

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Paracefan® i. v. 0,15 mg  
0,15 mg/ml Injektionslösung

Paracefan® i. v. 0,75 mg  
0,15 mg/ml Injektionslösung

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Paracefan i. v. 0,15 mg  
1 Ampulle mit 1 ml Injektionslösung enthält 0,15 mg Clonidinhydrochlorid (entspricht 0,13 mg Clonidin)

Paracefan i. v. 0,75 mg  
1 Ampulle mit 5 ml Injektionslösung enthält 0,75 mg Clonidinhydrochlorid (entspricht 0,65 mg Clonidin)

Weiterer Bestandteil: Natriumchlorid (siehe Abschnitt 4.4)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1

## 3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

In der Intensivmedizin zur Behandlung der Symptome sympathoadrener Hyperaktivität (Tremor, Tachykardie, Hypertonie, Schwitzen, Unruhe, Tachypnoe) im Rahmen des akuten Alkoholentzugssyndroms.

#### Hinweis:

Eine Therapie mit Paracefan i. v. darf nur unter kontinuierlicher EKG-Monitorüberwachung und regelmäßiger sorgfältiger Überwachung der gastrointestinalen Motilität durchgeführt werden.

### 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

Paracefan i. v. ist immer individuell in Abhängigkeit von der Dämpfung der Entzugsbeschwerden, Blutdruck- und Pulsfrequenzverhalten zu dosieren.

Im Allgemeinen gelten folgende Dosierungsempfehlungen:

Beginn mit einer Injektion von 1–4 ml (0,15–0,6 mg Clonidinhydrochlorid) i. v., in Einzelfällen bis zu 6 ml (0,9 mg Clonidinhydrochlorid), innerhalb von 10–15 Minuten.

Zur Weiterbehandlung sind im Mittel 12 ml (1,8 mg Clonidinhydrochlorid) i. v./Tag erforderlich, wobei die Erhaltungsdosis individuell und kontinuierlich der Symptomatik anzupassen ist und im Bereich von 0,3 mg bis über 4 mg Clonidinhydrochlorid/Tag schwanken kann. In Extremfällen können Dosen um 10 mg Clonidinhydrochlorid/Tag notwendig werden.

#### Art der Anwendung

Die parenterale Behandlung des akuten Alkoholentzugssyndroms mit Paracefan i. v. bedarf **kontinuierlicher intensivmedizinischer Überwachung**.

Die intravenöse Anwendung ist nur am liegenden Patienten durchzuführen.

Für die initiale Injektion kann die Injektionslösung unverdünnt intravenös injiziert werden. Zur besseren Steuerung der Menge über den Zeitraum von 10–15 Minuten empfiehlt es sich, die Injektionslösung mit einer Trägerlösung (siehe unten) zu verdünnen.

Für die kontinuierliche Weiterbehandlung sollte die Injektionslösung verdünnt und mittels eines Perfusors intravenös infundiert werden: z. B. kann der Inhalt von 1 Ampulle mit 5 ml Injektionslösung Paracefan i. v. 0,75 mg (entsprechend 5 Ampullen mit je 1 ml Injektionslösung Paracefan i. v. 0,15 mg) mit einer Trägerlösung (siehe unten) auf 50 ml Gesamtlösung aufgezogen und mit einer Perfusionsgeschwindigkeit von 2–8 ml/h intravenös infundiert werden. Dies entspricht einer Dosierung von 0,03–0,12 mg Clonidinhydrochlorid/h bzw. 0,72–2,88 mg/Tag.

#### Trägerlösung:

Als Trägerlösung für Paracefan i. v. haben sich Glukoselösung 5% oder physiologische Natriumchloridlösung als geeignet erwiesen.

#### Hinweis:

Bei nicht ausreichender Sedierung sowie bei erhöhter Krampfbereitschaft eignen sich Benzodiazepine als Zusatzmedikation.

#### Dauer der Anwendung

Die Dauer der Behandlung sollte sich nach der Schwere der Symptome richten. Die Therapie sollte nicht zu früh und nicht abrupt beendet werden.

Paracefan i. v. sollte nach Beseitigung der Entzugsbeschwerden ausschleichend innerhalb von 3 Tagen abgesetzt werden.

Es wird empfohlen, die Patienten nach Beendigung der Therapie noch über ca. 6 Stunden unter Beobachtung zu halten.

### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Bestimmte Erregungsbildungs- und Erregungsleitungsstörungen des Herzens, z. B. Sinusknotensyndrom oder AV Block II. und III. Grades
- Herzfrequenz unter 50 Schlägen pro Minute (Bradykardie)
- Major Depression (depressive Störung)
- Ausgeprägte Hypotonie; eine hypovolämiebedingte Hypotonie ist vor Therapiebeginn auszugleichen
- Schwangerschaft und Stillzeit

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die parenterale Behandlung des akuten Alkoholentzugssyndroms mit Paracefan i. v. bedarf **kontinuierlicher intensivmedizinischer Überwachung**.

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich bei:

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

Bei vorbestehenden Erkrankungen des Erregungsbildungs- und Erregungsleitungssystems des Herzens kann in seltenen Fällen nach der Anwendung von Clonidinhydrochlorid die Herzschlagfolge weiter verlangsamt bzw. eine bestehende AV Überleitungsstörung (AV Block II. und III. Grades) verstärkt werden (siehe auch Abschnitt 4.3). Diese Störungen sind nach Verminderung der Dosis wieder reversibel.

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

Bei Patienten mit frischem Myokardinfarkt, schwerer koronarer Herzkrankheit und arteriosklerotisch bedingten Durchblutungsstörungen des Gehirns sollte Paracefan i. v. vorsichtig dosiert werden, um einen stärkeren Blutdruckabfall zu vermeiden.

Nach plötzlichem Absetzen von Paracefan i. v., besonders nach hoher Dosierung, sind akute Absetzerscheinungen in Form von starker, eventuell auch lebensbedrohender Blutdrucksteigerung und Herzjagen sowie Herzrhythmusstörungen, Unruhe, Nervosität, Zittern, Kopfschmerzen und/oder Übelkeit beschrieben worden (akutes Absetzsyndrom). Diese Beschwerden sind durch eine ausschleichende Dosierung über mehrere Tage zu verhindern (Hinweise in Abschnitt 4.2 beachten).

Ein übermäßiger Blutdruckanstieg in Folge des Absetzens der Paracefan-Therapie kann durch die intravenöse Gabe von Phentolamin oder Tolazolin behandelt werden (siehe Abschnitt 4.5).

1 ml Injektionslösung enthält 0,145 mmol (3,34 mg) Natrium. Dies ist bei Patienten unter Natrium-kontrollierter (natriumarmer/kochsalzarter) Diät zu berücksichtigen.

#### 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.

### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei der kombinierten Anwendung mit einem Neuroleptikum vom Phenothiazin- oder Butyrophenon Typ kann die kardiotoxische Wirkung des Neuroleptikums (z. B. Verlängerung der QT Zeit, Kammerflimmern) durch die antisymphatikotone Wirkung von Clonidinhydrochlorid (Bradykardie, AV Blockierungen) verstärkt werden und zu bedrohli-

chen ventrikulären Arrhythmien vor allem bei vorgeschädigtem Myokard führen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Antihypertonika, Vasodilanzien oder Diuretika kann eine Verstärkung der blutdrucksenkenden Wirkung auftreten.

Bei gleichzeitiger Anwendung von  $\beta$ -Blockern kann es vermehrt zu Bradykardien und Herzrhythmusstörungen (AV Blockierungen) kommen. Auch kann nicht ausgeschlossen werden, dass eine periphere Gefäßerkrankung ausgelöst oder verstärkt wird.

Falls eine gleichzeitige Behandlung mit einem  $\beta$ -Rezeptorenblocker erfolgt und eine Unterbrechung der Therapie notwendig ist, soll zur Vermeidung einer sympathischen Überaktivität in jedem Fall zuerst der  $\beta$ -Rezeptorenblocker langsam ausschleichend und danach – bei höherer Dosierung ebenfalls ausschleichend über mehrere Tage – Paracefan i. v. abgesetzt werden.

Bei Anwendung von Herzglykosiden in Kombination mit Clonidinhydrochlorid können vermehrt Bradykardien und AV Dissoziationen auftreten.

Die gleichzeitige Anwendung von trizyklischen Antidepressiva, blutdrucksteigernden oder Natrium und Wasser retinierenden Substanzen, wie z. B. nichtsteroidalen Antirheumatika, und Clonidinhydrochlorid kann zu einer Abschwächung der blutdrucksenkenden Wirkung von Clonidinhydrochlorid führen. Zur Wirkung einer Kombination von Paracefan i. v. und trizyklischen Antidepressiva bei der Behandlung des akuten Alkoholentzugssyndroms liegen keine Erfahrungen vor.

Zentral dämpfende Pharmaka (Hypnotika, Sedativa), Paracefan i. v. und Alkohol werden in ihrer Wirkung wechselseitig verstärkt oder unvorhersehbar verändert.

