

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Catapresan 150 mcg / ml, Injektionslösung*

Catapresan 75, Tabletten*

Catapresan 150 mcg Tabletten

Catapresan 300, Tabletten*

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Catapresan 150 mcg, Tabletten

1 Tablette enthält:

150 Mikrogramm Clonidinhydrochlorid

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile: siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Catapresan 150.

Tabletten

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Orale Anwendung

Bluthochdruck, sofern nicht durch ein Phäochromozytom bedingt.

Parenterale Anwendung

Hochdruckkrisen und Hochdruckfälle, sofern nicht durch ein Phäochromozytom bedingt, in denen eine orale Anwendung vorübergehend nicht möglich ist, wie z. B. bei bewusstlosen Patienten.

Einleitung einer stationären Behandlung bei entsprechend schwer beeinflussbaren Hochdruckfällen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Kinder und Jugendliche

Zur Anwendung von Clonidinhydrochlorid bei Kindern und bei Jugendlichen unter 18 Jahren liegen keine ausreichenden wissenschaftlichen Belege vor. Deshalb wird der Einsatz von Clonidinhydrochlorid bei Kindern und bei Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen.

Erwachsene

Die Dosierung von Catapresan soll individuell erfolgen, wobei mit niedrigen Dosen begonnen wird. Die erforderlichen Tagesdosen liegen meist zwischen 0,15 mg und 0,6 mg Clonidinhydrochlorid und richten sich nach dem blutdrucksenkenden Effekt.

Orale und parenterale Dosen von 0,9 mg Clonidinhydrochlorid pro Tag sollten nicht überschritten werden.

Eine notwendige Dosissteigerung sollte in der Regel allmählich und erst nach einem Zeitraum von 2 bis 4 Wochen vorgenommen werden.

Bei der Einstellung schwerer Hochdruckformen können in Ausnahmefällen Maximaldo-

sen von 1,2 - 1,8 mg Clonidinhydrochlorid erforderlich sein, die parenteral über den Tag verteilt verabreicht werden können.

Die oralen Formen von Catapresan werden in der Regel 2-mal täglich eingenommen.

Für Erwachsene gelten folgende Dosierungsrichtlinien:

*Catapresan 75, Tabletten**

Für die Behandlung der mittelschweren Hypertonie.

Zu Beginn der Behandlung: 2-mal täglich 1 Tablette Catapresan 75 (entsprechend 0,15 mg Clonidinhydrochlorid/Tag).

In Abhängigkeit von der Blutdrucksenkung kann eine schrittweise Steigerung der Dosis auf maximal 3-mal täglich 4 Tabletten Catapresan 75 (entspricht der Maximaldosis von 0,9 mg Clonidinhydrochlorid pro Tag) vorgenommen werden.

Es empfiehlt sich jedoch, in diesen Fällen die Therapie mit Darreichungsformen von Catapresan mit höherem Wirkstoffgehalt weiterzuführen.

Catapresan 150, Tabletten

Für die Behandlung der mittelschweren Hypertonie.

Zu Beginn der Behandlung: 2-mal täglich ½ - 1 Tablette Catapresan 150 (entsprechend 0,15 - 0,3 mg Clonidinhydrochlorid/Tag).

In Abhängigkeit von der Blutdrucksenkung kann eine schrittweise Steigerung der Dosis auf maximal 3-mal täglich 2 Tabletten Catapresan 150 (entspricht der Maximaldosis von 0,9 mg Clonidinhydrochlorid pro Tag) vorgenommen werden.

Es empfiehlt sich, auch in diesen Fällen die Therapie mit den Catapresan 300 Tabletten weiterzuführen.

*Catapresan 300, Tabletten**

Zur Behandlung schwer beeinflussbaren Hochdrucks.

Für den Beginn der blutdrucksenkenden Behandlung sind in der Regel Darreichungsformen von Catapresan mit geringerem Wirkstoffgehalt, wie z. B. Catapresan 75 und Catapresan 150 Tabletten, besser geeignet.

