

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Distraneurin Mixtur
31,5 mg/ml Lösung zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Lösung enthält 31,5 mg Clomethiazol als 50 mg Clomethiazolhemiedisilat

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung
Dieses Arzneimittel enthält 350 mg Sorbitol und 1,04 mg Alkohol (Ethanol) pro ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lösung zum Einnehmen
Klare, farblose Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Behandlung von Prädelir, Delirium tremens und akuter Entzugssymptomatik unter kontrollierten stationären Bedingungen,
- Behandlung von Verwirrtheits-, Erregungs- und Unruhezuständen bei Patienten mit himorganischem 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 und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

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. Die Dosis sollte 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:

10 – 20 ml Lösung initial.

Wenn die Sedierung nicht innerhalb von 30 - 60 Minuten erreicht wird, können zusätzlich 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 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 hirnnorganischem Psychosyndrom im höheren Lebensalter unter kontrollierten stationären Bedingungen:

3-mal täglich 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:

Als Anfangsdosis 10 ml Lösung vor dem Schlafengehen.

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

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

Die Dauer der Anwendung ist abhängig von der individuellen Reaktion und dem Anwendungsgebiet. Bei der akuten Entzugssymptomatik wird eine Anwendung über mehr als 10 Tage nicht empfohlen. Bei der Behandlung des Prädelirs und des Delirium tremens sollte eine 14-tägige Anwendungszeit nicht überschritten werden.

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

Andere Bevölkerungsgruppen:

Für japanische und ältere Patienten können niedrigere Dosen von Clomethiazol erforderlich sein (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Distraneurin Mixtur bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Distraneurin Mixtur muss vor der Einnahme verdünnt werden. Aus geschmacklichen Gründen empfehlen sich Säfte oder Ähnliches. Da der Wirkstoff von verschiedenen Kunststoffmaterialien sorbiert wird, sollten zur Verdünnung und Einnahme keine Kunststoffgefäße benutzt werden. 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!

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Levomenthol, Cineol oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- bei Verdacht auf Schlafapnoesyndrom und bei allen zentral verursachten Atemstörungen.
- Patienten mit einer akuten Intoxikation durch Alkohol oder andere dämpfend auf das Zentralnervensystem wirkende Substanzen.
- Vorbestehende Abhängigkeit von Alkohol und anderen psychotropen Substanzen mit Ausnahme der akuten Behandlung des Prädelirs, Delirium tremens und akuter Entzugssymptomatik.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Clomethiazol sollte bei Patienten mit eingeschränkter Atemfunktion (z. B. bei Asthma bronchiale), akuten Bronchial- oder Lungenerkrankungen oder chronischer respiratorischer Insuffizienz nur mit Vorsicht angewendet werden.

Clomethiazol kann ZNS dämpfende Arzneimittel, einschließlich Alkohol und Benzodiazepine verstärken bzw. von diesen verstärkt werden. In Verbindung mit Clomethiazol ist ein kardiorespiratorischer Kollaps mit tödlichem Ausgang bei gleichzeitiger Verabreichung mit anderen 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 Verwirrheitszustand 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 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 bei mehrtägiger Anwendung ein erhebliches Risiko der Entwicklung einer Abhängigkeit von Clomethiazol besteht. 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 zumeist im Zusammenhang mit einer unkritischen Verschreibungspraxis bei ambulant behandelten Alkoholikern. Deshalb darf bei Patienten mit Arzneimittel- oder Alkoholabhängigkeit eine länger als 14-tägige Anwendung nur bei fortdauerndem Delir unter Abwägung des therapeutischen Nutzens gegen das Risiko einer Clomethiazolabhängigkeit erfolgen.

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.

Dieses Arzneimittel enthält 350 mg Sorbitol pro ml. Eine Einzeldosis (max. 20 ml Lösung) enthält bis zu 7 g Sorbitol. Patienten mit hereditärer Fructoseintoleranz (HFI) dürfen dieses Arzneimittel nicht einnehmen. Sorbitol kann Magen-Darm-Beschwerden hervorrufen und kann eine leicht laxierende Wirkung haben.

Dieses Arzneimittel enthält 1,04 mg Ethanol pro ml entsprechend 0,13 % Vol. Die Menge in 20 ml (max. Einzeldosis) dieses Arzneimittels entspricht weniger als 0,6 ml Bier oder 0,3 ml Wein. Die geringe Alkoholmenge in diesem Arzneimittel hat keine wahrnehmbaren Auswirkungen.

Distraneurin Mixtur enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Einzeldosis (max. 20 ml Lösung), d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Während der Alkoholentzugsbehandlung mit Clomethiazol kann die gleichzeitige Einnahme 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.

Clomethiazol ist ein Inhibitor von CYP2A6 und CYP2E1. Beim CYP2E1-Substrat Chlorzoxazon wurde eine dreifache Verringerung der Plasmaclearance in klinischen Studien beobachtet. Die

Metabolisierung, sowie die Plasmaspiegel von klinisch relevanten CYP2E1-Substraten aus der Gruppe der Sedativa, Anästhetika, Analgetika, Antidepressiva, Antiepileptika und Antibiotika können daher bei gleichzeitiger Gabe von Clomethiazol verändert sein. Eine kontinuierliche Überwachung der Plasmaspiegel und gegebenenfalls Dosisanpassung von CYP2E1-Substraten wird empfohlen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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 während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, es liegt eine zwingende Indikation vor.

