

1. Bezeichnung der Arzneimittel

Distraneurin® Kapsel
Weichkapsel

Distraneurin® Mixtur
Lösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Distraneurin Kapsel
1 Weichkapsel enthält 192 mg Clomethiazol.

Distraneurin Mixtur
1 ml Lösung enthält 50 mg Clomethiazolhemidiesilat
(entspricht 31,5 mg Clomethiazol).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe unter 6.1.

Distraneurin Mixtur enthält Sorbitol.

3. Darreichungsform

Distraneurin Kapsel
Graubraune Weichkapseln

Distraneurin Mixtur
Klare, farblose Lösung

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

- Distraneurin Kapsel und Distraneurin Mixtur:
- Behandlung von Prädelir, Delirium tremens und akuter Entzugssymptomatik unter kontrollierten stationären Bedingungen,
 - Behandlung von Verwirrtheits-, Erregungs- und Unruhezuständen bei Patienten mit hirnorganischem Psychosyndrom im höheren Lebensalter unter kontrollierten stationären Bedingungen,
 - Behandlung von schweren Schlafstörungen in höherem Lebensalter, wenn andere Maßnahmen zur Beeinflussung der Schlafstörungen wegen Wirkungslosigkeit oder Nebenwirkungen nicht anwendbar sind.

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Die Pharmakokinetik und das Ansprechen auf Clomethiazol unterliegen starken individuellen Schwankungen. Entsprechend den jeweiligen Symptomen und dem allgemeinen Zustand des Patienten wird die Dosierung am besten mittels Titration für jeden Patienten individuell eingestellt. Eine Symptomkontrolle ohne übermäßige Sedierung sollte angestrebt werden. Wie bei allen Sedativa, Hypnotika und Tranquillizern sollte die Dosis auf ein Minimum beschränkt, regelmäßig überprüft und schnellstmöglich wieder abgesetzt werden.

Es gelten folgende Dosierungsempfehlungen:

Behandlung von Prädelir, Delirium tremens und akuter Entzugssymptomatik unter kontrollierten stationären Bedingungen:

2–4 Kapseln bzw. 10–20 ml Lösung initial.

Wenn die Sedierung nicht innerhalb von 30–60 Minuten erreicht wird, können zusätzlich 2 Kapseln bzw. 10 ml Lösung gegeben werden.

Tritt der gewünschte Effekt (Sedierung bzw. Schlaf) nicht ein, kann diese Dosis nochmals verabreicht werden. Es sollte jedoch die Gabe von 6–8 Kapseln bzw. 30–40 ml Lösung in einem Zeitraum von 2 Stunden nicht überschritten werden.

Ziel ist es, den Patienten so zu sedieren, dass er ansprechbar bleibt.

Verwirrtheits-, Erregungs- und Unruhezustände bei Patienten mit hirnorganischem Psychosyndrom im höheren Lebensalter unter kontrollierten stationären Bedingungen:

3-mal täglich 1–2 Kapseln bzw. 5–10 ml Lösung über den Tag verteilt.

In den meisten Fällen wird ein optimaler Effekt nach 10–14 Tagen erreicht. Danach ist oft eine Dosisreduzierung möglich.

Behandlung von schweren Schlafstörungen in höherem Lebensalter unter kontrollierten stationären Bedingungen:

Als Anfangsdosis 2 Kapseln bzw. 10 ml Lösung vor dem Schlafengehen.

Wenn nötig, können nach 30–60 Minuten weitere 2 Kapseln bzw. 5–10 ml Lösung eingenommen werden.

Beim Auftreten von Benommenheit am frühen Morgen sollte die Dosis reduziert werden.

Andere Bevölkerungsgruppen
Für japanische Patienten können niedrigere Dosen von Clomethiazol erforderlich sein (siehe 5.2).

Art und Dauer der Anwendung

Distraneurin Kapsel
Die Weichkapseln sind mit reichlich Flüssigkeit einzunehmen und sollen nicht zerkaut oder geteilt werden.