Die Dosierung von Catapresan 300 sollte anfangs 2-mal täglich ½ Tablette (entsprechend 0,3 mg Clonidinhydrochlorid/Tag) betragen.

In Abhängigkeit von der Blutdrucksenkung kann eine schrittweise Steigerung der Dosis auf maximal 3-mal täglich 1 Tablette Catapresan 300 (entspricht der Maximaldosis von 0,9 mg Clonidinhydrochlorid pro Tag) vorgenommen werden.

*Catapresan, Injektionslösung**

Zur Behandlung von Hochdruckkrisen kann die subkutane oder intramuskuläre Injektion

mit unverdünntem Catapresan (vorzugsweise initial mit ½ Ampulle = 0,075 mg Clonidinhydrochlorid) vorgenommen werden. Die sehr langsam vorzunehmende intravenöse Gabe ist nur mit der verdünnten Lösung durchzuführen.

Für die i. v. Infusion wird eine Dosierung von 0,2 µg/kg/Minute empfohlen.

Um einen vorübergehenden Blutdruckanstieg zu vermeiden, sollte eine Infusionsrate von 0,5 µg/kg/Minute nicht überschritten werden.

Es sollten pro Infusion nicht mehr als 0,15 mg Clonidinhydrochlorid verabreicht werden.

Gegebenenfalls kann die Gabe von 1 Ampulle bis zu 4-mal am Tag (entsprechend 0,6 mg Clonidinhydrochlorid/Tag) wiederholt werden.

Dosierung bei Niereninsuffizienz

Die Einstellung und Therapie der Hypertonie bei Niereninsuffizienz mit Clonidinhydrochlorid bedarf generell besonderer Sorgfalt mit häufigeren Blutdruckkontrollen. Bei eingeschränkter Nierenfunktion muss eine dem Schweregrad entsprechende Dosisanpassung erfolgen. Prädialytische Patienten kommen in der Regel mit Dosen von 0,3 mg Clonidinhydrochlorid pro Tag aus.

Bei Dialysepatienten ist eine zusätzliche Gabe von Clonidinhydrochlorid nicht erforderlich, da nur sehr geringe Mengen an Clonidinhydrochlorid durch die Hämodialyse entfernt werden.

Dosierung bei älteren Patienten

Bei Patienten über 65 Jahre sollte generell eine vorsichtige, langsame Blutdrucksenkung durchgeführt werden, d. h. der Behandlungsbeginn sollte mit niedrigen Dosen erfolgen.

Art der Anwendung

Tabletten: Catapresan 75* / 150 / 300*

Die Tabletten sollen unzerkaut mit etwas Flüssigkeit eingenommen werden; die Einnahme ist nicht an die Mahlzeiten gebunden. Catapresan, Injektionslösung*

Die Injektionslösung kann subkutan (s. c.), intramuskulär (i. m.) und nach Verdünnung intravenös appliziert werden.

Bei s. c.- und i. m.-Injektion ist mit unkompletter Resorption zu rechnen.

Die intravenöse Anwendung von Catapresan ist zur Vermeidung unerwünschter passagerer Blutdruckanstiege verdünnt in mindestens 10 ml physiologischer Kochsalzlösung und langsam (in ca. 10 Minuten) und nur am liegenden Patienten durchzuführen.

Die versehentliche intraarterielle Anwendung von Präparaten, die nicht ausdrücklich zur intraarteriellen Therapie empfohlen wer-

den, kann zu Schäden führen. Wir weisen vorsorglich darauf hin, dass die intravenöse, intramuskuläre oder subkutane Verabreichung von Catapresan gewährleistet sein muss.

Hinweise zur Art, Dauer und Beendigung der Anwendung

Das Arzneimittel sollte unter regelmäßiger Kontrolle des Blutdrucks in der vorgeschriebenen Dosierung angewendet werden.