Stillzeit

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, das Bedienen von Maschinen sowie sonstige gefährvolle 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 ($\geq 1/10\ 000$ bis $< 1/1000$), sehr selten ($< 1/10\ 000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: allergische, anaphylaktische Reaktionen, anaphylaktischer Schock

Psychiatrische Erkrankungen

Nicht bekannt: Abhängigkeit (v.a. bei Patienten mit Arzneimittel- oder Alkoholabhängigkeit besteht ein erhebliches Risiko der Entwicklung einer Abhängigkeit (siehe 4.4)) Entzugssymptome wie innere Unruhe, Tremor, Krampfanfälle, Schlafstörungen und organische Psychosen (u.a. Angstzustände, Halluzinationen) (v.a. nach abruptem Absetzen und auch bereits nach kurzer Behandlung)

Erkrankungen des Nervensystems

Nicht bekannt: Benommenheit, Kopfschmerzen, Parästhesie (bereits bei niedriger Dosierung)

Augenerkrankungen

Nicht bekannt: Konjunktivitis

Herzerkrankungen

Selten: Hypotonie

Nicht bekannt: Herzstillstand, häufig verbunden mit Atemdepression (insbesondere bei hoher Dosierung und in Kombination mit ZNS dämpfenden Arzneimitteln (Tranquilizern)), Palpitation

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Sehr häufig: Zunahme der Bronchialsekretion

Gelegentlich: Brennen in Hals und Nase, Rhinitis, Hustenreiz (können nach einigen Behandlungstagen an Intensität abnehmen bzw. ganz abklingen)

Selten: Schwere Atmungs- und Kreislaufdepression v.a. bei bestehender eingeschränkter Atemfunktion, die zu Infektionen der oberen Atemwege und Pneumonie führen kann (Bei solchen Patienten ist die Dosis zu reduzieren. Dauerüberwachung von Kreislauf und Atmung muss gewährleistet sein. Absauggerät und Möglichkeiten zur künstlichen Beatmung sind bereitzuhalten.)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: starke Zunahme der Speichelsekretion

Gelegentlich: Magenschmerzen, Sodbrennen, Nausea, Erbrechen, Diarrhoe (können nach einigen Behandlungstagen an Intensität abnehmen bzw. ganz abklingen)

Leber und Gallenerkrankungen

Selten: Anstieg der Serumtransaminasen, Ikterus, cholestatische Hepatitis

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Selten: Blasiger Hautausschlag, Gesichtsödem

Nicht bekannt: Pruritus, Hautausschläge (z. B. Exantheme, Urtikaria)

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Nicht bekannt: Starke Ermüdung (bereits bei niedriger Dosierung)

Bei entsprechend sensibilisierten Patienten können durch Levomenthol und Cineol Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Atemnot) ausgelöst werden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

anzuzeigen.

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 (Furosemid) oder Hämodialyse.

Hämo-perfusion 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-chlorethyl)-4-Methylthiazol und in der Lösung dessen Ethandisulfonatsalz.

Clomethiazol

Molekulargewicht: 161,7 g/mol

Clomethiazolethandisulfonat

Molekulargewicht: 513,5 g/mol

Wirkmechanismus

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 pK_a 3,2 und zeigt im System Chloroform/Wasser einen wahren Verteilungskoeffizienten von 10²⁴.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Gabe wird Clomethiazol rasch resorbiert, unterliegt aber einem umfassenden Stoffwechsel in der Leber, bevor es in den Körperkreislauf eintritt. 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.

Die maximalen Plasmaspiegel werden bei der Lösung innerhalb von 60 Minuten erreicht.

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

Verteilung

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 %.

Biotransformation

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-chlorethyl)-4-methylthiazol, 5-(2-Hydroxyethyl)-4-thiazolcarbonsäurelacton und 4-Methyl-5-thiazollessigsäure gefunden.

Elimination

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.

Besonderheiten in der Schwangerschaft

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 wodurch sich die Plasmakonzentrationen im gleichen Umfang erhöhten.

Die Pharmakokinetik von Clomethiazol bei japanischen Patienten wurde nach Verabreichung von oralem Distaneurin nicht untersucht. Basierend auf den Ergebnissen der parenteralen Anwendung könnte die Verabreichung von Distaneurin bei japanischen Patienten zu einer höheren Bioverfügbarkeit aufgrund der niedrigeren Clearance und höheren Plasmakonzentrationen von Clomethiazol führen. Daher können für Japaner niedrigere Dosen von Clomethiazol erforderlich sein.

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 Rattenfeten 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 physische Entwicklung wurden nicht festgestellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumhydroxid
gereinigtes Wasser
Ethanol 96 %
Cineol
Levomenthol
Sorbitol-Lösung 70 % (nicht kristallisierend) (Ph.Eur.)

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Clomethiazol wird von verschiedenen Kunststoffmaterialien sorbiert.

Daher sollten zur Verdünnung und Einnahme keine Kunststoffgefäße benutzt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Nach Anbruch:
120 Tage.

Nach Verdünnung:

Die verdünnte Lösung soll umgehend eingenommen werden. Sie darf auf keinen Fall zur Mehrfachverwendung aufbewahrt oder in Kunststoffgefäßen gelagert werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 - 8 °C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flaschen (Braunglas, Typ III) mit kindergesichertem Verschluss aus Polyethylen.

Ein graduierter Messbecher (Skalierung bei 5 ml - 10 ml - 15 ml - 20 ml – 25 ml – 30 ml) liegt bei.

Packung mit 300 ml Lösung.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Telefon (03834) 451-0
E-Mail: info@cheplapharm.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

6083948.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 10.12.1974

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 21.07.2005

10. STAND DER INFORMATION

04.2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig