

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Distraneurin 192 mg meke kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna meka kapsula sadrži 192 mg klometiazola.

Jedna kapsula sadrži 7 mg sorbitola.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, meka.

Sivkasto smeđe meke želatinske kapsule.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Klometiazol je kratkodjelujući hipnotik i sedativ s antikonvulzivnim djelovanjem.

Namijenjen je za kratkotrajno liječenje u bolničkim uvjetima:

- akutnog sindroma ustezanja od alkohola

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Cilj liječenja je kontrola simptoma bez uzrokovanja prevelike sedacije. Optimalnu učinkovitu dozu za svakog pojedinog bolesnika najbolje je odrediti titracijom. Kao i s drugim sedativima, hipnoticima i anksioliticima, potrebno je primjenjivati najmanju učinkovitu dozu. Djelotvornost doze treba redovito provjeravati te primjenu lijeka prekinuti što je prije moguće.

Sindrom ustezanja od alkohola

Klometiazol nije specifični „lijek“ za alkoholizam. Akutni sindrom ustezanja od alkohola potrebno je liječiti u bolnici ili, u iznimnim slučajevima, u izvanbolničkim specijaliziranim jedinicama kada dnevnu dozu klometiazola mora strogo nadzirati zdravstveno osoblje. Dozu je potrebno individualno odrediti prema težini simptoma i bolesnikovom statusu. Cilj je da bolesnik bude sediran, ali očuvane budnosti.

Jako sedirane bolesnike treba strogo nadzirati. Zbog rizika od povećane nazofaringealne/bronhalne sekrecije, potrebno je izbjegavati liječenje bolesnika u ležećem položaju (vidjeti dio 4.4.).

Preporučeno doziranje je:

Početna doza:	2 do 4 kapsule, ako je potrebno može se ponoviti nakon nekoliko sati.
1. dan, prva 24 sata:	9 do 12 kapsula, podijeljeno u 3 ili 4 doze.
2. dan:	6 do 8 kapsula, podijeljeno u 3 ili 4 doze.
3. dan:	4 do 6 kapsula, podijeljeno u 3 ili 4 doze.
4. do 6 dan:	postupno smanjivanje doziranja do posljednje doze.

Ne preporučuje se primjena više od 9 dana.

Bolesnici dalekoistočnog (japanskog) porijekla

U bolesnika dalekoistočnog (japanskog) porijekla možda će trebati primijeniti manje doze klometiazola (vidjeti dio 5.2. Farmakokinetička svojstva).

Oštećenje funkcije jetre

U bolesnika s oštećenjem funkcije jetre može biti potrebno smanjiti dozu (vidjeti dio 4.4.)

Pedijatrijska populacija

Distraneurin kapsule ne smiju uzimati djeca i adolescenti mlađi od 18 godina.

Način primjene:

Kroz usta. Meke kapsule se moraju progutati cijele s dovoljno tekućine i ne smiju se žvakati, drobiti niti dijeliti.

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Akutna plućna insuficijencija.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Klometiazol je potrebno s oprezom primjenjivati u bolesnika sa sindromom apneje u spavanju i kroničnom plućnom insuficijencijom. Klometiazol može pojačati djelovanje lijekova koji depresorno djeluju na središnji živčani sustav (SŽS), uključujući alkohol i benzodiazepine. Isto tako, navedeni lijekovi mogu pojačati djelovanje klometiazola. Zabilježeni su slučajevi fatalnog kardiorespiratornog kolapsa koji su bili povezani s primjenom klometiazola u kombinaciji s drugim depresorima SŽS-a. Kad se klometiazol primjenjuje istodobno s takvim lijekovima, potrebno je primijeniti odgovarajuće manju dozu.

Hipoksija koja je posljedica, na primjer, respiratorne i/ili srčane insuficijencije, može se manifestirati kao akutno stanje konfuzije. Važno je u ovih bolesnika pravovremeno prepoznati i specifično liječiti uzrok, a primjenu drugih sedativa/hipnotika potrebno je izbjegavati.

Umjereni poremećaj funkcije jetre povezan s alkoholizmom ne isključuje primjenu klometiazola, no potrebno je uzeti u obzir da je u tih bolesnika nakon primjene oralnih doza povećana sustavna raspoloživost i odgođena eliminacija lijeka, zbog čega može biti potrebno smanjiti dozu. Poseban oprez je potreban u bolesnika s jakim oštećenjem jetre i smanjenom funkcijom jetre, posebno zato jer sedacija može maskirati početak jetrene kome.

Oprez je potreban i kod bolesnika s kroničnom bolešću bubrega.

Potreban je oprez kod propisivanja ovog lijeka osobama s poznatom sklonošću ovisnosti ili onima u kojih se zna da bi mogli na vlastitu inicijativu povećati dozu jer klometiazol može uzrokovati psihičku i/ili fizičku ovisnost. Nakon produžene primjene visokih doza, zabilježena je fizička ovisnost sa simptomina ustezanja kao što su konvulzije, tremor i organske psihoze. Ovi slučajevi su uglavnom povezani s nekritičnim propisivanjem lijeka ambulantno liječenim alkoholičarima. Klometiazol se ne smije propisivati bolesnicima koji nastavljaju s konzumacijom ili zlorabom alkohola.

Alkoholizam: Primjena alkohola u kombinaciji s klometiazolom, posebno u alkoholičara s cirozom jetre, može, i nakon kratkotrajne primjene, uzrokovati fatalnu respiratornu depresiju. Stoga se ne smije propisivati alkoholičarima koji nastavljaju piti alkoholna pića.

Stariji: Oprez je potreban u starijih osoba jer je kod njih moguće povećanje bioraspoloživosti i odgođena eliminacija klometiazola.

Pedijatrijska populacija: Ne preporučuje se oralni oblik klometiazola za primjenu u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Jedna kapsula Distraneurina sadrži 7 mg sorbitola. Ako se uzima u skladu s preporukama pojedinačna doza sadrži najviše 28 mg sorbitola. Bolesnici s nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Treba izbjegavati kombinaciju klometiazola i diazoksida budući da je prijavljena sumnja na nuspojave u novorođenčadi uslijed primjene ove kombinacije lijekova kod majke.

Zabilježeno je da je kombinacija propranolola i klometiazola uzrokovala izraženu bradikardiju u jednog bolesnika, moguće zbog povećane bioraspoloživosti propranolola.

Dokazano je da cimetidin može inhibirati metabolizam klometiazola, stoga istodobna primjena ovih lijekova može dovesti dopovećanja razine klometiazola u krvi/plazmi.

Klometiazol je inhibitor enzima CYP2A6 i CYP2E1. Plazmatski klirens supstrata CYP2E1 može se smanjiti pod utjecajem klometiazola. Za supstrat enzima CYP2E1 klorzoksazon u kliničkim se ispitivanjima pokazalo trostruko smanjenje klirensa plazme u bolesnika. Utjecaj na metabolizam također je moguć za klinički relevantne supstrate enzima CYP2E1, uključujući sedative, anestetike, analgetike, antidepressive, antiepileptike i antibiotike. Istodobna primjena klometiazola sa supstratima CYP2E1 može utjecati na farmakokinetiku takvih lijekova, što za posljedicu ima promjenu metabolizma i terapijskih razina tih lijekova u plazmi. Stoga se u slučaju konkomitantne primjene s klometiazolom preporučuje kontinuirano i pažljivo praćenje razine lijekova metaboliziranih putem enzima CYP2E1 u plazmi, uz potencijalno potrebnu prilagodbu doze tih lijekova.

Kad se klometiazol primjenjuje u intravenskoj infuziji u kombinaciji s karbamazepinom, klirens klometiazola je povećan za 30% što uzrokuje proporcionalno smanjenje koncentracije u plazmi. Ova interakcija nije istraživana nakon oralne primjene klometiazola. Međutim, istodobna primjena karbamazepina i oralnog oblika klometiazola može smanjiti bioraspoloživost i povećati klirens. Stoga kad se klometiazol primjenjuje istodobno s karbamazepinom ili drugim potentnim induktorom CYP3A4 enzima, za postizanje odgovarajućeg kliničkog učinka potrebne su veće doze klometiazola.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Klometiazol se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, posebice tijekom prvog i trećeg tromjesečja, osim ako kliničko stanje žene ne zahtijeva liječenje.

Podaci o primjeni klometiazola u trudnica su ograničeni.

Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Dojenje

Klometiazol se izlučuje u mlijeko liječenih žena. Učinci čak i malih količina sedativa/hipnotika i antiepileptika na mozak dojenčeta nisu utvrđeni.

Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja lijekom Distraneurin uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Nema dokaza o utjecaju klometiazola na plodnost u ljudi.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Kao i kod primjene drugih depresora središnjeg živčanog sustava, upravljanje vozilima i rad na strojevima potrebno je izbjegavati tijekom trajanja liječenja.