Distraneurin Mixtur
Distraneurin Mixtur muss vor der Einnahme verdünnt werden. Aus geschmacklichen Gründen empfehlen sich Säfte oder Ähnliches. Die verdünnte Lösung soll umgehend eingenommen werden. Sie darf auf keinen Fall zur Mehrfachverwendung aufbewahrt werden.

Zur leichteren Dosierung liegt der Packung ein Messbecher bei. Bitte Messstriche im Messbecher beachten!

Distraneurin Mixtur soll nicht längere Zeit in Kunststoffgefäßen aufbewahrt werden.

Hinweise:

Bei Patienten mit Arzneimittel- oder Alkoholabhängigkeit besteht bei mehr tägiger Anwendung ein erhebliches Risiko der Entwicklung einer Abhängigkeit von Clomethiazol. Deshalb darf bei diesen Patienten eine länger als 14-tägige Anwendung nur bei fortwährendem Delir unter Abwägung des therapeutischen Nutzens gegen das Risiko einer Clomethiazolabhängigkeit erfolgen.

Wegen möglicher Absetzsymptome (siehe 4.8) sollte Clomethiazol immer ausschleichend über mehrere Tage abgesetzt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Clomethiazol darf nicht angewendet werden bei bekannter Überempfindlichkeit gegen Clomethiazol oder gegen einen der sonstigen Bestandteile, bei Verdacht auf Schlafapnoesyndrom, bei allen zentral verursachten Atemstörungen.

Clomethiazol darf weder bei Patienten mit einer akuten Intoxikation durch Alkohol oder andere dämpfend auf das Zentralnervensystem wirkende Substanzen noch bei vorbestehender Abhängigkeit von Alkohol und anderen psychotropen Substanzen mit Ausnahme der akuten Behandlung des Prädelirs, Delirium tremens und akuter Entzugssymptomatik angewendet werden.

Clomethiazol sollte nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden bei eingeschränkter Atemfunktion (z. B. bei Asthma bronchiale) oder akuten Bronchial- oder Lungenerkrankungen.

Distraneurin Mixtur darf wegen seines Gehaltes an Levomenthol nicht bei Patienten mit Asthma bronchiale oder anderen Atemwegserkrankungen, die mit einer ausgeprägten Überempfindlichkeit der Atemwege einhergehen, angewendet werden. Die versehentliche Inhalation von Distraneurin Mixtur kann zur Bronchokonstriktion führen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Clomethiazol sollte bei Patienten mit chronischer respiratorischer Insuffizienz nur mit Vorsicht verwendet werden. Clomethiazol kann das ZNS dämpfende Arzneimittel, einschließlich Alkohol und Benzodiazepinen verstärken bzw. von diesen verstärkt werden. In Verbindung mit Clomethiazol ist ein kardiorespiratorischer Kollaps mit tödlichem Ausgang bei gleichzeitiger Verabreichung mit anderen das ZNS dämpfenden Arzneimitteln beschrieben worden. Wenn Clomethiazol in enger Verbindung mit solchen Arzneimitteln verwendet wird, sollte die Dosis entsprechend reduziert werden.

Sauerstoffmangel als Folge respiratorischer oder kardialer Insuffizienz kann sich als akuter Verwirrtheitszustand zeigen. Bei solchen Patienten sind das Erkennen und die gezielte Behandlung der Ursache entscheidend und andere Sedativa/Hypnotika sollten vermieden werden.

Bei Alkoholikern ist die Möglichkeit einer sekundären Abhängigkeitsentwicklung – wie bei anderen Sedativa, Hypnotika und Tranquillizern – nicht auszuschließen, deshalb sollten Prädelirien und voll ausgebildete Delirien stationär behandelt werden.

Clomethiazol sollte nur mit Vorsicht verschrieben werden bei Patienten, die bekanntermaßen suchtgefährdet sind oder aus deren Anamnese hervorgeht, dass sie die Dosierung eigenmächtig erhöhen können, da Clomethiazol ein gewisses Risikopotenzial für das Entstehen physischer oder psychischer Abhängigkeit besitzt. Nach längerer Anwendung in hoher Dosierung ist über physische Abhängigkeiten berichtet worden, die mit Entzugssyndromen, wie Krämpfen, Zittern, und organischen Psychosen einhergingen. Diese Berichte standen zu meist im Zusammenhang mit einer unkritischen Verschreibungspraxis bei ambulant behandelten Alkoholikern. Bei Patienten, die weiterhin trinken bzw. den Alkoholmissbrauch fortsetzen, sollte Clomethiazol nicht

verschrieben werden. Alkohol kombiniert mit Clomethiazol kann, insbesondere bei Patienten mit Zirrhose, sogar bei kurzzeitiger Anwendung zu einer Atemdepression mit Todesfolge führen.

Bei der Behandlung von älteren Patienten ist Vorsicht geboten, weil bei ihnen die Bioverfügbarkeit erhöht und die Elimination von Clomethiazol verzögert sein kann. Im geriatrischen Indikationsbereich setzt die Behandlung mit Clomethiazol regelmäßige ärztliche Kontrolle voraus.

Bei eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion sowie bei Patienten mit Umleitung der Pfortader (z. B. portokavaler Shunt) muss Clomethiazol mit großer Vorsicht verwendet werden.

Mittelstarke alkoholbedingte Lebererkrankungen schließen die Behandlung mit Clomethiazol nicht aus. Jedoch müssen die damit verbundene erhöhte Verfügbarkeit der oralen Dosen und die verzögerte Elimination des Arzneimittels berücksichtigt werden. Besondere Vorsicht ist geboten bei Patienten mit schwerer Leberstörung und eingeschränkter Leberfunktion, insbesondere da eine Sedierung das Eintreten eines Leberkomas verschleiern kann. Es liegen Berichte über Leberfunktionsstörungen vor, einschließlich erhöhter Transaminasewerte, und in seltenen Fällen Ikterus und cholestatische Hepatitis.

Bei Patienten mit chronischen Nierenleiden ist Vorsicht geboten.

Ein stark sedierter Patient sollte sorgfältig überwacht werden. Da das Risiko erhöhter Sekretion im Nasen- und Rachenraum sowie in den Bronchien besteht, sollte es vermieden werden, den Patienten im Liegen zu pflegen.

Distraneurin Mixtur enthält 0,13 Vol. % Ethanol. Jede Dosis enthält bis zu 20 mg Alkohol. Dies ist gesundheitsschädlich für Patienten mit Lebererkrankungen, Alkoholismus, Epilepsie, Gehirnverletzung oder -erkrankung sowie für Schwangere und Kinder. Außerdem kann die Wirksamkeit anderer Arzneimittel beeinflusst werden.

1 ml Distraneurin Mixtur enthält 500 mg Sorbitol (eine Quelle für 0,125 g Fructose) entsprechend ca. 0,04 BE. Bei einer Einnahme gemäß der empfohlenen Dosierung enthält jede Dosis bis zu 10 g Sorbitol (eine Quelle für 2,5 g Fructose) entsprechend ca. 0,8 BE. Sorbitol kann eine leicht laxierende Wirkung haben.

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz sollten Distraneurin Mixtur nicht einnehmen.

1 Weichkapsel Distraneurin Kapsel enthält 10 mg Sorbitol. Bei einer Einnahme gemäß der empfohlenen Dosierung enthält jede Dosis bis zu 40 mg Sorbitol. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz sollten Distraneurin Kapseln nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Während der Alkoholentzugsbehandlung mit Clomethiazol kann die gleichzeitige Ein-

nahme von Alkohol lebensbedrohliche Auswirkungen haben.

Nicht abschätzbare Wirkungsverstärkungen treten bei gleichzeitiger Einnahme von anderen Substanzen, die zentral dämpfend wirken, auf.

Bei gleichzeitiger intravenöser Verabreichung von Clomethiazol mit Carbamazepin steigt die Clomethiazolausscheidung um 30 % an. Diese Interaktion ist bei oral verabreichtem Clomethiazol nicht geprüft worden, ein ähnlicher Effekt der verminderten Bioverfügbarkeit und gesteigerten Ausscheidung ist aber denkbar. Daher können bei gleichzeitiger Verabreichung von Clomethiazol mit Carbamazepin höhere Dosen erforderlich sein.

Wegen des ausgeprägten First-pass-Effekts sind Wechselwirkungen mit anderen Substanzen, die den Leberstoffwechsel beeinflussen, wie z. B. Cimetidin, zu erwarten. Es gibt Hinweise darauf, dass der Stoffwechsel von Clomethiazol durch Cimetidin gehemmt wird, so dass die gleichzeitige Anwendung der beiden Arzneimittel zu erhöhten Clomethiazol-Blutplasmaspiegeln führen kann.

Eine Kombination von Propranolol und Clomethiazol führte bei einem Patienten zu einer ausgeprägten Bradykardie.

Die orale Plasmaclearance von Chlorzoxazon war bei mit Clomethiazol behandelten Patienten im Vergleich zu der bei nicht behandelten gesunden Probanden vermindert ($4,0 \pm 1,8$ l/h versus $12,7 \pm 5,6$ l/h), trotz der bei Alkoholkranken zu vermutenden individuellen CYP2E1-Aktivität.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Für Clomethiazol liegen keine klinischen Daten über exponierte Schwangere vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Clomethiazol darf nicht während der Schwangerschaft verwendet werden, es sei denn, es liegt eine zwingende Indikation vor.

In der Muttermilch wurden Clomethiazolkonzentrationen in derselben Größenordnung wie im mütterlichen Blut gefunden. Clomethiazol darf nicht während der Stillzeit eingenommen werden. Bei einer Therapie der Mutter mit Clomethiazol ist abzustillen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Clomethiazol kann auch beim bestimmungsgemäßen Gebrauch das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen erheblich beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol. Das Führen von Fahrzeugen, die Bedienung von Maschinen sowie sonstige gefährliche Tätigkeiten müssen unterbleiben.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10000$ bis

$< 1/1000$), sehr selten ($< 1/10000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Eine ernste Atmungs- und Kreislaufdepression kann in seltenen Fällen, insbesondere bei Patienten mit bereits bestehender eingeschränkter Atemfunktion, auftreten. In der Folge können gehäuft Infektionen der oberen Atemwege und Lungenentzündung entstehen. Bei solchen Patienten ist die Dosis zu reduzieren. Dauerüberwachung von Kreislauf und Atmung muss gewährleistet sein. Absauggerät und Möglichkeiten zur künstlichen Beatmung sind bereitzuhalten.

Herzstillstand, häufig verbunden mit Atemdepression, kann insbesondere bei hoher Dosierung und in Kombination mit das ZNS dämpfenden Arzneimitteln (Tranquilizern) auftreten.

Sehr häufig tritt eine starke Speichelsekretion und eine Zunahme der Bronchialsekretion auf.

Bereits bei niedriger Dosierung können starke Müdigkeit, Benommenheit, Kopfschmerzen, Herzklopfen, Missempfindungen wie Taubheit oder Kribbelgefühl, Juckreiz, Hautausschläge (z. B. Exantheme, Nesselsucht) und Bindehautentzündung auftreten. In Einzelfällen wurden Blasenausschläge der Haut beobachtet.

Magenschmerzen, Sodbrennen, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Brennen in Hals und Nase, Schnupfengefühl und Hustenreiz sind gelegentlich auftretende Erscheinungen, die in der Regel nach einigen Behandlungstagen an Intensität abnehmen bzw. ganz abklingen.

In jeweils wenigen Einzelfällen sind ein Blutdruckabfall, ein Anstieg der Serumtransaminasen, ein Ikterus oder eine cholestatische Hepatitis beobachtet worden. Vereinzelt treten ein Gesichtssödem sowie allergische oder anaphylaktische Reaktionen bis hin zum Schock auf.

In Einzelfällen sind bei alkoholkranken Patienten Fälle von Arzneimittelmissbrauch und Abhängigkeit beschrieben worden.

Distraneurin hat ein starkes Abhängigkeitspotenzial. Bei Patienten mit Arzneimittel- oder Alkoholabhängigkeit besteht bei mehr tägiger Anwendung ein erhebliches Risiko der Entwicklung einer Abhängigkeit von Clomethiazol (siehe 4.2).

Insbesondere nach abruptem Absetzen von Clomethiazol ist auch bereits nach kurzer Behandlung mit Entzugssymptomen wie innerer Unruhe, Angstzuständen, Schlafstörungen, Halluzinationen und Krampfanfällen zu rechnen.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung treten verstärkt unter dem Einfluss von Alkohol und anderen zentral dämpfenden Mitteln auf, besonders dann, wenn die Leberfunktion erheblich eingeschränkt ist (z. B. bei Alkoholikern mit Zirrhose).

Es sind Fälle von Überdosierung mit tödlichem Ausgang berichtet worden.

Symptome einer Intoxikation

Bei Überdosierung kann es, vergleichbar mit den bei einer Barbituratüberdosierung auftretenden Erscheinungen, zu einer zentral ausgelösten Atemdepression, Depression des Herz-Kreislauf-Systems, massivem Blutdruckabfall und komatösen Zuständen mit nachfolgendem Herzstillstand kommen.

Das Auftreten von erhöhter Sekretion in den oberen Atemwegen, Hypotonie und Hypothermie ist ebenfalls zu erwarten.

Therapie von Intoxikationen

Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt. Die Behandlung erfolgt durch Freihaltung der Atemwege, Zufuhr von Sauerstoff und Unterstützung des Kreislaufs.

Der Patient sollte intubiert und ein Absauggerät bereitgehalten werden. Die verstärkte Speichelsekretion kann evtl. mit Atropin i.v. behandelt werden.

Das Aufrechterhalten der Atmung kann durch Analeptika oder evtl. durch künstliche Beatmung unterstützt werden.

Abfangen des Blutdruckabfalls.

Evtl. forcierte Diurese (Lasix®) oder Hämodialyse.

Hämoperfusion über Kohlenstoffsäulen ist bei der Behandlung einer Clomethiazolvergiftung wirkungslos.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Hypnotika und Sedativa

ATC-Code: N05CM02

Clomethiazol ist eng verwandt mit dem Thiazolteil des Vitamin B₁-Moleküls. Der Wirkstoff in den Kapseln ist 5-(2-chlor-ethyl)-4-Methylthiazol und in der Lösung dessen Ethandisulfonatsalz.

Clomethiazol

Molekulargewicht: 161,7 g/mol

Clomethiazolethandisulfonat

Molekulargewicht: 513,5 g/mol

Clomethiazol besitzt sedative, hypnotische und antikonvulsive Eigenschaften. Die Substanz hemmt Krämpfe, die in Experimenten durch eine Reihe entsprechender chemischer Mittel ausgelöst wurden. Clomethiazol verstärkt die elektrophysiologische Reaktion auf die inhibitorischen Neurotransmitter GABA und Glycin, beeinflusst aber nicht die inhibitorischen Reaktionen auf Acetylcholin und Adenosin. Im Gegensatz zu Barbituraten beeinflusst Clomethiazol nicht die elektrophysiologischen Reaktionen und erregende Aminosäuren. Eine Erhöhung der GABA kann eintreten als Folge einer Wechselwirkung an einem Ort, der mit dem Chloridionenkanal des GABA_A-Rezeptors verbunden ist. Diese Daten deuten darauf hin, dass sich der Wirkmechanismus von Clomethiazol von dem der Benzodiazepine und Barbiturate unterscheidet.

Clomethiazol hat sich als wirksam erwiesen bei der Behandlung des Status epilepticus, der auf die üblichen krampflösenden Medikamente wie Thiopental-Natrium und Diazepam nicht anspricht.

Clomethiazol ist eine schwache Base vom pKa 3,2 und zeigt im System Chloroform/Wasser einen wahren Verteilungskoeffizienten von 10²⁴.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach oraler Gabe wird Clomethiazol rasch resorbiert, unterliegt aber einem umfassenden Stoffwechsel in der Leber, bevor es in den Körperkreislauf eintritt. Die maximalen Plasmaspiegel werden bei den Kapseln innerhalb von 90 Minuten erreicht und bei der Lösung innerhalb von 60 Minuten.

Nach oraler Applikation von 2 Kapseln (384 mg Clomethiazol) wurden maximale Plasmakonzentrationen nach 15 Minuten im Mittel von 426 ± 238 ng/ml gemessen.

Nach oraler Gabe der Clomethiazolmixtur (500 mg) finden sich maximale Plasmakonzentrationen von 402 ± 125 ng/ml nach 15 Minuten.

Das Verteilungsvolumen liegt zwischen 9 l/kg bei jüngeren und 13 l/kg bei älteren gesunden Erwachsenen.

Bei Anwendung des 2-Kompartiment-Modells wurden für das Verteilungsvolumen des zentralen Kompartiments Werte von 2,37 bis 3,65 l/kg ermittelt.

Die Plasmaproteinbindung beträgt 60–70 %.

Clomethiazol wird umfassend verstoffwechselt, und weniger als 1 % der Dosis wird unverändert im Urin ausgeschieden.

Clomethiazol zeigt bei der ersten Leberpassage einen ausgeprägten First-pass-Effekt, die Metabolisierung erfolgt primär durch Dehalogenierung und oxidativen Abbau der C-5-Seitenkette.

Im Plasma wurde als pharmakologisch aktiver Metabolit 5-Acetyl-4-methylthiazol bestimmt. Im Urin wurden als Hauptmetabolite 5-(1-Hydroxy-2-chloretyl)-4-methylthiazol, 5-(2-Hydroxyethyl)-4-thiazolcarbonsäurelacton und 4-Methyl-5-thiazollessigsäure gefunden.

Für die Verteilungsphase wurde nach i.v. Gabe eine Halbwertszeit von 0,42–0,54 Stunden gemessen, während für die Beta-Eliminationshalbwertszeit Werte von 2,3–5 Stunden ermittelt wurden. Bei Alkoholikern mit fortgeschrittener Leberzirrhose kann die Eliminationshalbwertszeit bis auf 9 h ansteigen.

Besonderheiten bei älteren Patienten

Bei älteren Patienten (69–91 Jahre) wurden mit 5,1–15,33 Stunden signifikant größere Beta-Eliminationshalbwertszeiten ermittelt. Die C_{max}-Werte waren bis zu fünfmal höher als die von jüngeren Probanden der Vergleichsgruppe. Um ein Vielfaches waren auch die AUC-Werte erhöht. Mit dem Alter nahm die Clearance ab.

Über die Pharmakokinetik von Clomethiazol in der Schwangerschaft ist nur wenig bekannt. Clomethiazol passiert die Plazenta. Im Nabelvenenblut wurde Clomethiazol in gleicher Konzentration wie im mütterlichen Blut nachgewiesen. Nach der Geburt zeigt sich für Clomethiazol eine schnellere Clearance aus dem mütterlichen als aus dem kindlichen Blut.

In der Muttermilch wurden Clomethiazolkonzentrationen in derselben Größenordnung wie im mütterlichen Blut gefunden.

Besonderheiten bei anderen Bevölkerungsgruppen

Bei intravenöser Infusion von Clomethiazol bei Japanern war die Clearance von Clomethiazol um ca. 30 % erniedrigt mit daraus resultierenden Plasmakonzentrationen im gleichen Umfang.

Die Pharmakokinetik von Clomethiazol bei japanischen Patienten wurde nach Verabreichung von Distraneurin nicht untersucht. Jedoch kann die Verabreichung von Distraneurin bei japanischen Patienten sowohl zu einer höheren Bioverfügbarkeit als auch zu einer niedrigeren Clearance mit höheren Plasmakonzentrationen von Clomethiazol führen als bei kaukasischen Patienten. Daher können für Japaner niedrigere Dosen von Clomethiazol erforderlich sein.

Bioverfügbarkeit

Die Bioverfügbarkeit ist niedrig, variiert stark und hängt wesentlich von der Leberfunktion, der Galenik und der Dosis ab. Die Bioverfügbarkeit beträgt 5–60 % nach Einnahme von 2 Kapseln bei gesunden Erwachsenen; sie kann bei höheren Dosen und bei der Lösung noch ansteigen. Ein deutlicher Anstieg der Bioverfügbarkeit hat sich auch bei Patienten mit schwerer alkoholbedingter Leberzirrhose gezeigt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nach wiederholter hoch dosierter Gabe von Clomethiazol wurden bei mehreren Versuchstierspezies Anzeichen von Lebertoxizität (Organvergrößerung, fettige Degeneration und andere organspezifische histopathologische bzw. klinisch-chemische Veränderungen) gefunden. Diese Befunde haben offenbar für den Menschen bei bestimmungsgemäßer Anwendung keine Relevanz.

