

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Distraneurine 192 mg cápsulas blandas

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene 192 mg de clometiazol.

Excipientes con efecto conocido: 7 mg de sorbitol (E420) por cápsula.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula blanda.

Cápsulas de gelatina blanda de color marrón grisáceo.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Distraneurine está indicado en el tratamiento de:

- Inquietud, agitación y estados confusionales de origen orgánico en pacientes de edad avanzada.
- Insomnio grave en pacientes de edad avanzada, cuando otros tratamientos no han sido efectivos o están contraindicados.
- Síntomas de la abstinencia alcohólica aguda, incluido el delirium tremens, bajo una supervisión hospitalaria estricta.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento deberá limitarse al menor número de dosis posible, revisadas de forma periódica y reducidas de manera progresiva lo antes posible. No se recomienda su administración durante más de 10 días consecutivos.

Posología

Tratamiento de la inquietud, agitación y estados confusionales de origen orgánico en pacientes de edad avanzada:

Una cápsula tres veces al día.

Insomnio grave en pacientes de edad avanzada:

Dos cápsulas antes de acostarse. Se debe reducir la dosis si se produce somnolencia matinal.

Estados de abstinencia alcohólica aguda:

La posología debe individualizarse dependiendo de la gravedad de los síntomas presentes y del estado del paciente. El objetivo es mantener al paciente sedado, pero con facilidad para despertarlo.

La pauta de dosificación recomendada es:

<u>Dosis inicial:</u>	2 a 4 cápsulas; si es necesario, puede repetirse esta dosis transcurridas unas horas.
<u>Día 1, primeras 24 horas:</u>	9 a 12 cápsulas, divididas en 3 o 4 dosis.
<u>Día 2:</u>	6 a 8 cápsulas, divididas en 3 o 4 dosis.
<u>Día 3:</u>	4 a 6 cápsulas, divididas en 3 o 4 dosis.
<u>Días 4 a 6:</u>	Reducción gradual de la dosis hasta suprimir la medicación.

Delirium tremens:

Dosis inicial: 2 a 4 cápsulas. Si no se produce sedación en el plazo de una a dos horas, pueden administrarse 1 o 2 cápsulas adicionales. Se repetirá esta dosis hasta que el paciente se duerma. En el control inicial de los síntomas del paciente, no se deben administrar más de 8 cápsulas en el primer periodo de dos horas. Una vez logrado el control de los síntomas, puede continuarse la administración del medicamento según las pautas recomendadas en el apartado “Estados de abstinencia alcohólica aguda”.

Los pacientes tratados para el síndrome de abstinencia alcohólica aguda y delirium tremens deben someterse a una cuidadosa observación. Debido al riesgo de aumento de secreciones nasofaríngeas/bronquiales, se debe evitar mantener al paciente en posición supina.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia hepática:

Debería considerarse la reducción de la dosis de clometiazol en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (ver sección 4.4). Distraneurine debe emplearse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática grave, dado que el efecto sedante de clometiazol podría ocultar la aparición de un coma hepático.

Pacientes con insuficiencia renal:

No se han realizado estudios sobre la seguridad y eficacia de clometiazol en pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, se recomienda tener precaución en pacientes con enfermedad renal crónica (ver secciones 4.4 y 5.2).

Pacientes de edad avanzada:

No es necesario un ajuste de dosis, pero debe administrarse con precaución en esta población (ver secciones 4.4 y 5.2).

Pacientes japoneses:

Los pacientes japoneses pueden necesitar dosis menores de clometiazol (ver sección 5.2).

Población pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de clometiazol en niños y adolescentes menores de 18 años.

Forma de administración

Vía oral.

Las cápsulas deben tragarse enteras, con agua. Las cápsulas no deben masticarse ni triturarse.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al clometiazol o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Insuficiencia respiratoria aguda.
- Disfunción respiratoria de origen central, incluyendo intoxicación con depresores del sistema nervioso central (por ejemplo alcohol, sedantes, hipnóticos).
- Miastenia gravis.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Apnea del sueño, insuficiencia respiratoria crónica

Clometiazol debe ser utilizado con precaución en pacientes con síndrome de apnea del sueño o insuficiencia respiratoria crónica, debido al riesgo de agravamiento de estas condiciones por la depresión respiratoria que se puede producir con la administración de clometiazol.

Hipoxia

La hipoxia, causada, por ejemplo, por insuficiencia cardíaca y/o respiratoria, puede manifestarse por sí misma como un estado confusional agudo. El diagnóstico y el tratamiento específico de la causa son esenciales en tales pacientes y se deberán evitar otros sedantes/hipnóticos.

Depresores del sistema nervioso central (SNC)

Clometiazol puede potenciar, o ser potenciado por agentes depresores de acción central, incluyendo alcohol y benzodiazepinas. Se ha notificado colapso cardiorrespiratorio mortal cuando clometiazol se emplea con otros medicamentos depresores del SNC (ver sección 4.5). Por tanto, la dosis debe reducirse cuando haya una asociación temporal con tales fármacos.

No se debe prescribir clometiazol a pacientes que sigan consumiendo o abusando del alcohol. El alcohol combinado con clometiazol, especialmente en alcohólicos con cirrosis, puede producir una depresión respiratoria fatal incluso con el empleo a corto plazo.

Insuficiencia hepática

Las alteraciones hepáticas moderadas asociadas con el alcoholismo no excluyen el uso de clometiazol, aunque debe tenerse en cuenta un aumento asociado en la disponibilidad sistémica de las dosis orales y el retraso en la eliminación del medicamento (ver sección 5.2). Debe observarse una gran precaución en pacientes con daño hepático grave y reducción de la función hepática, en particular porque la sedación puede enmascarar el inicio del coma hepático. Existen notificaciones de función hepática alterada, incluyendo aumento de transaminasas y, en raros casos, de ictericia y de hepatitis colestásica. En casos de alteración de la función hepática, debe considerarse el uso de dosis menores de clometiazol y una supervisión estricta del estado de salud del paciente (ver sección 4.2).

Insuficiencia renal

Se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedad renal crónica (ver sección 5.2).

Dependencia psicológica y/o física

Se debe tener precaución al prescribir el medicamento a individuos con propensión conocida a la adicción o con antecedentes que sugieran que pueden aumentar la dosis por iniciativa propia, puesto que clometiazol puede causar dependencia psicológica y/o física. Tras la administración prolongada de dosis altas, se ha notificado dependencia física con síntomas de abstinencia tales como convulsiones, temblores y psicosis orgánica. Estas notificaciones se han asociado principalmente con la prescripción indiscriminada a pacientes alcohólicos ambulatorios.

Pacientes de edad avanzada

Se recomienda precaución en esta población, ya que en estos pacientes se puede producir un retraso en la eliminación de clometiazol. Además, a dosis altas se puede producir un aumento de la biodisponibilidad. Ver sección 5.2.

Distraneurine contiene sorbitol

Este medicamento contiene 7 mg de sorbitol en cada cápsula.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Depresores del SNC:

El empleo concomitante de otros depresores del SNC, como las benzodiazepinas, podría provocar un incremento de los efectos depresores en el SNC. Se ha notificado colapso cardiorrespiratorio mortal al emplear clometiazol con otros depresores del SNC (ver sección 4.4). Por ello, debe reducirse la dosis cuando se empleen estos medicamentos de forma concomitante.

El alcohol disminuye el efecto de primer paso del clometiazol aumentando los niveles plasmáticos del medicamento. Además, el alcohol aumenta la biodisponibilidad del clometiazol. La combinación de alcohol y clometiazol puede producir depresión respiratoria grave, por lo que debe evitarse (ver sección 4.4).

Propranolol:

Debe actuarse con precaución al administrar propranolol y clometiazol, dado que esta combinación provocó una bradicardia intensa en un paciente, debido posiblemente a la potenciación del efecto inotrópico negativo del propranolol por el clometiazol.

Cimetidina:

Existe evidencia de que la cimetidina (inhibidor de las isoenzimas CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4) inhibe el metabolismo de clometiazol; por tanto, la administración simultánea de estos medicamentos puede producir aumento de los niveles plasmáticos de clometiazol, que causan un aumento clínicamente significativo de la sedación y depresión respiratoria. Por ello, debe reducirse la dosis de clometiazol cuando estos medicamentos se empleen de forma concomitante.

Diazóxido:

Debe evitarse la combinación de clometiazol y diazóxido, dado que se han notificado reacciones adversas en neonatos, como hipotonía, hipoventilación y apnea, que se sospecha que fueron provocadas por la administración materna de esta combinación.

Clorzoxazona y otros sustratos de CYP2E1:

Clometiazol es un inhibidor del citocromo CYP2E1. Clometiazol puede reducir el aclaramiento plasmático de los sustratos del CYP2E1. Se ha demostrado en estudios clínicos que el aclaramiento plasmático en pacientes es tres veces menor para el sustrato del CYP2E1 clorzoxazona. También es posible que se produzca una afectación del metabolismo para sustratos del CYP2E1 clínicamente más relevantes, como sedantes, anestésicos, analgésicos, antidepresivos, antiepilépticos y antibacterianos. La administración simultánea de clometiazol con sustratos del CYP2E1 podría afectar a la farmacocinética de dichos fármacos, lo que podría desembocar en una alteración del metabolismo y de los niveles plasmáticos terapéuticos. Por ello, se recomienda realizar un seguimiento estrecho y continuo de los niveles plasmáticos y es posible que se requieran ajustes de la dosis de fármacos metabolizados por el CYP2E1 cuando se usen de forma concomitante con clometiazol.

Carbamazepina y otros inductores potentes del CYP3A4:

Tras la administración de clometiazol en perfusión intravenosa a pacientes con tratamiento previo con carbamazepina, el aclaramiento de clometiazol aumentó en un 30%, originando un descenso del mismo grado en las concentraciones plasmáticas. No se ha estudiado esta interacción tras la administración oral de clometiazol. Sin embargo, la administración simultánea oral de carbamazepina y de clometiazol podría originar un descenso de la biodisponibilidad y un aumento del aclaramiento. Por lo tanto, se recomienda monitorizar los efectos producidos por clometiazol cuando se administre simultáneamente con carbamazepina u otro inductor potente del CYP3A4, ya que podrían ser necesarias dosis más altas de clometiazol.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existe evidencia sobre la seguridad de clometiazol durante el embarazo en humanos. Estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción y el desarrollo (ver sección 5.3). Por tanto, clometiazol no debe utilizarse durante el embarazo a menos que el beneficio esperable del tratamiento supere los riesgos potenciales.

Lactancia

Clometiazol se excreta en la leche materna. No se conoce el efecto de clometiazol en recién nacidos o niños lactantes. No se ha establecido el efecto de cantidades, incluso pequeñas, de medicamentos sedantes/hipnóticos y anticonvulsivantes sobre el cerebro del lactante. Clometiazol no debe utilizarse durante la lactancia. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con clometiazol tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No existen datos relativos al efecto de clometiazol en la fertilidad en humanos.

Los estudios realizados en animales han mostrado un efecto sobre la fertilidad en hembras. No se observaron efectos sobre la fertilidad en machos (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Distraneurine induce el sueño. Puede alterar la capacidad de reacción, dificultar la concentración y producir amnesia, especialmente al inicio del tratamiento o después de un incremento de la dosis. Asimismo, es posible que la somnolencia persista a la mañana siguiente de la administración del medicamento. No se aconseja conducir vehículos ni manejar maquinaria cuya utilización requiera especial atención o concentración, hasta que se compruebe que la capacidad para realizar estas actividades no queda afectada.

4.8 Reacciones adversas

Los acontecimientos adversos más frecuentes son una sensación de hormigueo en la nariz y congestión nasal, que pueden presentarse de 15 a 20 minutos tras la administración del medicamento. También se ha observado conjuntivitis. Ocasionalmente, estos síntomas pueden ser intensos e ir acompañados de cefalea. Estos eventos son más frecuentes tras la dosis inicial, y habitualmente su intensidad disminuye rápidamente con dosis posteriores.

Clometiazol puede producir shock anafiláctico, parada cardíaca y depresión respiratoria.

Las reacciones adversas se enumeran según la clasificación por órganos y sistemas y la frecuencia del Sistema MedDRA: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del sistema inmunológico	raras	reacción anafiláctica, shock anafiláctico, reacción alérgica, edema facial
Trastornos psiquiátricos	muy raras no conocida	excitación paradójica o confusión abuso, dependencia psicológica y/o física del medicamento, síndrome de abstinencia
Trastornos del sistema nervioso	frecuentes poco frecuentes no conocida	sensación de hormigueo en la nariz cefalea, síntomas de resaca sedación excesiva, especialmente a dosis altas o cuando se administra a ancianos para sedación diurna, somnolencia, parestesia
Trastornos oculares	frecuentes	conjuntivitis
Trastornos cardíacos	no conocida	parada cardíaca, a menudo con depresión respiratoria, especialmente con dosis altas y en combinación con otros agentes depresores del SNC (ver sección 4.4)
Trastornos vasculares	raras	hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	frecuentes poco frecuentes	Congestión nasal, rinitis hipersecreción

	no conocida	bronquial/nasofaríngea Depresión respiratoria (ver también parada cardíaca y sección 4.4)
Trastornos gastrointestinales	poco frecuentes	náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea
	no conocida	hipersalivación
Trastornos hepatobiliares	raras	ictericia y hepatitis colestásica
	no conocida	función hepática anormal, incluyendo aumento de transaminasas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	raras	erupción vesicular
	no conocida	erupción cutánea, prurito y urticaria

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es

4.9 Sobredosis

Síntomas

Los síntomas de sobredosis son sobre todo una intensificación de los efectos farmacológicos: somnolencia, confusión mental, inconsciencia, aumento de secreciones en las vías respiratorias superiores, hipotermia, hipotensión e incluso depresión cardiorrespiratoria hasta un coma profundo.

Se han notificado casos de sobredosis con clometiazol con un resultado fatal. El riesgo aumenta si la sobredosis con clometiazol se combina con otros agentes depresores del SNC (incluyendo alcohol), especialmente si la función hepática está significativamente disminuida (por ejemplo, en alcohólicos con cirrosis).

Tratamiento

No existe un antídoto específico para clometiazol. Por tanto, el tratamiento debe ser sintomático, y deben aplicarse principios similares a los del tratamiento para la sobredosis por barbitúricos, como preservación de la vía aérea, intubación y ventilación mecánica si fuera necesario, así como mantenimiento de la circulación. La hemoperfusión con columna de carbón no es efectiva. No hay datos disponibles sobre la utilidad y la eficacia de métodos basados en diálisis para el tratamiento de la sobredosis con clometiazol.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: psicodélicos; otros hipnóticos y sedantes.

ATC: N05CM02

Clometiazol posee una relación estructural con la parte tiazol de la molécula de la vitamina B₁. El principio activo farmacéutico empleado en la fabricación es 5-(2 cloroetil)-4-metiltiazol.

Clometiazol es un sedante/hipnótico de acción corta y efecto anticonvulsivo. Clometiazol potencia la respuesta electrofisiológica a los neurotransmisores inhibidores GABA y glicina, pero no modifica la respuesta inhibitoria a la acetilcolina ni a la adenosina. A diferencia de los barbitúricos, clometiazol no tiene efecto sobre la respuesta electrofisiológica a los aminoácidos excitadores. Se puede producir la potenciación de GABA por la interacción con una zona asociada con el canal del ion cloruro del receptor GABA_A. Además, clometiazol actúa directamente sobre los canales de cloruro. Este dato implica que clometiazol actúa a través de mecanismos que difieren de los de las benzodiazepinas y barbitúricos.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

En sujetos sanos, clometiazol se absorbe rápidamente tras la administración oral, pero sufre un extenso metabolismo hepático antes de alcanzar la circulación sistémica. Los niveles plasmáticos máximos se alcanzan en el plazo de 90 minutos tras la administración oral de las cápsulas.

La biodisponibilidad de clometiazol administrado por vía oral es baja y variable (5-60% tras la administración oral de dos cápsulas en adultos sanos y voluntarios sanos de edad avanzada, y puede aumentar con dosis mayores).

Distribución

El volumen de distribución es del orden de 9 L/kg en adultos sanos, aumentando a aproximadamente 13 L/kg en sujetos sanos de edad avanzada.

Aproximadamente el 60% del clometiazol se encuentra unido a proteínas plasmáticas en sujetos sanos.

Biotransformación

Clometiazol se metaboliza ampliamente y menos del 1% de la dosis se excreta sin modificar en la orina.

Clometiazol se metaboliza mediante las siguientes isoenzimas del citocromo P450: CYP2A6, CYP3A4/5 y CYP2B6. El metabolito activo principal en plasma es el 5-(1-hidroxi-2-cloroetil)-4-metiltiazol (NLA-715).

Eliminación

La semivida de clometiazol durante la fase de eliminación es de aproximadamente 4 horas en sujetos sanos jóvenes y en pacientes alcohólicos con la función hepática intacta.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Pacientes de origen japonés

Cuando se administró clometiazol mediante perfusión intravenosa a sujetos japoneses, el aclaramiento de clometiazol fue aproximadamente un 30% menor que en sujetos caucásicos, originando un aumento equivalente en las concentraciones plasmáticas.

No se ha estudiado la farmacocinética de clometiazol en pacientes japoneses tras la administración oral de Distraneurine. No obstante, es esperable que se pueda producir un aumento de la biodisponibilidad y un descenso del aclaramiento, produciendo concentraciones plasmáticas mayores de clometiazol en comparación con pacientes caucásicos. Por consiguiente, los pacientes japoneses podrían necesitar dosis menores de clometiazol.

Pacientes de edad avanzada

En pacientes de edad avanzada, la semivida de eliminación podría extenderse hasta aproximadamente 8 horas como resultado de un aumento del volumen de distribución.

La biodisponibilidad puede aumentar en estos pacientes a dosis altas debido a una disminución de la eliminación presistémica.

Insuficiencia hepática

Se ha demostrado que en pacientes con cirrosis hepática grave, la biodisponibilidad sistémica tras la administración de clometiazol por vía oral es 10 veces mayor que en sujetos sanos, debido a la disminución en el efecto de primer paso hepático. Se estima que este aumento de biodisponibilidad también podría presentarse en pacientes con insuficiencia hepática.

En pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave el aclaramiento plasmático se redujo aproximadamente un 50% frente al grupo de control tras una infusión de clometiazol de 24 horas.

La semivida podría incrementarse hasta aproximadamente 9 horas en pacientes alcohólicos con cirrosis avanzada.

Insuficiencia renal

No se ha estudiado la farmacocinética de clometiazol en pacientes con insuficiencia renal, dado que la eliminación se produce casi en su totalidad a través del metabolismo hepático. Se ha descrito una serie de metabolitos plasmáticos y urinarios, de los cuales algunos tuvieron una semivida más prolongada que la de clometiazol, incluido un metabolito que ha mostrado propiedades sedantes en estudios en animales, pero no se dispone de información sobre su cinética en la insuficiencia renal.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas.

El clometiazol mostró efectos mutagénicos débiles a altas concentraciones en dos estudios *in vitro* (test de Ames en bacterias, y ensayo de mutación génica de células de linfoma de ratón). Sin embargo, en dos estudios *in vivo* (ensayo *in vivo* de micronúcleos en mamíferos y ensayo de síntesis de ADN no programada (UDS) en hepatocitos de rata), no se encontraron efectos genotóxicos incluso después de la administración de dosis muy altas.

No se han realizado estudios de potencial carcinogénico.

La administración de clometiazol por vía subcutánea no tiene efectos en la fertilidad de ratas macho.

En estudios de embriotoxicidad por vía intravenosa en ratas y conejos no se observaron efectos teratogénicos. Sin embargo, en ratas se detectó un aumento de las pérdidas preimplantación, un ligero retraso en la osificación de los fetos, y reducción del peso de los mismos, debido en gran medida a la toxicidad materna.

En un estudio peri y posnatal realizado en ratas, clometiazol administrado por vía subcutánea dio lugar a un incremento de la mortalidad y a una disminución del incremento del peso en las crías. No se detectaron efectos en el desarrollo funcional ni físico.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de la cápsula: triglicéridos de cadena media.

Cubierta de la cápsula: gelatina, glicerol (85%), Karion 83 (sorbitol (E420), manitol, hidrolizado de almidón de maíz hidrogenado), óxido de hierro marrón (E172), dióxido de titanio (E171).

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Período de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 30 °C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco de vidrio de color ámbar con tapón de polietileno blanco que contiene 30 cápsulas.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con las normativas locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24, 17489 Greifswald, Alemania
Tfno.: +49 3834 / 8539-0
Fax: +49 3834 / 8539-119

8. NÚMERO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

46186

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 29/05/1968

Fecha de la renovación de la autorización: 29/11/2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

04/2020