Über die gleichzeitige Anwendung von Paracefan i. v. mit  $\alpha_2$ -Rezeptorenblockern wie Tolazolin liegen keine Erfahrungen vor. Die blutdrucksenkende Wirkung von Clonidinhydrochlorid wird durch Tolazolin oder Phentolamin abgeschwächt oder aufgehoben.

Die gleichzeitige Anwendung pharmakologisch ähnlich wirkender Stoffe wie  $\alpha$ -Methyldopa, Guanfacin, Guanabenz oder Reserpin ist nicht sinnvoll.

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Paracefan i. v. darf in der Schwangerschaft und Stillzeit nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Erfahrungen in der Schwangerschaft und Stillzeit mit Clonidinhydrochlorid-Dosen, wie sie zur Behandlung eines akuten Alkoholentzugssyndroms notwendig sind, liegen nicht vor.

#### Schwangerschaft

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

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 Abschnitt 5.3).

#### Stillzeit

Während der Stillzeit darf Paracefan i. v. 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 Abschnitt 5.3).

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

Nicht zutreffend.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

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

Häufigkeit und Schweregrad der möglichen Nebenwirkungen sind abhängig von Dosierung, Applikationsart und Dauer der Anwendung.

#### Psychiatrische Erkrankungen

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

Nicht bekannt: *Verwirrheitszustände*

#### Erkrankungen des Nervensystems

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

#### Augenerkrankungen

Selten: Verminderung des Tränenflusses

Nicht bekannt: Akkomodationsstörungen

#### Herzkrankungen

Gelegentlich: Sinusbradykardie (siehe unten)

Selten: AV-Blockierungen

Nicht bekannt: Bradyarrhythmie, Verstärkung einer bestehenden Herzinsuffizienz

#### Gefäßerkrankungen

Sehr häufig: Orthostatische Hypotonie

Gelegentlich: Raynaud-Syndrom

Nicht bekannt: Blutdruckanstieg bei Therapiebeginn (siehe unten)

#### Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Selten: Trockenheit der Nasenschleimhaut

#### Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

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

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

#### Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Häufig: erektile Dysfunktion

Selten: Gynäkomastie

Nicht bekannt: Abnahme der Libido

#### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Müdigkeit

Gelegentlich: Unwohlsein

#### Untersuchungen

Selten: Anstieg des Blutzuckers

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

Bei intravenöser Injektion sind initial für einige Minuten systolische Blutdruckerhöhungen beobachtet worden (Hinweise in Abschnitt 4.2 „Art und Dauer der Anwendung“ beachten).

Eine Bradykardie kann durch Dosisreduktion oder mit Anticholinergika behandelt werden.

Bei Patienten mit Alkoholentzugssyndrom kann spontan Darmträgheit bis hin zum paralytischen Ileus auftreten, die durch die Behandlung mit Paracefan i. v. noch verstärkt werden kann. Dies kann eine Dosisreduktion bis hin zum Absetzen des Arzneimittels sowie eine symptomatische Therapie erforderlich machen.

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

##### Symptome einer Intoxikation

Kopfschmerzen, Unruhe, Nervosität, Zittern, Übelkeit und Erbrechen, Hautblässe, Miosis, Mundtrockenheit, orthostatische Beschwerden

den, 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.

#### Therapie von Intoxikationen

- Überwachung der Vitalfunktionen,
- gegebenenfalls künstliche Beatmung, externer Schrittmacher, i. v. Anwendung von Sympathomimetika und/oder Plasmaexpander
- bei Bradykardie: s. c. oder i. v. Anwendung von Atropin
- bei Bradykardie mit Blutdruckabfall: z. B. i. v. Anwendung von Dopamin.

#### Antidot:

Der Nutzen der  $\alpha$ -Blocker (z. B. Tolazolin, Phentolamin) als spezifisches Antidot ist umstritten, ein Schaden ist jedoch nicht zu erwarten.

Die Anregung der Diurese sowie die Anwendung von Naloxon zur Behebung der Atemdepression sind von umstrittenem Wert.

Hämodialyse ist möglich, in ihrer Effektivität jedoch begrenzt, da Clonidinhydrochlorid nur in geringem Umfang dialysierbar ist. Über die Möglichkeit der Hämo-perfusion liegen für Clonidinhydrochlorid keine Daten vor.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Zentral wirksames  $\alpha$ -Sympathomimetikum  
ATC-Code: C02 AC01

Der in Paracefan i. v. enthaltene Wirkstoff Clonidinhydrochlorid ist ein Imidazolin-Derivat, welches im ZNS vorwiegend die postsynaptischen  $\alpha_2$ -adrenergen Rezeptoren stimuliert. Dadurch kommt es zu einer Verminderung der Sympathikusaktivität. Gleichzeitig tritt eine Verminderung der Plasma-Noradrenalin-konzentration auf.

