

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Distraneurin 192 mg mehke kapsule

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena kapsula vsebuje 192 mg klometiazola.

#### Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena kapsula vsebuje 7 mg sorbitola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Mehka kapsula.

Sivorjava mehka želatinasta kapsula.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Klometiazol je kratkodelujoči hipnotik in sedativ z antikonvulzivnim učinkom.

Distraneurin se lahko uporablja samo pri odraslih in je indiciran za zdravljenje:

- nemira, agitacije in stanj zmedenosti pri starejših
- motenj spanja pri starejših
- akutnih stanj po odtegnitvi alkohola
- deliriuma tremensa.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

##### Odmerjanje

Cilj zdravljenja je nadzor nad simptomi brez prevelike sedacije. Optimalni učinkoviti odmerek je najbolje določiti s titracijo za vsakega bolnika posebej. Kot pri vseh sedativih, hipnotikih in pomirjevalih mora biti odmerek čim manjši, pogosto ga je treba ponovno oceniti in zdravilo prenehati jemati, kakor hitro je mogoče.

##### Zdravljenje nemira, agitacije in stanj zmedenosti pri starejših

Ena kapsula trikrat na dan.

Odmerjanje je treba individualno prilagajati glede na resnost simptomov in bolnikovo stanje.

### Motnje spanja pri starejših

Dve kapsuli pred spanjem. Odmerek je treba zmanjšati, če se pojavi jutranja dremavost.

### Akutna stanja po odtegnitvi alkohola

Distraneurin ni specifično 'zdravilo' za alkoholizem. Stanja po odtegnitvi alkohola je treba zdraviti v bolnišnici in le izjemoma ambulantno v specializiranih oddelkih, kjer dnevni odmerek klometiazola skrbno nadzoruje zdravstveno osebje. Odmerek je treba določiti individualno glede na resnost simptomov in bolnikovo stanje. Cilj zdravljenja je sedacija bolnika ob ohranjeni budnosti.

Močno sediranega bolnika je treba skrbno nadzirati. Zaradi nevarnosti povečanega nazofaringealnega ali bronhialnega izločka naj bolnik med oskrbo ne leži (glejte poglavje 4.4).

Priporočena shema odmerjanja:

Začetni odmerek: 2 do 4 kapsule; po potrebi odmerek po nekaj urah ponovimo.

Prvi dan prvih 24 ur: 9 do 12 kapsul v 3 ali 4 odmerkih.

Drugi dan: 6 do 8 kapsul v 3 do 4 odmerkih.

Tretji dan: 4 do 6 kapsul v 3 do 4 odmerkih.

Četrti do šesti dan: postopno zmanjševanje odmerkov do končnega odmerka.

Jemanje več kot 10 dni ni priporočljivo.

### Delirium tremens

Pri večini bolnikov daje peroralno zdravljenje zadovoljive rezultate.

Začetni odmerek: 2 do 4 kapsule. Če se bolnik ne pomiri v 1 do 2 urah, mu lahko damo še 1 do 2 kapsuli. Odmerek ponavljamo, dokler bolnik ne zaspi. Po umiritvi začetnih simptomov, bolniku prvi dve uri ne smemo dati več kot 8 kapsul.

Močno sediranega bolnika je treba skrbno nadzirati. Zaradi nevarnosti povečanega nazofaringealnega ali bronhialnega izločka naj bolnik med oskrbo ne leži (glejte poglavje 4.4).

Ko so simptomi pod nadzorom, določamo odmerke po načelih o odmerjanju indikacije Akutna stanja po odtegnitvi alkohola. Odmerke postopno manjšamo in zdravilo v 10 dneh ukinemo.

### Uporaba pri bolnikih japonskega porekla

Pri bolnikih japonskega porekla bo morda potreben manjši odmerek zdravila Distraneurin (glejte poglavje 5.2).

### Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Distraneurin pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let, še nista bili dokazani.

### Način uporabe

Mehke kapsule je treba pogoltniti cele z dovolj vode. Ne sme se jih žvečiti ali odpreti.

## **4.3 Kontraindikacije**

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

- Akutna pljučna insuficienca.

#### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Klometiazol je treba previdno dajati bolnikom s sindromom apneje v spanju in s kronično pljučno insuficienco. Pri sočasnem jemanju centralno delujočih depresornih zdravil, tudi alkohola in benzodiazepina, se lahko poveča učinek slednjih ali klometiazola. V povezavi s klometiazolom v kombinaciji z drugimi depresorji osrednjega živčnega sistema poročajo o smrtnem izidu zaradi kardiorespiratornega kolapsa. Kadar prejema bolnik klometiazol in tovrstna zdravila hkrati, je treba odmerek ustrezno zmanjšati.