4.8. Nuspojave

Najčešće zabilježene nuspojave, koje se mogu javiti 15-20 minuta nakon uzimanja lijeka, su nosna kongestija i osjećaj iritacije u nosu. Iritacija konjunktiva je također zabilježena u nekoliko slučajeva. Ponekad ovi simptomi mogu biti jače izraženi te povezani s teškom glavoboljom. Ovi simptomi se najčešće javljaju nakon početne doze i obično se njihov intenzitet brzo smanjuje s nastavkom primjene narednih doza.

Postmarketinški zabilježene nuspojave su navedene u nastavku i klasificirane prema organskim sustavima.

Poremećaji imunološkog sustava:

Anafilaktička reakcija, anafilaktički šok i alergijske reakcije.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva:

Zabilježeni su osip, svrbež i urtikarija . U rijetkim slučajevima zabilježen je i bulozni osip.

Poremećaji živčanog sustava:

Osjećaj iritacije u nosu, parestezije i glavobolja. Može se pojaviti prekomjerna sedacija, posebice kod primjene viših doza. Rijetko se može javiti paradoksalno uzbuđenje ili konfuzija.

Poremećaji oka:

Konjunktivitis.

Psijhijatrijski poremećaji:

Zabilježeni su slučajevi zlorabe lijeka i ovisnosti o lijeku. Svi su primjeri zabilježeni u ovisnika o alkoholu, a većina slučajeva bila je iz istog izvora i tijekom ograničenog perioda. Nakon prestanka uzimanja lijeka mogu se javiti simptomi ustezanja kao što su: anksioznost, nemir, insomnia, halucinacije i napadaji.

Poremećaji probavnog sustava:

Gastrointestinalni poremećaji kao što su mučnina, povraćanje, bol u abdomenu te proljev.

Poremećaji jetre i žuči:

Zabilježeni su slučajevi poremećaja funkcije jetre, uključujući povećanje razina transaminaza i bilirubina. U rijetkim slučajevima zabilježena je žutica i kolestatski hepatitis.

Krvožilni poremećaji:

Rijetko su zabilježeni slučajevi hipotenzije.

Srčani poremećaji:

Srčani arrest, često zajedno s depresijom disanja, posebno tijekom primjene visokih doza i u kombinaciji s drugim depresorima SŽS-a.

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja:

Rinitis, nadražena nosna sluznica i nosna kongestija mogu se javiti 15 – 20 minuta nakon uzimanja lijeka, pojačana bronhalna sekrecija. Depresija disanja (vidjeti također i pod srčani arrest) se može javiti u rijetkim slučajevima pa lijek treba koristiti s oprezom u pacijenata koji imaju plućne bolesti.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene:

Edem lica.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Predoziranje klometiazolom može uzrokovati gubitak svijesti s razvojem duboke kome, udruženo s respiratornom i kardiovaskularnom depresijom, slično kao i kod predoziranja babraturatima. Liječenje uključuje osiguranje prohodnosti dišnih puteva, davanje kisika (s, ako je potrebno, mehaničkom ventilacijom) i potporne mjere za održavanje cirkulacije.

Drugi očekivani simptomi su pojačana sekrecija u gornjim dijelovima dišnog sustava, hipotenzija i hipotermija koje je potrebno na odgovarajući način liječiti.

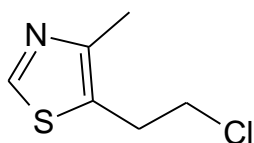
Zabilježeni su i slučajevi s fatalnim ishodom nakon predoziranja s klometiazolom. Povećani rizik takvih ishoda postoji kad se prevelika doza klometiazola kombinira s drugim depresorima SŽS-a (uključujući alkohol), a posebno ako postoji i značajno oštećenje funkcije jetre (npr. u alkoholičara s cirozom jetre). Ne postoji specifični antidot za klometiazol.

Pod liječničkim nadzorom diureza i hemodijaliza mogu se razmotriti kao opcija liječenja. Hemoperfuzija s aktivnim ugljenom nije i ne može biti djelotvorno liječenje trovanja klometiazolom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

Klometiazol je strukturno sličan tiazolu koji je dio molekule vitamina B1. Farmaceutski sastojak koji se koristi u proizvodnji je 5-(2 kloroetil)-4-metiltiazol.

Slika 1 Klometiazol (baza)



Molekularna težina 161,7

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: psiholeptici, ostali hipnotici i sedativi.
ATK oznaka: N05CM02

Klometiazol je kratkodjelujući sedativ/hipnotik i antiepileptik. Djelatna tvar inhibira konvulzije, koje su eksperimentalno uzrokovane različitim kemijskim konvulzantnim sredstvima. Klometiazol pojačava elektrofiziološke odgovore na inhibitorne neurotransmitere GABA-u i glicin, ali ne utječe na inhibitorne odgovore na acetilkolin i adenzin. Za razliku od barbiturata, klometiazol ne djeluje na elektrofiziološke odgovore na ekscitatorne aminokiseline. Djelovanje GABA-e moguće je kroz interakciju s mjestom koje je povezano s kloridnim ionskim kanalima receptora GABA_A. Dodatno, klometiazol djeluje direktno na kloridne kanale. Ovi podaci ukazuju da se mehanizam djelovanja klometiazola razlikuje od djelovanja benzodiazepina i barbiturata.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

U zdravih ispitanika klometiazol se brzo apsorbira nakon oralne primjene, ali se značajno metabolizira u jetri prije ulaska u sistemsku cirkulaciju. Primijenjen u obliku kapsule vršne vrijednosti u plazmi postiže unutar 90 minuta.

Distribucija

Bioraspoloživost klometiazola nakon oralne primjene niska je i varijabilna (5-60% nakon dvije kapsule u zdravih odraslih osoba i zdravih starijih dobrovoljaca) i može se povećati s povećanjem doze. Značajno povećanje bioraspoloživosti zabilježeno je u bolesnika s teškom alkoholnom cirozom jetre.

Volumen distribucije u zdravih odraslih osoba je reda veličine 9 l/kg, a u zdravih starijih dobrovoljaca se povećava do 13 l/kg. Poluvrijeme eliminacije klometiazola je oko 4 sata u mladih zdravih dobrovoljaca. Ono je nešto kraće u alkoholičara bez oštećenja funkcije jetre, ali može biti produženo i do 9 sati u alkoholičara s uznapredovalom cirozom jetre. U starijih osoba poluvrijeme eliminacije je produženo zbog povećanog volumena distribucije do približno 8 sati.

Biotransformacija i eliminacija

Klometiazol se značajno biotransformira i manje od 1% doze izlučuje se nepromijenjeno u urinu.

Posebne skupine bolesnika

Kad se klometiazol primjenjuje kao intravenska infuzija u bolesnika japanskog porijekla, klirens klometiazola je smanjen za približno 30%, što u jednakom opsegu uzrokuje povećanje koncentracije u plazmi.

Farmakokinetika klometiazola u bolesnika japanskog porijekla nije ispitivana nakon primjene Distraneurina. Međutim, primjena Distraneurina u bolesnika japanskog porijekla može uzrokovati povećanje bioraspoloživosti i smanjenje klirensa, te povećanje koncentracije u plazmi u odnosu na onu u bolesnika bijele rase. U skladu s time, moguće je da će bolesnici japanskog porijekla trebati manje doze klometiazola (vidjeti dio 4.2.).

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Znakovi jetrene toksičnosti (povećanje organa, masna degradacija te ostale specifične organske histopatološke ili kliničke kemijske promjene) otkrivene su u različitim životinjskih vrsta nakon ponovljenih viših doza klometiazola. Čini se da ti nalazi nisu relevantni za ljude kada se lijek primjenjuje pravilno kako je naznačeno.

Nisu se pojavili klinički značajni genotoksični učinci u standardnim *in vitro* i *in vivo* ispitivanjima. Primjena klometiazola nije utjecala na plodnost ženki i mužjaka štakora. U ispitivanjima embriotoksičnosti u štakora i kunića nije bilo teratogenih učinaka, ali su opaženi preimplantacijski gubici. U fetusa štakora opaženo je kašnjenje u osifikaciji nakon primjene klometiazola. U peri- i postnatalnim ispitivanjima na štakorima, klometiazol je doveo do povećanog mortaliteta kao i do niže tjelesne težine potomaka. Utjecaj na funkcionalni i fizički razvoj ovdje nije bio otkriven.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule:
trigliceridi, srednje duljine lanca

Ovojnica kapsule:
želatina

glicerol (85%)
sorbitol E420
manitol E421
hidrogenirani hidrolizirani škrob
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, smeđi (E172)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

2 godine.
Rok valjanosti nakon prvog otvaranja lijeka je 7 tjedana.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C. Čuvati u originalnom pakiranju.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Žutosmeđa staklena boca s bijelim polipropilenskim zatvaračem s navojem koja sadrži 25 ili 100 kapsula, u kutiji.

U prometu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Medis Adria d.o.o., Kolarova 7, 10000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-575768448

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 27.06.2013.
Datum posljednje obnove odobrenja: 28.09.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Rujan 2018.