Bei Alkoholentzug entsteht durch plötzliche Enthemmung eine Überaktivität noradrenerger Neurone, besonders des Locus coeruleus, die für die Entzugssymptomatik verantwortlich gemacht wird.

Clonidinhydrochlorid dämpft diese Überaktivität, indem es über zerebrale  $\alpha_2$ -adrenerge Rezeptoren und Rückkopplungsmechanismen die neuronale Noradrenalin-freisetzung vermindert.

Die Stimulation von  $\alpha$ -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 die peripheren exzitatorischen 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. Vorausset-

zung dafür sind intakte efferente sympathische Bahnen.

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

Die blutdrucksenkende Wirkung tritt bei parenteraler Anwendung nach ca. 10–15 Minuten ein.

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

Die zerebrale Durchblutung bleibt weitgehend unverändert.

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 zur 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  $\mu$ g eine Dosisproportionalität auf. Nach Verabreichung von 1,8–13,8 mg Clonidinhydrochlorid i. v./Tag werden mittlere Plasma-Clonidinspiegel zwischen 6,2 und 122,5 ng/ml gemessen.

Clonidinhydrochlorid wird schnell und ausgiebig ins Gewebe verteilt und überwindet aufgrund hoher Lipophilie die Blut-Gehirnebene so wie die Plazentaschranke. Das Verteilungsvolumen liegt im Steady state bei 2–3 l/kg Körpergewicht. Die Plasmaproteinbindung beträgt 30–40%, sie hat praktisch keinen Einfluss auf das pharmakokinetische Verhalten.

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

#### Biotransformation 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.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

#### Akute Toxizität

Studien mit einmaliger Applikation wurden an fünf Spezies bei intravenöser, subkutaner und oraler Verabreichung durchgeführt.

Nach intravenöser Gabe lag die tödliche Dosis zwischen 6 mg/kg bei Hunden und < 21 mg/kg bei Ratten. Nach subkutaner Injektion lag die LD<sub>50</sub> bei > 3 mg Clonidinhydrochlorid/kg bei Hunden, 153 mg Clonidinhydrochlorid/kg bei Ratten. Die entsprechende akute orale Toxizität von Clonidinhydrochlorid lag bei Nagern zwischen 71 und 300 mg Clonidinhydrochlorid/kg, beim Hund bei 30–100 mg Clonidinhydrochlorid/kg. Beim Rhesusaffen betrug die minimale letale Dosis 150 mg Clonidinhydrochlorid/kg.

Toxische Veränderungen bei allen Spezies und Verabreichungsarten waren Exophthalmie, Ataxie und Tremor. Prämortale traten Krämpfe auf. Darüber hinaus wurden gesteigerte Schreckreaktionen und Aggressivität einhergehend mit Sedation (Maus, Ratte, Hund), Salivation und Tachypnoe (Hund) sowie Hypothermie und Apathie (Affe) beobachtet.

#### Chronische und subchronische Toxizität

Nach intravenöser Injektion vertrugen Kaninchen über 5 Wochen und Hunde über 4 Wochen 0,01 mg Clonidinhydrochlorid/kg. In einem subkutanen 3-Monats-Versuch an der Ratte lag der No Effect-Level bei 0,05 mg Clonidinhydrochlorid/kg. Untersuchungen zur chronischen Toxizität bis zu 78 Wochen nach oraler Verabreichung an Ratten und Affen bis 0,1 bzw. 1,5 mg Clonidinhydrochlorid/kg/Tag haben keine Hinweise auf toxische Effekte ergeben. Höhere Dosen führten zu Hyperaktivität, Aggressivität, reduziertem Futterverbrauch und Körpergewichtsverlust (Ratte), Sedation (Kaninchen).

Beim Hund kam es zur Erhöhung der SGOT- und SGPT-Aktivitäten (3,0 mg Clonidinhydrochlorid/kg/Tag oral) und der alkalischen Phosphatase, (0,5 mg Clonidinhydrochlorid/kg/Tag i. v., 0,03 mg Clonidinhydrochlorid/kg/Tag oral), in Einzelfällen wurden bei diesen Dosierungen Leberzellnekrosen oder -narben gefunden.