Die Dauer der Anwendung bestimmt der behandelnde Arzt.

Der blutdrucksenkende Effekt von Catapresan lässt sich durch Kochsalzarme Kost sowie durch Gewichtsabnahme bei bestehendem Übergewicht wirkungsvoll unterstützen.

Falls das Arzneimittel nicht weiter eingenommen werden soll, muss die Dosis langsam stufenweise reduziert werden (so genanntes Ausschleichen), gegebenenfalls Umstellung auf niedrig dosierte Formen.

Dieses Vorgehen ist deshalb wichtig, weil das plötzliche Absetzen von Clonidinhydrochlorid, insbesondere nach langfristiger Behandlung und hohen Dosierungen, zu akuten Absetzerscheinungen u. a. in Form starker, eventuell auch lebensbedrohender, Blutdrucksteigerung und Herzjagen (s. 4.8 „Nebenwirkungen“) führen kann (siehe Kapitel 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

Falls bei kombinierter Behandlung mit einem β -Rezeptorenblocker eine Unterbrechung der blutdrucksenkenden Behandlung notwendig ist, muss zur Vermeidung lebensbedrohlicher unerwünschter Wirkungen (sympathische Überaktivität) in jedem Falle zuerst der β -Rezeptorenblocker langsam (ausschleichend) und danach – ebenfalls ausschleichend über mehrere Tage – Clonidinhydrochlorid abgesetzt werden.

Bei einem Bluthochdruck, der durch ein Phäochromozytom verursacht ist, kann kein therapeutischer Effekt von Catapresan erwartet werden.

4.3 Gegenanzeigen

Catapresan darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile
- seltenen erblichen Erkrankungen, bei denen eine Unverträglichkeit gegen einen Hilfsstoff des Produktes bestehen kann (siehe 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“)
- bestimmten Erregungsbildungs- und Erregungsleitungsstörungen des Herzens, z. B. Sinusknotensyndrom oder AV-Block II. und III. Grades

- einer Herzschlagfolge unter 50 Schlägen pro Minute (Bradykardie)
- Stillzeit
- Depressionen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich bei:

- koronarer Herzkrankheit, insbesondere im ersten Monat nach einem Herzinfarkt
- schwerer Herzinsuffizienz (NYHA IV)
- fortgeschrittener chronischer arterieller Verschlusskrankheit sowie bei Raynaud-Syndrom und bei der Thrombendangiitis obliterans
- zerebrovaskulärer Insuffizienz
- fortgeschrittener Niereninsuffizienz
- Obstipation
- Polyneuropathie.

Ein Absinken der Herzfrequenz auf unter 56 Schläge pro Minute sollte während der Therapie mit Clonidinhydrochlorid vermieden werden.

Träger von Kontaktlinsen sollten die selten zu beobachtende Verminderung des Tränenflusses beachten.

Die Behandlung des Bluthochdrucks mit Catapresan in Injektionsform bedarf besonderer ärztlicher Aufsicht. Bei unsachgemäß rascher intravenöser Injektion (Bolus) sind in Einzelfällen initial für einige Minuten systolische Blutdruckerhöhungen bis maximal 20 mm Hg beobachtet worden (Hinweise in 4.2, "Dosierung, Art und Dauer der Anwendung", beachten).

Nach dem plötzlichen Absetzen von Clonidinhydrochlorid, insbesondere nach langfristiger Behandlung und hohen Dosierungen, sind akute Absetzerscheinungen in Form von starker, evtl. auch lebensbedrohender Blutdrucksteigerung und Herzjagen sowie Herzrhythmusstörungen, Unruhe, Nervosität, Zittern, Kopfschmerzen und/oder Übelkeit beschrieben worden (akutes Absetzsyndrom). Ein übermäßiger Blutdruckanstieg in Folge des Absetzens der Catapresan-Therapie kann durch die intravenöse Gabe von Phentolamin oder Tolazolin behandelt werden (siehe Kapitel 4.5 „Wechselwirkungen“).

Catapresan 150 enthalten 216,3 mg Lactose pro maximaler Tagesdosis von 0,9 mg Clonidinhydrochlorid.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Catapresan 75, Catapresan 150 und Catapresan 300 nicht einnehmen.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung und Sicherheit von Clonidinhydrochlorid bei Kindern und Jugendlichen ist nicht ausreichend durch randomisierte, kontrollierte Studien belegt und kann daher für die Behandlung dieser Patienten nicht empfohlen werden.

Insbesondere bei der nicht zugelassenen Anwendung von Clonidinhydrochlorid mit Methylphenidat bei Kindern mit ADHS wurden schwerwiegende unerwünschte Reaktionen, einschließlich Todesfällen, beobachtet. Daher wird von Clonidinhydrochlorid in dieser Kombination abgeraten.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Anwendung von Catapresan und nachfolgend genannten Wirkstoffen wurden folgende Wechselwirkungen beobachtet:

- andere blutdrucksenkende Arzneimittel, z. B. Diuretika, Vasodilatoren, ACE-Hemmer, β -Rezeptorenblocker: gegenseitige Verstärkung der blutdrucksenkenden Wirkung
- blutdrucksteigernde oder Natrium und Wasser retinierende Substanzen, wie nichtsteroidale Antirheumatika: Verminderung der blutdrucksenkenden Wirkung von Clonidinhydrochlorid
- α_2 -Rezeptorenblocker wie Tolazolin oder Phentolamin: Abschwächung bis Aufhebung der blutdrucksenkenden Wirkung von Clonidinhydrochlorid
- trizyklische Antidepressiva, Neuroleptika: Abschwächung bis Aufhebung der blutdrucksenkenden Wirkung von Clonidinhydrochlorid, Auftreten oder Verstärkung orthostatischer Regulationsstörungen
- Hypnotika, Sedativa, Alkohol: Verstärkung oder unvorhersehbare Veränderungen der Wirkungen der Hypnotika oder Sedativa bzw. des Alkohols
- herzwirksame Glykoside, β -Rezeptorenblocker: Verlangsamung der Herzschlagfolge (Bradykardie), Herzrhythmusstörungen der langsamen Form (AV-Blockierungen). Bei gleichzeitiger Gabe eines β -Rezeptorenblockers kann nicht ausgeschlossen werden, dass eine periphere Gefäßkrankung ausgelöst oder verstärkt wird.
- Haloperidol: Auf Grund von Beobachtungen bei Patienten im Alkoholdelir ist die Vermutung geäußert worden, dass hohe i. v.-Dosen von Clonidinhydrochlorid die arrhythmogene Wirkung (QT-Verlängerung, Kammerflimmern) hoher intravenöser Haloperidol-Dosen verstärken können. Ein kausaler Zusammenhang und die Relevanz für die antihypertensive Therapie sind nicht gesichert.

Kinder und Jugendliche

Insbesondere bei der nicht zugelassenen Anwendung von Clonidinhydrochlorid mit Methylphenidat bei Kindern mit ADHS wurden schwerwiegende unerwünschte Reaktionen, einschließlich Todesfällen, beobachtet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen nur unzureichende Daten über die Anwendung von Clonidinhydrochlorid in der Schwangerschaft vor. Catapresan darf in der Schwangerschaft nur bei strenger Indikationsstellung unter sorgfältiger Überwachung von Mutter und Kind angewendet werden (siehe auch 5.3 "Präklinische Daten zur Sicherheit").

Clonidinhydrochlorid durchquert die Plazenta. Beim Feten kann eine Herzfrequenzsenkung auftreten. In Einzelfällen wurde ein vorübergehender Blutdruckanstieg beim Neugeborenen post partum beobachtet.

Catapresan, Injektionslösung*:

Die intravenöse Injektion von Catapresan darf in der Schwangerschaft nicht erfolgen.

Es liegen keine hinreichenden Erfahrungen zu den Langzeitauswirkungen einer pränatalen Exposition vor. Präklinische Untersuchungen ergaben keine Hinweise auf indirekten oder direkten schädigenden Einfluss hinsichtlich der Reproduktionstoxizität (siehe Kapitel 5.3 d. „Reproduktionstoxizität“).

Stillzeit

Während der Stillzeit darf Catapresan nicht angewendet werden, da Clonidinhydrochlorid in die Muttermilch übergeht und nur unzureichende Daten über die Anwendung in der Stillperiode vorliegen.

Fertilität

Es wurden keine Untersuchungen zu Clonidinhydrochlorid hinsichtlich der Wirkung auf die menschliche Fertilität durchgeführt. Präklinische Untersuchungen ergaben keine Hinweise auf indirekten oder direkten schädigenden Einfluss hinsichtlich der Fertilität (siehe 5.3 d. „Reproduktionstoxizität“).

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

Es wurden keine Studien hinsichtlich der Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt. Jedoch sollten Patienten darauf hingewiesen werden, dass unerwünschte Wirkungen wie z. B. Schwindel, Sedierung und Akkomodationsstörungen während der Behandlung mit Catapresan auftreten können. Deswegen sollte beim Führen von Fahrzeugen, Bedienen von Maschinen oder Arbeiten ohne sicheren Halt zur Vorsicht geraten werden. Falls derartige Nebenwirkungen

auftreten, sollten die Patienten potentiell gefährliche Tätigkeiten wie das Führen von Fahrzeugen, Bedienen von Maschinen oder Arbeiten ohne sicheren Halt vermeiden.

4.8 Nebenwirkungen

Die meisten Nebenwirkungen sind mild und lassen im Verlauf der Therapie nach.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig	(≥ 1/10)
Häufig	(≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich	(≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten	(≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Sehr selten	(< 1/10.000)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Depression, Schlafstörungen
Gelegentlich: Albträume, wahnhaftes Wahrnehmung, Halluzination

Häufigkeit nicht bekannt: Verwirrheitszustand

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Schwindel, Sedierung
Häufig: Kopfschmerzen
Gelegentlich: Parästhesien

Augenerkrankungen

Selten: Verminderung des Tränenflusses

Häufigkeit nicht bekannt: Akkomodationsstörungen

Herzkrankungen

Gelegentlich: Sinusbradykardie
Selten: AV-Blockierungen
Häufigkeit nicht bekannt: Bradyarrhythmie, Verstärkung einer bestehenden Herzinsuffizienz

Gefäßerkrankungen

Sehr häufig: Orthostatische Hypotonie
Gelegentlich: Raynaud-Syndrom
Häufigkeit nicht bekannt: Blutdruckanstieg bei Therapiebeginn

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Selten: Trockenheit der Nasenschleimhaut

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Mundtrockenheit
Häufig: Obstipation, Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen in den

Speicheldrüsen

Selten: Pseudoobstruktion des Kolons

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Hautausschlag, Juckreiz, Urtikaria

Selten: Alopezie

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufigkeit nicht bekannt: Miktionsstörungen, Abnahme der Harnproduktion (durch Minderperfusion der Niere)

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Häufig: erektile Dysfunktion

Selten: Gynäkomastie

Häufigkeit

nicht bekannt: Abnahme der Libido

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Müdigkeit
Gelegentlich: Unwohlsein

Untersuchungen

Selten: Anstieg des Blutzuckers

Häufigkeit

nicht bekannt: Veränderung der Leberfunktionstests, positiver Coombs-Test, Gewichtsabnahme

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: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

a) Symptome

Kopfschmerzen, Unruhe, Nervosität, Zittern, Übelkeit und Erbrechen, Hautblässe, Miosis, Mundtrockenheit, orthostatische Beschwerden, Schwindel, Gleichgewichtsstörungen, Hypotonie, Bradykardie, Herzrhythmusstörungen (AV-Blockierungen), Sedation bis Somnolenz, abgeschwächte oder fehlende Reflexe, Hypothermie.

Selten und nach hohen Dosen auch Blutdruckanstieg. In schweren Fällen Atemdepression mit kurzen Apnoephasen, Koma.

b) Therapie

- Giftentfernung (z. B. Erbrechen auslösen,

Magenspülung)

- Flachlagerung
- Überwachung der vitalen Funktionen gegebenenfalls künstliche Beatmung, externer Schrittmacher, i. v. Gabe von Sympathomimetika und/oder Plasmaexpander
- bei Bradykardie: subkutan oder i. v. Gabe von Atropin unter EKG-Kontrolle
- bei Bradykardie und Blutdruckabfall: z. B. i. v. Gabe von Dopamin unter EKG-Kontrolle

Antidot:

Der Nutzen der α -Blocker (Tolazolin, Phentolamin) als spezifisches Antidot ist umstritten, ein Schaden ist jedoch nicht zu erwarten.

Die Anregung der Diurese ist wegen der Gefahr einer Verstärkung des Blutdruckabfalls nicht zu empfehlen.

Hämodialyse ist möglich, in ihrer Effektivität jedoch begrenzt, da Clonidinhydrochlorid nur in geringem Umfang dialysierbar ist.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: zentral wirksames Antihypertonikum

ATC-Code: C02AC01

Clonidinhydrochlorid ist ein Imidazolinderivat, das als zentral wirkendes α -Sympathomimetikum im Zentralnervensystem vorwiegend die postsynaptischen α_2 -adrenergen Rezeptoren stimuliert. Dadurch kommt es zu einer Verminderung der Sympathikusaktivität. Gleichzeitig tritt eine Verminderung der Plasma-Noradrenalin-Konzentration auf.

Die Stimulation von α -Rezeptoren in der Peripherie ist schwächer ausgeprägt, weshalb nur bei intravenöser Bolusinjektion gelegentlich ein passagerer Blutdruckanstieg auftritt (Vasokonstriktion).

Da die zentrale Wirkung aber sehr viel stärker ausgeprägt ist als die periphere, überdeckt sie bei chronischer Therapie die peripheren vasokonstriktischen Wirkungen von Clonidinhydrochlorid.

Clonidinhydrochlorid verstärkt herzfrequenzsenkende Vagusreflexe. Die Erregung inhibitorischer Neurone führt zu einer Hemmung des Vasomotorenzentrums und damit zu einer konsekutiven Herabsetzung des Sympathikotonus in der Peripherie. Voraussetzung dafür sind intakte efferente sympathische Bahnen.

Als Folge dieser Mechanismen werden der Blutdruck und der periphere Gefäßwiderstand gesenkt. Die Herzfrequenz und das Herzminutenvolumen werden gemindert.

Die blutdrucksenkende Wirkung tritt bei oraler Gabe von Clonidinhydrochlorid nach ca. 30 - 60 Minuten ein, bei parenteraler Gabe nach ca. 10 - 15 Minuten.

Der renale Gefäßwiderstand sinkt, die glomeruläre Filtrationsrate bleibt trotz erniedrigter Druckwerte unverändert.

Die zerebrale Durchblutung bleibt weitgehend unverändert.

Eine chronische oder subchronische Verabreichung von Clonidinhydrochlorid bewirkt eine Abschwächung der Gefäßreaktion auf extern zugeführte vasoaktive Substanzen.

In fünf klinischen Studien mit pädiatrischen Patienten wurde die Wirksamkeit von Clonidinhydrochlorid bei der Behandlung des Bluthochdrucks untersucht. Die Wirksamkeitsdaten bestätigen die blutdrucksenkende Wirkung von Clonidinhydrochlorid auf den systolischen und diastolischen Blutdruck. Auf Grund des beschränkten Datenumfanges und von methodischen Mängeln kann jedoch keine endgültige Aussage zur Anwendung von Clonidinhydrochlorid bei Kindern mit Bluthochdruck gemacht werden.

Die Wirksamkeit von Clonidinhydrochlorid wurde auch in einigen klinischen Studien mit pädiatrischen Patienten mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS), Tourette-Syndrom und Stottern untersucht. Die Wirksamkeit von Clonidinhydrochlorid bei diesen Erkrankungen/Störungen konnte nicht gezeigt werden.

Es gab auch zwei kleine pädiatrische Studien zu Behandlung der Migräne, die beide keine Wirksamkeit belegten.

Die häufigsten Nebenwirkungen in den pädiatrischen Studien waren Benommenheit, Mundtrockenheit, Kopfschmerzen, Schwindel und Schlafstörungen. Bei Kindern und Jugendlichen könnten diese Nebenwirkungen erhebliche Auswirkungen auf das alltägliche Verhalten haben.

Insgesamt wurde die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Clonidinhydrochlorid bei Kindern und Jugendlichen nicht nachgewiesen (siehe Abschnitt 4.2).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption und Verteilung

Die Pharmakokinetik von Clonidinhydrochlorid weist im Bereich von 75-300 μ g eine Dosisproportionalität auf. Clonidinhydrochlorid wird gut absorbiert und unterliegt einem geringen First-Pass-Effekt. Maximale Plasmakonzentrationen werden innerhalb von 1 - 3 Stunden nach oraler Gabe erreicht.

Clonidinhydrochlorid wird schnell und ausgiebig ins Gewebe verteilt und überwindet die Blut-Gehirn- ebenso wie die Plazentaschranke. Die Plasmaproteinbindung beträgt 30-40 %.

Clonidinhydrochlorid geht beim Menschen in die Muttermilch über. Jedoch gibt es nur unzureichende Informationen über die Auswirkungen auf das Neugeborene.

Metabolismus und Elimination

Die terminale Halbwertszeit von Clonidinhydrochlorid bewegt sich im Bereich von 5 - 25,5 Stunden. Bei Patienten mit schwer geschädigter Nierenfunktion kann sie bis zu 41 Stunden verlängert sein.

Ungefähr 70 % der verabreichten Dosis werden mit dem Harn hauptsächlich in Form der unveränderten Muttersubstanz (40 - 60 % der Dosis) ausgeschieden. Der Hauptmetabolit p-Hydroxy-Clonidin ist pharmakologisch inaktiv. Ungefähr 20 % der Gesamtmenge werden mit dem Stuhl ausgeschieden.

Die Pharmakokinetik von Clonidinhydrochlorid wird weder durch Nahrung noch durch die Rasse des Patienten beeinflusst.

Die blutdrucksenkende Wirkung wird bei Plasmakonzentrationen zwischen ungefähr 0,2 und 2,0 ng/ml bei Patienten mit normaler Nierenfunktion erreicht. Die hypotensive Wirkung ist abgeschwächt oder nimmt ab bei Plasmakonzentrationen über 2,0 ng/ml.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

a) Akute Toxizität

Studien zur Toxizität mit einer Einzeldosis Clonidinhydrochlorid wurden an verschiedenen Tierarten nach oraler und parenteraler Applikation durchgeführt. Die approximativen LD_{50} -Werte nach oraler Gabe lagen bei 70 mg/kg bei Mäusen, 190 mg/kg bei Ratten, > 15 mg/kg bei Hunden und 150 mg/kg bei Affen. Nach subkutaner Injektion lagen die LD_{50} -Werte bei > 3 mg/kg bei Hunden und bei 153 mg/kg bei Ratten. Nach intravenöser Gabe lag die tödliche Dosis zwischen 6 mg/kg bei Hunden und < 21 mg/kg bei Ratten.

Artübergreifende Anzeichen einer Toxizität nach Gabe von Clonidinhydrochlorid waren Exophthalmus, Ataxie und Tremor unabhängig von der Applikationsform. Bei letaler Dosis kam es zu tonisch-klonischen Krämpfen. Zusätzlich wurden Erregung und Aggressivität im Wechsel mit Sedierung (Mäuse, Ratten, Hunde), Speichelbildung und Tachypnoe (Hunde) sowie Hypothermie und Apathie (Affen) beobachtet.

b) Chronische Toxizität/Subchronische Toxizität

Toxizitätsstudien mit wiederholter oraler Dosis bis zu 18 Monaten haben ergeben, dass Clonidinhydrochlorid bei einer Dosis von 0,1 mg/kg bei Ratten, 0,03 mg/kg bei Hunden und 1,5 mg/kg bei Affen gut verträglich ist. In einer 13-wöchigen Studie an Ratten lag der Wert, bis zu dem keine unerwünschten Ereignisse auftraten (no adverse effect level = NOAEL), bei 0,05 mg/kg nach subkutaner Gabe. Nach intravenöser Gabe tolerierten Kaninchen und Hunde eine Gabe

von 0,01 mg/kg/Tag über 5 bzw. 4 Wochen. Höhere Dosierungen verursachten Hyperaktivität, Aggression, geringere Nahrungsaufnahme und Gewichtszunahme (Ratten), Sedierung (Kaninchen) oder einen Anstieg des Herz- bzw. Lebergewichts in Kombination mit einem Anstieg des Serum-GPT, alkalischer Phosphatase und des Alpha-Globulin-Spiegels sowie herdförmigen Lebernekrosen (Hund).

c) Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial

Es gab kein mutagenes Potenzial im Ames-Test und im Mikronukleus-Test bei Mäusen. Clonidinhydrochlorid zeigte kein onkogenes Potenzial bei Karzinogenitäts-Tests an Ratten.

d) Reproduktionstoxizität

Es gab keinerlei Anzeichen eines teratogenen Potenzials nach oraler Gabe von 2,0 mg/kg bei Mäusen und Ratten und von 0,09 mg/kg bei Kaninchen bzw. bei subkutaner (0,015 mg/kg, Ratten) und intravenöser Behandlung (0,15 mg/kg, Kaninchen). Bei Ratten wurde eine erhöhte Resorptionsrate bei oraler Gabe von > 0,015 mg/kg/Tag beobachtet, dies ist allerdings abhängig von der Dauer der Applikation. Die Fruchtbarkeit bei Ratten war bis zu einer Menge von 0,15 mg/kg nicht beeinträchtigt. Dosierungen von bis zu 0,075 mg/kg hatten keine Auswirkungen auf die peri- und postnatale Entwicklung der Nachkommenschaft.

e) Sensibilisierung/Lokale Verträglichkeit

Nach i. v. und i. a. Gabe von Clonidinhydrochlorid wurde bei Meerschweinchen und Kaninchen kein Potential einer lokalen Reizung oder Sensibilisierung beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Catapresan 150, Tabletten

Getrocknete Maisstärke, lösliche Stärke, wasserfreies Calciumhydrogenphosphat, Lactose-Monohydrat, hoch disperses Siliciumdioxid, Povidon, Stearinsäure.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre:

Catapresan 150, Tabletten

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Catapresan 150 Tabletten:

PVC, PVDC/Aluminiumblister

Catapresan 150:

Faltschachteln mit 20 Tabletten, 50 Tabletten und 100 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

kohlpharma GmbH

Im Holzhau 8

66663 Merzig

8. ZULASSUNGSNUMMER

Catapresan 150, Tabletten Zul.-Nr. 59440.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 16.04.2012

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2013

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

* zzt. nicht im Sortiment der kohlpharma