In einer Standardtestbatterie aus In-vitro- und In-vivo-Tests traten keine klinisch relevanten genotoxischen Effekte auf.

Die Fertilität weiblicher und männlicher Ratten wurde durch die Gabe von Clomethiazol nicht beeinträchtigt. In Embryotoxizitätsstudien an Ratten und Kaninchen zeigte Clomethiazol keine teratogenen Effekte, es wurden jedoch erhöhte Preimplantationsverluste beobachtet. In den Rattenfeteten kam es nach Clomethiazol zu Verzögerungen in der Ossifikation. In Peri/Postnatalstudien an der Ratte führte Clomethiazol zu einer erhöhten Sterblichkeit sowie zu einer geringeren Gewichtszunahme bei den Nachkommen. Auswirkungen auf die funktionelle und physiologische Entwicklung wurden nicht festgestellt.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Distraneurin Kapsel
Mittelkettige Triglyceride, Gelatine, Glycerol 85 %, D-Glucitol-D-Mannitol-Oligosaccharide (31 : 3 : 66), Titandioxid (E 171), Eisen(III)-oxid

Distraneurin Mixtur
1 ml Lösung enthält 500 mg Sorbit (= 0,04 BE)

Natriumhydroxid, gereinigtes Wasser, Ethanol 99,5 %, Cineol, Levomenthol, Sorbitol-Lösung 70 % (nicht kristallisierend) (Ph.Eur.)

Distraneurin Mixtur enthält 500 mg Sorbitol pro ml als Süßungsmittel sowie Cineol und Levomenthol als Aromastoffe. Das enthaltene Ethanol wird zur Lösung der Aromastoffe benötigt.

6.2 Inkompatibilitäten

Zusätze zu Distraneurin Mixtur sollten vermieden werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Distraneurin Kapsel
2 Jahre

Distraneurin Mixtur
2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Distraneurin Kapsel
Nicht über 30 °C lagern.
Im Originalbehältnis aufbewahren.

Distraneurin Mixtur
Im Kühlschrank lagern (2–8 °C), vor Licht schützen und nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Distraneurin Kapsel

Packungen mit
25 Weichkapseln in Braunglasgefäßen mit kindergesichertem Verschluss [N 2](#)
100 Weichkapseln in Braunglasgefäßen mit einem kindergesicherten weißen Polypropylen-Verschluss [N 3](#)
Musterpackung mit 25 Weichkapseln

Klinikpackungen mit
25 (1 × 25) Weichkapseln in Braunglasgefäßen mit kindergesichertem Verschluss
1000 (10 × 100) Weichkapseln in Braunglasgefäßen mit einem kindergesicherten weißen Polypropylen-Verschluss
5000 (5 × 10×100) Weichkapseln in Braunglasgefäßen mit einem kindergesicherten weißen Polypropylen-Verschluss
10000 (10 × 10×100) Weichkapseln in Braunglasgefäßen mit einem kindergesicherten weißen Polypropylen-Verschluss

Distraneurin Mixtur

Packung mit 300 ml Lösung in Braunglasflaschen mit kindergesichertem Verschluss [N 1](#).

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

AstraZeneca GmbH
22876 Wedel
Telefon: 0 41 03/70 80
Produktanfragen: 0800 22 88 660
Telefax: 0 41 03/708 32 93
E-Mail: azinfo@astrazeneca.com
www.astrazeneca.de

8. Zulassungsnummern

Distraneurin Kapsel
Zul.-Nr.: 6077505.00.00

Distraneurin Mixtur
Zul.-Nr.: 6083948.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung

Distraneurin Kapsel: 19.09.2005

Distraneurin Mixtur: 21.07.2005

10. Stand der Information

Mai 2010

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

[FachInfo-Service](#)

Postfach 11 01 71

10831 Berlin