Bei der nachtaktiven Albino-Ratte wurden nach einer 6 monatigen Exposition gegenüber intensiver künstlicher Raumbeleuchtung (800–1500 Lux) eine Atrophie der Retina sowie aufgrund der pharmakologischen

Wirkung Mydriasis und Hemmung der Tränenrüsensekretion beobachtet; hierbei handelt es sich offenbar um ein rattenspezifisches Phänomen.

Die Effekte an der Leber beim Hund dürften als Ausdruck eines metabolischen Belastungsschadens anzusehen sein. Der Mensch metabolisiert Clonidinhydrochlorid in geringerem Umfang (siehe auch Abschnitt 5.2).

#### Mutagenes und Tumor erzeugendes Potenzial

Clonidinhydrochlorid zeigte in Mutagenitätsprüfungen in vitro (Ames-Test) und in vivo (Mikrokerntest) keine mutagene Wirkung.

Kanzerogenitätsuntersuchungen an Ratte und Maus ergaben keine Hinweise auf ein Tumor erzeugendes Potenzial.

#### Reproduktionstoxizität

Es zeigten sich keine Anzeichen für ein teratogenes Potenzial nach intravenöser Verabreichung (0,15 mg Clonidinhydrochlorid/kg) am Kaninchen und nach subkutaner Verabreichung (0,015 mg Clonidinhydrochlorid/kg) an der Ratte. 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. 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.

Embryo-fetotoxische Effekte (erhöhte Resorptionsrate, verminderte Fetengewichte) sind für Ratten bei einer oralen Dosis von 150 µg/kg/Tag (entsprechend maternalen Plasmaspiegeln von 3–7 ng/ml) und für Kaninchen bei einer oralen Dosis von 90 µg/kg/Tag beschrieben.

Bei einer Verabreichung von Clonidinhydrochlorid an neugeborenen Ratten zeigten sich später an diesen Tieren im Erwachsenenalter elektrophysiologische und unter bestimmten Bedingungen hirnatrophische Veränderungen, die auf Regelgrößenverstellung bzw. Schlafbeeinflussungen während der Behandlungsphase zurückgeführt werden.

Methodische Besonderheiten sowie Art und Ausmaß der Veränderungen lassen nicht den Schluss zu, dass die Befunde eine klinische Relevanz besitzen, andererseits dürfte eine Relativierung dieser Befunde jedoch nur auf Basis klinischer Daten möglich sein.

#### Sensibilisierung/Lokale Verträglichkeit

Es wurden beim Meerschweinchen keine sensibilisierenden Eigenschaften festgestellt. Von Kaninchen und Ratte wurden i. v. und i. a. Verabreichungen gut vertragen.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid, Salzsäure zur pH Einstellung, Wasser für Injektionszwecke

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

Paracefan i. v. 0,15 mg: 5 Jahre  
Paracefan i. v. 0,75 mg: 3 Jahre

Reste in angebrochenen Ampullen sind zu verwerfen.

#### *Hinweis zur Haltbarkeit nach Verdünnung mit einer Trägerlösung (Glukoselösung 5 % oder physiologische Kochsalzlösung):*

Unmittelbar nach Verdünnung mit der Trägerlösung anwenden, nicht aufbewahren.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Klare, farblose Lösung in Brechampullen aus farblosem Glas mit 1 ml bzw. 5 ml Nennvolumen

#### Paracefan i. v. 0,15 mg

Originalpackung mit 5 Ampullen zu je 1 ml Injektionslösung  
Klinikpackung (gebündelt) mit 50 (5 × 10) Ampullen zu je 1 ml Injektionslösung

#### Paracefan i. v. 0,75 mg

Klinikpackung (gebündelt) mit 25 (5 × 5) Ampullen zu je 5 ml Injektionslösung

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Angaben zur Verdünnung mit einer geeigneten Trägerlösung (Glukoselösung 5 % oder physiologische Kochsalzlösung): siehe Abschnitt 4.2

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Boehringer Ingelheim Pharma  
GmbH & Co. KG  
Binger Str. 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Telefon: 0 18 05/77 90 90  
Telefax: 0 61 32/72 99 99  
info@boehringer-ingelheim.de

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Paracefan i. v. 0,15 mg: 5252.00.01  
Paracefan i. v. 0,75 mg: 33999.00.00

## 9. DATUM DER VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Paracefan i. v. 0,15 mg  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
08. Juni 2004

Paracefan i. v. 0,75 mg  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
17. Juli 2002

## 10. STAND DER INFORMATION

Juli 2013

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt