni úthreinsun. Því gæti þurft stærri skammta af clometiazoli til að ná tilætlaðri verkun þegar það er gefið samhliða carbamazepíni eða öðrum öflugum örvum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Greint hefur verið frá lágþrýstingi, öndunarerfiðleikum eða öndunarstöðvun og minnkaðri soggetu hjá nýfæddu barni eftir að móðirin hafði fengið meðferð vegna meðgöngueitrunar. Ekki er hægt að útiloka fráhvarfseinkenni hjá nýfæddum börnum ef móðir hefur fengið meðferð á síðasta hluta meðgöngunnar. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi við notkun lyfsins fyrr á meðgöngu þar sem reynsla hjá mönnum er ekki nægjanleg. Upplýsingar úr dýrarránsóknum eru ekki heldur nægjanlegar til að segja til um hugsanlegar eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Aðeins skal nota lyfið á meðgöngu, þ.m.t. í fæðingu, ef ávinningur af notkun þess vegur þyngra en möguleg áhætta.

Brjóstagjöf

Gera má ráð fyrir að skammtur sem berst til barnsins sé að meðaltali 0,1% og mest 1,6% af daglegum skammti móður, sem hefur verið aðlagður eftir þyngd. Hjá nýfæddum börnum er helmingunartíminn mun lengri en hjá fullorðnum. Hugsanlegt er að lyfið hafi áhrif á barn sem haft er á brjósti. Því mega konur með barn á brjósti ekki nota lyfið.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Clometiazol hefur mikil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Því skal forðast að aka bifreið og nota vélar meðan á meðferð stendur.

4.8 Aukaverkanir

Algengustu aukaverkanirnar eru náladofi í nefi/á svæði kringum nefið og nefstífla 15-20 mínútum eftir inntöku lyfsins. Einnig hefur verið greint frá ertingu í augnslímhúð í einstaka tilfellum. Þessi einkenni geta af og til verið kröftug og getur höfuðverkur tengst þeim. Þau koma oftast fram eftir fyrsta skammt og minnka venjulega við áframhaldandi meðferð.

Hjá öldruðum sjúklingum má búast við að aukaverkanir komi fram hjá um 13%.

Tíðni aukaverkana er talin upp hér fyrir neðan samkvæmt MedDRA tíðniflokkun: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Líffæraflokkur	Tíðni	Aukaverkanir
Ónæmiskerfi	Mjög sjaldgæfar	Bráðaofnæmisviðbragð, ofnæmisviðbragð
	Tíðni ekki þekkt	Ofnæmislost, andlitsbjúgur
Geðræn vandamál	Tíðni ekki þekkt	Geðrænn og/eða líkamlegur ávani, fráhvarfseinkenni t.d. krampar, skjálfti og geðrof af vefrænum toga
Taugakerfi	Sjaldgæfar	Höfuðverkur
	Tíðni ekki þekkt	Náladofi, slæving og svefnhöfgi
Augu	Algengar	Tárubólga
Hjarta	Tíðni ekki þekkt	Hjartastopp (oft með öndunarbælingu, sérstaklega þegar teknir eru stórir skammtar og samhliða lyfjum sem hafa bælandi áhrif á miðtaugakerfið)
Æðar	Mjög sjaldgæfar	Lágþrýstingur
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Algengar	Náladofi í nefi og nefstífla (getur minnkað eða hætt við áframhaldandi meðferð)
	Sjaldgæfar	Nefslímubólga, aukin slímmyndun í berkjum
	Tíðni ekki þekkt	Öndunarbæling
Meltingarfæri	Sjaldgæfar	Meltingartruflanir, ógleði, uppköst, magaverkir og niðurgangur
Lifur og gall	Sjaldgæfar	Afturkræf hækkun transamínasa
	Mjög sjaldgæfar	Gula, lifrabólga með galleppu
Húð og undirhúð	Sjaldgæfar	Útbrot, kláði og ofsakláði

	Mjög sjaldgæfar	Blöðrumyndun
--	-----------------	--------------

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmtnun

Ofskömmtnun clometiazols getur valdið meðvitundarleysi og djúpu dái, og síðar bælingu á öndun og hjarta og æðakerfi, svipað því sem sést við ofskömmtnun barbitúrata. Meðferð felst í því að halda öndunarvegi opnum, gefa súrefni (með öndunarvél ef nauðsyn krefur) og viðhalda blóðrás. Aukin slímmyndun í efri hluta öndunarvegjar, lágþrýstingur og lækkun líkamshita geta einnig komið fram og krefst það viðeigandi meðferðar. Ljósopsþrenging er einnig einkennandi. Greint hefur verið frá ofskömmtnun clometiazols sem leiddi til dauða. Hættan á að þetta gerist eykst ef ofskömmtnun clometiazols verður samhliða notkun annarra miðtaugakerfisbælandi lyfja (þ.á.m. áfengis), sérstaklega ef lifrarstarfsemi er skert svo marktækt sé (t.d. hjá áfengissjúklingum með skorpulífur). Ekkert sérhæft mótefni er til gegn clometiazoli. Lyfjakol eru ekki talin vera árangursrík til meðferðar á clometiazoleitrun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur svefnlyf og slævandi lyf, ATC-flokkur: N 05 CM 02.

Verkunarháttur

Clometiazol er stuttverkandi svefnlyf og slævandi lyf með krampaleysandi áhrif. Clometiazol eykur raflífeðlisfræðilegt svar við taugaboðefnishömlun GABA og glýsíns, en hefur engin áhrif á hömlunarsvörun asetýlkólíns og adenósíns. Ólíkt barbitúrötum hefur clometiazol ekki áhrif á raflífeðlisfræðilega svörun við örvun með amínósýrum. Örvun á GABA getur komið fram vegna milliverkunar við klóríðjónagöng GABA_A viðtakans. Jafnframt verkar clometiazol beint á klóríðjónagöngin. Þessar upplýsingar benda til þess að clometiazol verki á annan hátt en benzodiazepin og barbitúröt.

Lyfhrif

Sýnt hefur verið fram á að clometiazol er áhrifaríkt til meðferðar á flogafári (status epilepticus) sem ekki er hægt að meðhöndla með venjulegum krampaleysandi lyfjum eins og natriumtiopentali og diazepam.

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Hjá heilbrigðum einstaklingum frásogast clometiazol hratt eftir inntöku en verður fyrir miklu umbroti í lifur áður en það dreifist um líkamann. Hámarksplasmaþéttni næst eftir 90 mín. við notkun hylkja og eftir 60 mín. við notkun mixtúru.

Aðgengi clometiazols eftir inntöku er lítið og breytilegt (5-60% eftir 2 hylki hjá heilbrigðum, fullorðnum einstaklingum og öldruðum og getur aukist við inntöku stórra skammta og ef mixtúran er notuð). Sýnt hefur verið fram á marktæka aukningu á aðgengi hjá sjúklingum með alvarlega skorpulífur vegna áfengisnotkunar.

Dreifing

Dreifingarrúmmál er um 9 l/kg hjá heilbrigðum, fullorðnum einstaklingum, sem eykst í um 13 l/kg hjá heilbrigðum, öldruðum einstaklingum.

Umbrot

Clometiazol umbrotnar að mestu leyti og minna en 1% af skammtinum skilst út í þvag á óbreyttu formi.

Brotthvarf

Helmingunartími clometiazols í brotthvarfsfasa er um 4 klst. hjá ungum, heilbrigðum einstaklingum. Það er eitthvað styttra hjá áfengissjúklingum með óskerta lifrarstarfsemi, en getur aukist í um 9 klst. hjá áfengissjúklingum með langt gengna skorpulifur. Hjá öldruðum getur helmingunartíminn lengst í um 8 klst. vegna aukins dreifingarrúmmáls.

Sérstakir sjúklingahópar

Þegar clometiazol er gefið Japönnum í bláæð minnkar úthreinsun clometiazols um 30%, sem veldur sömu hækkun á plasmabéttni. Lyfjahvörf clometiazols hjá Japönnum hafa ekki verið rannsökuð eftir gjöf Heminevrin. Hins vegar getur notkun Heminevrin meðal Japana valdið bæði hærri plasmabéttni og minnkaðri úthreinsun, sem veldur hærri plasmabéttni clometiazols samanborið við notkun hjá hvítum einstaklingum. Því gætu Japanir þurft minni skammta af clometiazoli.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Clometiazol sýndi væg stökkbreytandi áhrif í einum stofni *Salmonella in vitro* (Ames próf). Skaðleg áhrif á litninga eða truflanir á viðgerð DNA sáust ekki *in vitro*. Í tveimur eldri rannsóknum á rottum og kaninum sáust ekki eiturvekanir á æxlun.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Þríglýseríð, meðallangar keðjur

Samsetning hylkisins:

Gelatín

Glýseról

Karion 83 (sorbitól, mannítól, fásýkrur)

Títantvíoxíð (E 171)

Járnnoxíð, brúnt (E 172).

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

2 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 25°C.

6.5 Gerð íláts og innihald

Glerglös lokuð með pólýetýlenloki.

25 hylki.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Þýskaland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

960283 (IS)

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 30. júlí 1998.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 21. september 2010.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

10. september 2020.