Hipoksija, ki nastane na primer zaradi respiratorne in/ali srčne insuficience, se lahko kaže kot akutno stanje zmedenosti. Pri takšnih bolnikih je poglobitvega pomena odkriti vzrok in uvesti specifično zdravljenje. Izogibati se je treba drugim sedativom ali hipnotikom.

Zmerno hude motnje jetrnega delovanja zaradi alkoholizma ne preprečujejo uporabe klometiazola, treba pa je upoštevati povečano biološko uporabnost peroralnih odmerkov in upočasnjeno izločanje zdravila.

Velika previdnost je potrebna pri bolnikih s hujšimi jetrnimi okvarami in njihovim zmanjšanim delovanjem, še zlasti ker lahko sedacija prikrije začetne znake jetrne kome. Poročajo o motnjah jetrnega delovanja, tudi s porastom transaminaz, redko pa tudi z zlatenico in s holestatičnim hepatitisom.

Previdnost je potrebna pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo.

Klometiazol lahko povzroči psihično in telesno odvisnost, zato je potrebna previdnost pri posameznikih z znano nagnjenostjo k odvisnosti in pri tistih, pri katerih lahko na osnovi anamneze domnevamo, da bodo sami povečevali odmerek. Po dolgotrajnejšem jemanju večjih odmerkov so poročali o telesni odvisnosti z odtegnitvenimi simptomi, kot so konvulzije, tremor in organska psihoza. Ta poročila so bila v glavnem povezana z nekritičnim predpisovanjem zdravila ambulantno zdravljenim alkoholikom. Klometiazola ne smemo predpisovati bolnikom, ki nadaljujejo s pitjem ali zlorabo alkohola. Alkohol v kombinaciji s klometiazolom lahko, zlasti pri alkoholikih s cirozo, tudi pri kratkotrajnem jemanju povzroči smrt zaradi depresije dihanja.

Previdnost je potrebna pri starejših, ker je pri njih lahko povečana biološka razpoložljivost in upočasnjeno izločanje klometiazola.

Zdravilo Distraneurin vsebuje 7 mg sorbitola v eni kapsuli. Upoštevati je treba aditivni učinek sočasnega jemanja zdravil, ki vsebujejo sorbitol (ali fruktozo), in sorbitola (ali fruktoze), ki ga vnesemo s hrano. Količina sorbitola v zdravilih za peroralno uporabo lahko vpliva na biološko uporabnost drugih zdravil za peroralno uporabo, ki se jemljejo sočasno.

#### 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Kombinacija propranolola in klometiazola je pri enem bolniku povzročila hudo bradikardijo.

Podatki kažejo, da cimetidin zavira presnavljanje klometiazola, zato se lahko pri sočasnem jemanju teh zdravil povečajo krvne in plazemske koncentracije klometiazola.

Klometiazol je zaviralec CYP2A6 in CYP2E1. Klometiazol lahko zmanjša plazemski očistek substratov CYP2E1. V kliničnih študijah se je pri bolnikih pokazalo trikratno zmanjšanje plazemskega očistka za substrat CYP2E1 klorzoksazon. Vpliv na presnovo je možen tudi za klinično pomembnejše substrate CYP2E1, vključno s sedativi, anestetiki, analgetiki, antidepresivi, antiepileptiki in antibiotiki. Sočasno jemanje klometiazola in substratov CYP2E1 lahko vpliva na farmakokinetiko teh zdravil, kar ima za posledico spremenjeno presnovo in spremenjene terapevtske plazemske koncentracije. Zato je priporočljivo stalno in pozorno spremljanje plazemskih koncentracij in po potrebi prilagajanje odmerkov učinkovin, ki se presnavljajo s CYP2E1, ob sočasni uporabi s klometiazolom.

Pri uporabi klometiazola z intravensko infuzijo v kombinaciji s karbamazepinom je bil očistek klometiazola zvečan za 30 %, kar se v enakem obsegu kaže na zmanjšanju koncentracije v plazmi. Interakcije s peroralno danim klometiazolom niso bile raziskane. Vseeno je lahko posledica sočasne uporabe karbamazepina in peroralno vzetega klometiazola pri obeh zmanjšanje biološke uporabnosti in povečanje očistka. Ob sočasnem jemanju karbamazepina ali drugih močnih induktorjev je za doseg enakega učinka potreben večji odmerek klometiazola.

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

##### Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi klometiazola pri nosečnicah. Možno tveganje za ljudi ni znano. Klometiazola ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno potrebno.

##### Dojenje

Klometiazol se izloča v materino mleko. Učinek sicer majhne količine sedativov ali hipnotikov in antikonvulzivov na otroške možgane ni raziskan.

Doječe matere lahko jemljejo klometiazol samo, če lečeči zdravnik presodi, da je koristnost jemanja večja od tveganja za dojenčka.

##### Plodnost

Ni dokazov, da bi klometiazol vplival na plodnost pri ljudeh.

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Vožnji in upravljanju strojev se je tako kot pri vseh centralno delujočih depresornih zdravilih med zdravljenjem treba izogibati. Pri uporabi klometiazola kot hipnotika so pozni učinki ('maček') redki, vendar se lahko pojavijo.

Bolnika je treba opozoriti, da zdravilo lahko povzroči zaspanost in pomembno zmanjša sposobnost za upravljanje vozil in strojev ter drugih nevarnih aktivnosti, zlasti ob sočasnem jemanju alkohola.

#### **4.8 Neželeni učinki**

Najpogostejši neželeni učinki so ščemenje v nosu in nosna kongestija, ki se pojavita 15 do 20 minut po zaužitju zdravila. Pri nekaterih bolnikih so poročali o dražečem učinku na veznico. Občasno so ti znaki hujši in jih spremlja glavobol, ki se najpogosteje pojavlja po začetnem odmerku, po naslednjih odmerkih njegova jakost običajno upada.

Podatke o varnosti iz obdobja trženja zdravila so v preteklih 20 letih sistematično zbirali v Podatkovni bazi o varnosti zdravila ne glede na vzročno povezanost neželenih pojavov s klotetiazolom. Neželene simptome so ovrednotili in so v nadaljevanju naštetih po organskih sistemih in navedeni z uveljavljenimi izrazi. Ponekod je določen izraz uporabljen zaradi jasnejšega opisa simptoma.

*Bolezni kože in podkožja:*

Izpuščaj, pruritus in urtikarija. V redkih primerih so poročali o buloznem izpuščaju.

*Bolezni živčevja:*

Ščemenje v nosu, parestezija in glavobol.

*Očesne bolezni:*

Konjunktivitis.

*Psihiatrične motnje:*

Primeri zlorabe zdravila in razvoj psihične in fizične odvisnosti od zdravila. Vsi primeri so bili pri odvisnikih od alkohola, večina poročil pa je izvirala iz istega vira in časovno omejenega obdobja.

*Bolezni prebavil:*

Prebavne motnje, kot so slabost, bruhanje, bolečine v trebuhu in driska.

*Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:*

Poročila navajajo motnje jetrnega delovanja, tudi porast transaminaz. Redko poročajo o zlatenici in holestatičnem hepatitisu.

*Žilne bolezni:*

Poročila navajajo redke primere hipotenzije.

*Srčne bolezni:*

Srčni zastoj, pogosto hkrati z zastojem dihanja, posebej pri velikih odmerkih in v kombinaciji z depresorji CZS.

*Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:*

Rinitis, povečana količina bronhialnega izločka, depresija dihanja (glejte tudi Srčne bolezni).

*Splošne težave:*

Anafilaktične reakcije, anafilaktični šok, edem obraza, alergijske reakcije.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji

zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke  
Sektor za farmakovigilanco  
Nacionalni center za farmakovigilanco  
Slovenčeva ulica 22  
SI-1000 Ljubljana  
Tel: +386 (8) 2000 500  
Faks: +386 (8) 2000 510  
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si  
spletna stran: www.jazmp.si

#### 4.9 Preveliko odmerjanje

Prevelik odmerek klometiazola lahko povzroči nezavest z globoko komo, ki jo spremljata dihalna in kardiovaskularna depresija, podobno kot po prevelikem odmerku barbituratov. Zdravljenje sestoji iz vzdrževanja prostih dihalnih poti, dajanja kisika (z umetno ventilacijo, če je treba) in podporo delovanja obtočil.

Drugi pričakovani simptomi so povečana količina izločka v zgornjih dihalih, hipotenzija in hipotermija, pri katerih je treba uvesti ustrezno zdravljenje.

Poročajo tudi o smrtnih izidih po zaužitju prevelikega odmerka klometiazola. Tveganje smrtnega izida je večje, če se klometiazol kombinira z drugimi depresorji ČŽS (vključno z alkoholom), posebej če je jetrno delovanje močno zmanjšano (npr. pri alkoholikih s cirozo). Za klometiazol ni specifičnega antidota.

Hemoperfuzija z aktivnim ogljem ni učinkovita pri zdravljenju zastrupitve s klometiazolom.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Hipnotiki in sedativi; oznaka ATC: N05CM02

#### Mehanizem delovanja

Klometiazol je kratkodelujoči sedativ in hipnotik ter antikonvulziv. Spojina zavira konvulzije, poskusno povzročene s številnimi kemičnimi konvulzivnimi snovmi. Klometiazol okrepi elektrofiziološki odziv na zaviralne nevrottransmitterje GABA in glicin, vendar pa ne vpliva na zaviralni odziv na acetilholin in adenzin. V nasprotju z barbiturati klometiazol ne vpliva na elektrofiziološki odziv na ekscitatorne aminokisljine. Okrepitev GABA je možna prek interakcije z mesti, povezanimi s kloridnimi ionskimi kanali receptorjev GABA<sub>A</sub>. Klometiazol deluje tudi direktno na kloridne kanale. Ti podatki kažejo na to, da deluje prek mehanizmov, ki so drugačni kot pri benzodiazepinih in barbituratih.

Klometiazol je dokazano učinkovit v zdravljenju epileptičnega statusa, ki se ne odziva na standardna antikonvulzivna zdravila, kot sta natrijeva sol tiopentala in

diazepam.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Pri zdravih osebah se klometiazol po peroralnem dajanju hitro absorbira, vendar se obsežno presnavlja v jetrih, preden doseže sistemski obtok. Največjo koncentracijo v plazmi doseže v 90 minutah.

Biološka uporabnost peroralnega klometiazola je majhna in spremenljiva (5 - 60 % po 2 kapsulah pri zdravih odraslih in zdravih starejših in lahko narašča z velikostjo odmerka). Znatno porast biološke uporabnosti so zasledili tudi pri bolnikih s hujšo obliko alkoholne jetrne ciroze.

### Porazdelitev

Porazdelitveni volumen je pri zdravih odraslih 9 l/kg, pri zdravih starejših pa je povečan do 13 l/kg.

### Biotransformacija

Klometiazol se obsežno presnavlja in manj kot 1 % odmerka se izloči s sečem v nespremenjeni obliki.

### Izločanje

Razpolovna doba klometiazola med fazo izločanja je pri mladih zdravih prostovoljcih približno 4 ure. Pri alkoholikih brez oslabiljenega delovanja jeter je nekoliko krajši, pri alkoholikih z napredovalo jetrno cirozo pa se lahko podaljša tudi do približno 9 ur. Pri starejših je lahko razpolovna doba zaradi večjega porazdelitvenega volumna podaljšana do približno 8 ur.

### Farmakokinetika pri bolnikih japonskega porekla

Pri uporabi klometiazola z intravensko infuzijo pri bolnikih japonskega porekla je bil očistek klometiazola zmanjšan za 30 %, kar se v enakem obsegu kaže na povečanju koncentracije v plazmi.

Farmakokinetika klometiazola pri bolnikih japonskega porekla po uporabi zdravila Distraneurin ni bila preučevana. Vseeno je potrebno vedeti, da lahko pri bolnikih japonskega porekla pride tako do povečanja biološke uporabnosti kot tudi zmanjšanja očistka, kar ima za posledico večjo koncentracijo klometiazola v plazmi v primerjavi z belci. V skladu s tem bodo morda pri bolnikih japonskega porekla potrebni manjši odmerki zdravila (glejte poglavje 4.2).

## 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

## **6.1 Seznam pomožnih snovi**

Notranjost kapsule: srednjeveržni nasičeni trigliceridi.

Ovojnica kapsule: želatina, 85-odstotni glicerol, Karion 83 (sorbitol E420, manitol E421, hidrogenirani hidrolizirani škrob), titanov dioksid (E171), rjavi železov oksid (E172).

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

## **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Shranjujte v originalni ovojnini.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Stekleni vsebnik rumenorjave barve, zaprt z belo navojno zaporko, vsebuje 25 kapsul.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Ni posebnih zahtev.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH  
Ziegelhof 24  
17489 Greifswald  
Nemčija

## **8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/95/00482/001

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 29.09.1995

Datum zadnjega podaljšanja: 16.06.2008

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

10.08.2023