

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

**HEMINEVRIN 192 mg měkké tobolky**

### 2. KVALITATIVNÍ I KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna měkká tobolka obsahuje clomethiazolum 192 mg.

Pomocné látky se známým účinkem: Jedna tobolka obsahuje 7 mg sorbitolu.  
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Měkká tobolka.

*Popis přípravku:* Měkké šedobéžové tobolky obsahující slabě žlutou až žlutou, čirou olejovitou kapalinu mírného příjemného pachu.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Klometiazol je indikován k léčbě neklidu, agitovanosti a stavů zmatenosti u starých lidí, při poruchách spánku ve stáří, u akutních abstinčních stavů při odvykací léčbě alkoholiků a při delirium tremens.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

*Léčba neklidu, agitovanosti a stavů zmatenosti ve stáří:*

Obvykle se podává 1 tobolka třikrát denně a dávka se upraví podle závažnosti chorobných příznaků a stavu pacienta.

*Léčba poruch spánku ve stáří:*

Obvykle se podávají 2 tobolky před spaním. Pokud je u pacienta zřejmá ranní ospalost, dávka se přiměřeně sníží.

*Léčba akutních abstinčních příznaků při odvykací léčbě alkoholismu:*

Dávkový režim může být následující:

- počáteční dávka: 2-4 tobolky, může být opakována po několika hodinách;
- 1. den: 9-12 tobolek ve třech až čtyřech rozdělených dávkách;
- 2. den: 6-8 tobolek ve třech až čtyřech rozdělených dávkách;
- 3. den: 4-6 tobolek ve třech až čtyřech rozdělených dávkách;
- 4. - 6. den: další postupné snižování dávky až do vysazení přípravku. Podávání přípravku po dobu delší než 10 dnů se nedoporučuje.

#### *Delirium tremens:*

Perorální léčba delirium tremens přináší ve většině případů adekvátní výsledky. Jako počáteční dávka se podají 2 až 4 tobolky. Nenastane-li během jedné až dvou hodin sedace, podají se dále 1 až 2 tobolky. Dávka se opakuje, dokud pacient neusne. Pro zvládnutí chorobných příznaků se nepodává během prvních dvou hodin více než 8 tobolek.

Silně utlumeného pacienta je třeba pečlivě sledovat. Vzhledem ke zvýšené nasofaryngeální a bronchiální sekreci nemá pacient ležet na zádech. Po zvládnutí hlavních klinických příznaků onemocnění se přípravek dává podle schématu doporučeného k odvykací léčbě alkoholismu. Dávka se postupně snižuje a do 10 dnů se přípravek vysadí úplně.

Maximální denní dávka přípravku Heminevrin nemá překročit 16 tobolek.

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost Heminevrinu u dětí a dospívajících do 18 let nebyla dosud stanovena.

#### *Japonská populace:*

U těchto pacientů mohou být účinné nižší dávky klomethiazolu (viz bod 5.2).

#### Způsob podání

Tobolky se podávají nejlépe vždy ve stejné závislosti na příjmu potravy, tj. vždy před jídlem nebo po jídle. Tobolky se polykají celé a zapíjejí vodou, nesmí se kousat nebo dělit.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Akutní plicní insuficience, současné pití alkoholu.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Klomethiazol má být podáván velice opatrně pacientům se syndromem spánkové apnoe a chronickou plicní insuficíencí. Klomethiazol může potencovat účinek léčiv tlumících centrální nervovou soustavu (CNS), včetně alkoholu a benzodiazepinů. Tyto přípravky mohou naopak potencovat tlumivý účinek klomethiazolu. Byl hlášen fatální kardiopulmonální kolaps v případě, že byl klomethiazol kombinován s přípravky tlumícími CNS. Pokud je třeba tyto přípravky kombinovat, je nutné adekvátně snížit dávku. Hypoxie, která má původ v kardiální a/nebo respirační insuficienci, se může projevovat jako akutní stav zmatenosti. Správná diagnóza a cílená kauzální léčba má v tomto případě zásadní význam a sedativa/hypnotika je lépe v těchto případech nepodávat.

Středně těžká porucha funkce jater ve spojitosti s alkoholismem není kontraindikací podávání klomethiazolu. Ovšem zvýšená biologická dostupnost klomethiazolu po perorálním podání a zpomalené vylučování mohou vyžadovat redukci dávkování. Pacienty s těžkou hepatální insuficíencí je třeba pečlivě sledovat, protože celková sedace může maskovat rozvoj jaterního kómatu. Byly hlášeny případy abnormální funkce jater, včetně vzestupu transamináz, a ve vzácných případech žloutenka a cholestatická hepatitida.

Zvýšenou opatrnost při podávání klomethiazolu vyžadují pacienti s chronickou renální insuficíencí. Podávání klomethiazolu nelze považovat za specifickou léčbu alkoholismu. Pacient má být v tomto případě hospitalizován nebo léčen ve speciálních ambulantních zařízeních. Dávkování musí být nastaveno individuálně podle závažnosti příznaků a stavu pacienta. Pacient má být účinně tlumen, avšak schopen komunikovat. Silně tlumený pacient musí být pod pečlivým dohledem vzhledem ke zvýšené nasofaryngeální a bronchiální sekreci. Ošetřování pacienta v poloze vleže by mělo být z tohoto důvodu vyloučeno.

Zvýšenou pozornost je třeba věnovat pacientům se sklonem k toxikománii, nebo pokud je z anamnestických údajů zřejmé, že pacient má sklon k samovolnému zvyšování dávek léčiv. Dlouhodobé podávání vysokých dávek klomethiazolu není bez rizika vzniku psychické i fyzické závislosti. Fyzická závislost byla popsána abstinenčními příznaky, jako jsou křeče, třes a organicky podmíněná psychóza. Tyto případy se týkaly především ambulantních pacientů (alkoholiků), kterým byl bez omezení předepisován klomethiazol. Klomethiazol se nepředepisuje pacientům, kteří nadále pijí alkohol nebo jsou

závislí alkoholicí. Klomethiazol v kombinaci s alkoholem u pacientů s alkoholickou cirhózou jater může v krátké době vést k fatálnímu útlumu dýchání.

Zvýšenou opatrnost je třeba věnovat při podávání klomethiazolu starším pacientům, neboť biologická dostupnost klomethiazolu je zvýšena a eliminace zpomalena.

Tento léčivý přípravek obsahuje 7 mg sorbitolu v jedné tobolce. Nutno vzít v úvahu aditivní účinek současně podávaných přípravků s obsahem sorbitolu (nebo fruktózy) a příjem sorbitolu (nebo fruktózy) potravou. Obsah sorbitolu v léčivých přípravcích pro perorální podání může ovlivnit biologickou dostupnost jiných současně podávaných léčivých přípravků užívaných perorálně.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

U jednoho pacienta došlo při kombinaci klomethiazolu s propranololem k závažné bradykardii. Existují doklady o inhibici metabolismu a zvýšení toxicity klomethiazolu cimetidinem. Současné podávání těchto přípravků může vést ke zvýšení plazmatických koncentrací klomethiazolu.

Klomethiazol je inhibitor CYP2A6 a CYP2E1. U substrátu CYP2E1 chlorzoxazonu byl u pacientů v klinických studiích prokázán trojnásobný pokles plazmatické clearance. Vliv na metabolismus je také možný u více klinicky relevantních substrátů CYP2E1 včetně sedativ, anestetik, analgetik, antidepresiv, antiepileptik a antibakteriálních látek. Proto se důrazně doporučuje průběžné a pečlivé sledování plazmatických hladin a může být nutné upravit dávkování léčiv metabolizovaných CYP2E1, pokud jsou současně užívány s klomethiazolem.

Pokud je klomethiazol podán jako intravenózní infuze v kombinaci s karbamazepinem, zvyšuje se clearance klomethiazolu o 30 %. Plazmatické koncentrace se adekvátně snižují. Tato interakce nebyla studována pro perorální klomethiazol. Lze však očekávat, že současné podání karbamazepinu a perorálního klomethiazolu bude mít za následek snížení biologické dostupnosti a zvýšenou clearance klomethiazolu. Z tohoto důvodu mohou být potřebné dávky klomethiazolu k vyvolání žádoucího efektu vyšší, pokud je podáván současně s karbamazepinem či jiným účinným induktorem CYP3A4.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### Těhotenství

Podání klomethiazolu v těhotenství nelze doporučit, pokud nejsou velice závažné důvody. Neexistují důkazy o bezpečnosti přípravku u těhotných žen a ani studie na zvířatech nepotvrdily, že podávání klomethiazolu je v tomto případě bez rizika.

##### Kojení

Klomethiazol se vylučuje do mateřského mléka. Vliv i nepatrných koncentrací klomethiazolu na mozek kojence nebyl dosud klinicky hodnocen. Případnou indikaci v této situaci uváží lékař na základě možného přínosu pro pacientku a možného rizika pro kojence.

##### Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o vlivu klomethiazolu na plodnost u člověka.

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Heminevrin má výrazný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Podobně jako u jiných centrálně tlumivých léčiv je třeba v průběhu léčby klomethiazolem vyloučit řízení motorových vozidel a obsluhu strojů.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

Nejčastějším nežádoucím účinkem klomethiazolu je pocit pálení a štípání v nose a kongesce nosní sliznice, ke kterým může dojít již 15 až 20 minut po perorálním podání. V několika případech bylo hlášeno též podráždění očních spojivek. Občas mohou být tyto symptomy závažné a spojeny s bolestí hlavy. Nejčastěji dochází k těmto projevům po podání první dávky a jejich intenzita se při opakovaném podání zmenšuje.

Níže jsou shrnuty nežádoucí účinky rozdělené do skupin podle terminologie MedDRA s uvedením frekvence výskytu: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

<b>Třídy orgánových systémů</b>	<b>Frekvence</b>	<b>Nežádoucí účinky</b>
Poruchy imunitního systému	Vzácné	anafylaktická reakce, anafylaktický šok, otok tváře, alergická reakce
Psychiatrické poruchy	Není známo	vznik lékové závislosti a příznaků z vysazení jako jsou křeče, třes a organická psychóza, ve všech případech šlo o pacienty se závislostí na alkoholu, všechny případy byly hlášeny z jednoho zdroje v omezeném časovém období
Poruchy nervového systému	Není známo	parestézie a bolest hlavy, somnolence
Poruchy oka	Není známo	konjunktivitida
Srdeční poruchy	Není známo	srdeční zástava často doprovázená respirační depresí, především při podání vysokých dávek a v kombinaci s přípravky tlumícími CNS
Cévní poruchy	Vzácné	hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté  Není známo	rýma, zvýšená bronchiální sekrece, pocit pálení a štípání v nose  respirační deprese (viz také srdeční zástava)
Gastrointestinální poruchy	Méně časté	nauzea, zvracení, bolest břicha a průjem
Poruchy jater a žlučových cest	Vzácné  Není známo	žloutenka a cholestatická hepatitida  abnormální funkce jater, včetně zvýšených hladin transamináz
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Vzácné  Není známo	bulózní erupce  vyrážka, pruritus, kopřivka

### **Hlášení podezření na nežádoucí účinky**

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

*Státní ústav pro kontrolu léčiv*

*Šrobárova 48*

*100 41 Praha 10*

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

#### 4.9 Předávkování

Hlavní projevy předávkování klomethiazolem zahrnují: kóma doprovázené útlumem dýchání a srdeční činnosti, podobné jako při předávkování barbituráty. Léčba předávkování spočívá v zabezpečení průchodnosti dýchacích cest, podání kyslíku (s asistovanou nebo řízenou ventilací, pokud je potřeba) a podpoře krevního oběhu.

Na paměti je nutno mít též možnost zvýšené sekrece horních cest dýchacích, hypotenzi a hypotermii, včetně vhodné intervence.

Byly hlášeny případy fatálního předávkování klomethiazolem. Toto riziko je zvýšeno v případě předávkování klomethiazolem v kombinaci s jinými léčivými látkami tlumícími CNS (včetně alkoholu), zvláště v situaci, kdy je významně snížena funkce jater (tj. alkoholici s jaterní cirhózou). Neexistuje specifické antidotum klomethiazolu.

Hemoperfúze na aktivním uhlí je neúčinná a nelze tedy očekávat efekt v případě předávkování klomethiazolem.

### 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

#### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: jiná hypnotika a sedativa. ATC kód: N05CM02

Léčivá látka inhibuje křeče vyvolané experimentálně řadou látek. Klomethiazol potencuje elektrofyziologickou odpověď na inhibiční neurotransmitery, kyselinu  $\gamma$ -aminomáselnou (GABA) a glycin, ale neovlivňuje inhibiční účinek acetylcholinu a adenosinu. Na rozdíl od barbiturátů neovlivňuje klomethiazol elektrofyziologickou odpověď na excitační aminy. Potenciace GABA může být vysvětlena interakcí obou látek na receptoru GABAA chloridového kanálu. Klomethiazol má také přímý vliv na chloridový kanál. Mechanismus účinku klomethiazolu je odlišný od mechanismu účinku benzodiazepinů i barbiturátů.

Klomethiazol byl účinný v léčbě "status epilepticus", který nereagoval na podání běžných antikonvulziv (thiopentalu a diazepamu).

#### 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

##### Absorpce

U zdravých jedinců se klomethiazol po perorálním podání rychle absorbuje a je intenzivně metabolizován prvním průchodem játry. Maximální plazmatické koncentrace ( $C_{max}$ ) je dosaženo během 90 minut. Biologická dostupnost klomethiazolu po perorálním podání je nízká a variabilní (5-60 % po podání dvou tobolek zdravým dospělým, resp. zdravým starším dobrovolníkům). Biologická dostupnost se může zvyšovat při podání vyšších dávek. Značný vzestup biologické dostupnosti byl demonstrován u pacientů s těžkou alkoholickou cirhózou jater.

##### Distribuce

Distribuční objem ( $V_d$ ) je asi 9 l/kg u zdravých dospělých jedinců a zvyšuje se na 13 l/kg u zdravých starších jedinců.

##### Biotransformace

Klomethiazol se intenzivně metabolizuje a v nezměněné formě je vyloučeno močí méně než 1 % podané dávky.

##### Eliminace

Eliminační biologický poločas ( $t_{1/2}$ ) klomethiazolu je asi 4 hodiny u mladých zdravých dobrovolníků, poněkud kratší u alkoholiků bez jaterní cirhózy a může se prodloužit až na 9 hodin u alkoholiků s pokročilou cirhózou jater. Ve stáří může být plazmatický poločas prodloužen až na 8 hodin především vlivem většího distribučního objemu.

### Farmakokinetika u speciálních populací pacientů

Při podání infuze s klomethiazolem Japoncům byla clearance snížena o 30 % a plazmatické koncentrace byly adekvátně zvýšeny. Farmakokinetika klomethiazolu u Japonců nebyla studována po podání přípravku Heminevrin. Lze však očekávat, že podání přípravku Heminevrin Japoncům bude mít za následek vzestup biologické dostupnosti, sníženou clearance a vyšší plazmatické koncentrace ve srovnání s evropskou populací. Při léčbě Japonců mohou být potřebné dávky nižší.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Po opakovaných vysokých dávkách klomethiazolu, byly pozorovány u některých druhů zvířat příznaky jaterní toxicity (orgánové rozšíření, tuková degenerace a jiné orgánově specifické histopatologické změny nebo změny klinické chemie) Tato zjištění pravděpodobně, nemají žádný význam pro člověka při indikovaném použití.

Ve standardních testech *in vitro* a *in vivo* nedošlo k žádným klinicky významným genotoxickým účinkům. Plodnost samců a samic potkanů nebyla podáváním klomethiazolu ovlivněna. Ve studiích embryotoxicity u potkanů a králíků nebyly pozorovány teratogenní účinky, ale zvýšený preimplantační úbytek. U plodů potkanů byla pozorována po podání klomethiazolu opožděná osifikace.

V peri/postnatálních studiích na potkanech podávání klomethiazolu vedlo ke zvýšené úmrtnosti, jakož i k nižšímu přírůstku hmotnosti u potomků. Dopad na funkční a fyzický vývoj nebyl pozorován.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Obsah měkké tobolky:

Střední nasycené triacylglyceroly

Měkká tobolka:

želatina

glycerol 85%

složený sorbitolový roztok (obsahuje sorbitol a mannitol)

oxid titaničitý (E 171)

hnědý oxid železitý (E 172).

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Lahvička z hnědého skla o objemu 85 ml, vnitřní odtrhovací uzávěr s vnějším bílým šroubovacím uzávěrem, papírová krabička.

100 měkkých tobolek v jednom balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

**7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**  
CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH, Ziegelhof 24, 17489 Greifswald, Německo

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

70/171/71-C

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 9. 3. 1972

Datum posledního prodloužení registrace: 22. 7. 2015

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

30. 7. 2018