

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

CATAPRESAN, oplossing voor injectie 0,150 mg/ml.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ampul van 1 ml bevat 0,150 mg clonidinehydrochloride.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

Heldere, kleurloze oplossing voor injectie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Catapresan ampullen zijn bestemd voor de voor de behandeling van zeer ernstige vormen van verhoogde bloeddruk, waar orale therapie onmogelijk is of ontoereikend wordt geacht.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling dient onder medisch toezicht te gebeuren. De dosering van Catapresan dient individueel te worden ingesteld naargelang het antihypertensieve effect bij de patiënt.

Twee- tot driemaal daags, zonodig viermaal daags, de inhoud van 1 ampul à 0,150 mg clonidine toedienen.

De subcutane of intramusculaire injectie of de zeer langzame intraveneuze infusie (de inhoud van 1 ampul à 0,150 mg clonidine verdunnen met minstens 10 ml fysiologische zoutoplossing en dit mengsel in tien minuten intraveneus toedienen) mag uitsluitend worden toegepast bij liggende patiënten.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ampul, d.w.z. in wezen “natriumvrij”.

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van clonidine bij kinderen en adolescenten onder de 18 jaar. Het gebruik van clonidine bij pediatrie patiënten jonger dan 18 jaar wordt daarom niet aangeraden.

Renale insufficiëntie

Aangezien clonidine en zijn metabolieten grotendeels door de nieren wordt uitgescheiden, kan bij patiënten met nierinsufficiëntie een sterke verlenging van de halfwaardetijd optreden. In verband hiermee dient met de laagste dosering begonnen te worden. Dosering en doseringsfrequentie moeten vervolgens voorzichtig aangepast worden onder nauwkeurige controle van de bloeddruk. Het antihypertensieve effect kan sterk variëren. Bij ernstige nierinsufficiëntie kan soms worden volstaan met een éénmaal daagse dosering.

Aangezien slechts een klein percentage clonidine tijdens hemodialyse wordt verwijderd, hoeft aan deze patiënten geen aanvullende dosis te worden gegeven.

4.3 Contra-indicaties

Clonidine mag niet worden gebruikt bij patiënten die overgevoelig zijn voor clonidine of voor één van de overige bestanddelen van het product en bij patiënten met ernstige bradyaritmieën als gevolg van sick sinus syndroom of een tweede of derde graads AV-blok.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Aangezien clonidine een vertragend effect heeft op de sinusknoopfunctie en atrioventriculaire geleiding, dient voorzichtigheid te worden betracht bij patiënten met sinusknoop dysfunctie, zoals sick sinus syndroom, sinusbradycardie en eerstegraads AV-blok. Bij ernstige stoornissen dient clonidine niet gebruikt te worden (zie 4.3 Contra-indicaties).

Gelet op de bijwerkingen moet clonidine met voorzichtigheid worden gegeven aan patiënten met cerebrovasculaire of perifere vaatstoornissen en patiënten met een voorgeschiedenis van depressie. Dit geldt ook voor patiënten met obstipatie aangezien een verergering hiervan kan optreden; pseudo-obstructie van de dikke darm kan optreden. Bij patiënten met autonome neuropathie, zoals bij diabetes mellitus, kan toediening van clonidine paradoxale toename van de bloeddruk geven.

Clonidine heeft geen therapeutisch effect op de hoge bloeddruk die wordt veroorzaakt door een feochromocytoom.

Clonidine en zijn metabolieten, worden door de nieren uitgescheiden. In patiënten met nierinsufficiëntie is aanpassing van de dosering vereist en wordt regelmatige controle van de nierfunctie aanbevolen (zie 4.2 “Dosering en wijze van toediening”).

De behandeling met clonidine moet, net zoals voor andere antihypertensiva, vooral nauwkeurig gecontroleerd worden bij patiënten met hartfalen of ernstig coronair vaatlijden.

De behandeling van patiënten met ernstige cerebrale vaatveranderingen dient met een lage dosering te beginnen en onder verscherpte controle plaats te vinden.

Patiënten dienen geïnstrueerd te worden nooit zonder overleg met de behandelend arts met de medicatie te stoppen. Het is aan te bevelen de clonidine-medicatie bij hoge dosering niet abrupt te staken, maar deze geleidelijk binnen 2 - 4 dagen te verminderen wegens de kans op een rebound-effect dat zich uit in rusteloosheid, palpitations, verhoogde bloeddruk, nervositeit, tremor, hoofdpijn en misselijkheid.

Als een gelijktijdige behandeling met een β -blokker onderbroken moet worden, dan moet de β -blokker eerst geleidelijk worden uitgesloten en dan pas clonidine.

Bij diabetici heeft clonidine in de therapeutische dosering geen invloed op de insulinebehoefte of op de glucosetolerantie.

Patiënten die contactlenzen dragen dienen gewaarschuwd te worden dat behandeling met Catapresan een afname in de tranenvloed kan veroorzaken.

Er is weinig ondersteunend bewijs uit gerandomiseerd gecontroleerde onderzoeken over het gebruik en de veiligheid van clonidine bij kinderen en tieners. Clonidine kan daarom niet worden aanbevolen voor gebruik in deze populatie.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De door clonidine geïnduceerde verlaging van de bloeddruk kan door gelijktijdig gebruik met andere bloeddrukverlagende middelen, zoals diuretica, vasodilatoren, β -blokkers, calcium antagonisten en ACE-remmers versterkt worden.

Stoffen die de bloeddruk verhogen of de retentie van Na^+ en water induceren, zoals niet-steroïde ontstekingsremmers, kunnen het therapeutische effect van clonidine verminderen.

α_2 -Blokkers en niet-selectieve α -blokkers (zoals fentolamine) kunnen de α_2 -receptor gemedieerde effecten van clonidine op een dosis-afhankelijke manier remmen.

Gelijktijdige toediening van stoffen met negatieve chronotrope of dromotrope effecten zoals β -blokkers of digitalis glycosiden kunnen bradyaritmieën of atrioventriculaire geleidingsstoornissen veroorzaken of versterken.

Het is niet uitgesloten dat gelijktijdige toediening van een β -blokker perifere arteriële vaatstoornissen induceert dan wel verergert.

Gelijktijdige toediening van clonidine en tricyclische antidepressiva of neuroleptica met α -receptor blokkerende eigenschappen kan het antihypertensieve effect van clonidine verminderen en orthostatische regulatiestoornissen veroorzaken of verergeren.

Bij de behandeling van patiënten met alcohol-onttrekkingssyndroom met hoge intraveneuze doses clonidine en haloperidol kan clonidine mogelijk het aritmogene effect van de QT-tijd verlenging door haloperidol versterken met optreden van ventrikelfibrilleren.

De werking van stoffen die de werking van het centraal zenuwstelsel onderdrukken, zoals sedativa, hypnotica en tranquillizers, of alcohol wordt door clonidine versterkt.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Over het gebruik van clonidine tijdens de zwangerschap bij de mens of over de effecten bij proefdieren bestaan onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen. Er bestaan alleen (beperkte) gegevens over het gebruik in de 2e helft van de zwangerschap bij de mens. Alleen toepassen als het gebruik voor de moeder noodzakelijk wordt geacht. Moeder en kind moeten dan bewaakt worden.

Clonidine passeert de placenta en kan foetale bradycardie veroorzaken. Na de geboorte kan een tijdelijke hypertensie bij de pasgeborene optreden.

Clonidine wordt in de moedermelk geconcentreerd. Het geven van borstvoeding tijdens gebruik van clonidine wordt daarom afgeraden.

Aan orale vormen van clonidine wordt tijdens de zwangerschap de voorkeur gegeven. Intraveneuze injecties van clonidine dienen vermeden te worden.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Niet van toepassing.

Vooraf in de aanvang van de behandeling kan een licht sederend effect optreden. De reactiesnelheid kan hierdoor beïnvloed worden.

4.8 Bijwerkingen

De meeste bijwerkingen zijn mild en nemen doorgaans bij voortzetting van de therapie af.

De incidentie van bijwerkingen voor Catapresan is gebaseerd op 22 klinische studies die gepubliceerd zijn tussen 1968 en 1985.

In onderstaande tabel worden de bijwerkingen vermeld met bijbehorende frequenties. De frequentie is gebaseerd op de volgende indeling: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Orgaansysteem	Bijwerking	Frequentie
Endocriene aandoeningen	gynaecomastie	zelden
Psychische stoornissen	depressie	vaak
	slaapstoornissen	vaak
	waarnemingsstoornissen	soms
	hallucinaties	soms
	nachtmerries	soms
	verwardheid	niet bekend
	verminderd libido	niet bekend
Zenuwstelselaandoeningen	duizeligheid	zeer vaak
	sedatie	zeer vaak
	hoofdpijn	vaak
	paresthesie	soms
Oogaandoeningen	verminderde tranenvloed	zelden
	accommodatiestoornissen	niet bekend
Hartaandoeningen	sinusbradycardie	soms
	AV-blok	zelden
	bradyaritmie	niet bekend
Bloedvataandoeningen	orthostatische hypotensie	zeer vaak
	ziekte van Raynaud	soms
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	droge neus	zelden
Maagdarmstelselaandoeningen	droge mond	zeer vaak
	misselijkheid	vaak
	obstipatie	vaak
	overgeven	vaak
	pijn in speekselklieren	vaak
	pseudo-obstructie van colon	zelden
Huid- en onderhuidaandoeningen	huiduitslag	soms
	pruritus	soms
	urticaria	soms
	haaruitval	zelden
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	erectiele disfunctie	vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	vermoeidheid	vaak
	malaise	soms
Onderzoeken	toegenomen bloed glucose	zelden

4.9 Overdosering

Aangezien Catapresan, oplossing voor injectie 0,150 mg/ml wordt toegepast in een klinische omgeving is het optreden van overdoseringen niet waarschijnlijk. Desalniettemin zijn hieronder de symptomen en behandelingsmogelijkheden weergegeven.

Symptomen

Clonidine heeft een wijd therapeutisch bereik. Manifestaties van intoxicatie zijn te wijten aan een algemeen verminderde sympathische activiteit en omvatten pupilverkleining, lethargie, bradycardie, hypotensie, hypothermie, slaperigheid inclusief coma, respiratoire depressie inclusief apnoe.

Paradoxe hypertensie kan voorkomen als gevolg van stimulatie van de perifere α_1 -receptoren.

Behandeling

Nauwkeurige bewaking dient echter altijd plaats te vinden. De verdere behandeling is symptomatisch. In een aantal gevallen is, met name bij kinderen, bij ernstige respiratoire depressie en verminderd bewustzijn naloxon toediening zinvol gebleken.

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: ATC C02AC01: centraal werkende sympathicolitica.

Clonidine is een antihypertensivum, dat in een zeer lage dosering een bloeddrukverlagende werking uitoefent.

Clonidine stimuleert onder andere de centrale α_2 -adrenerge receptoren, hetgeen resulteert in een verminderde sympathische zenuwactiviteit met afname van het hartminuutvolume en de perifere vaatweerstand. Hierdoor treedt een daling op van de bloeddruk en een (lichte) afname van de hartfrequentie.

De normale reflexregulatie van de bloeddruk en hemodynamische respons bij inspanning blijven behouden. De nierdoorbloeding blijft onveranderd, terwijl wisselende effecten op de glomerulaire filtratiesnelheid beschreven zijn.

De effectiviteit van clonidine bij de behandeling van hypertensie bij pediatrische patiënten is in vijf klinische onderzoeken onderzocht. De effectiviteitsgegevens bevestigen de eigenschap van clonidine om de systolische en diastolische bloeddruk te verlagen. Vanwege de beperkte gegevens en de methodologische tekortkomingen kan er echter geen definitieve conclusie worden getrokken over het gebruik van clonidine bij kinderen met hypertensie.

De effectiviteit van clonidine is ook onderzocht in enkele klinische onderzoeken bij pediatrische patiënten met ADHD, Tourette syndroom en bij stotteren. De effectiviteit van clonidine bij deze aandoeningen is niet aangetoond.

Er zijn ook twee kleine pediatrische onderzoeken uitgevoerd bij migraine. Geen van beide onderzoeken liet effectiviteit zien.

Bij de pediatrische onderzoeken waren de meest voorkomende bijwerkingen slaperigheid, droge mond, hoofdpijn, duizeligheid en slapeloosheid. Deze bijwerkingen kunnen een aanzienlijke invloed hebben op het dagelijks functioneren van pediatrische patiënten.

In het algemeen is de veiligheid en effectiviteit van clonidine bij kinderen en adolescenten niet aangetoond (zie rubriek 4.2)

5.2 Farmacokinetiek

De farmacokinetiek van clonidine is evenredig met de dosering in de range van 100-600 µg.

Absorptie

Clonidine is het actieve bestandsdeel van Catapresan, wordt goed geabsorbeerd en er is geen first pass effect. Piekplasmawaarden worden binnen 1 – 3 uur na orale inname bereikt. De farmacokinetiek van clonidine wordt niet beïnvloed door voedsel.

Distributie

Clonidine wordt snel gedistribueerd naar de weefsels en passeert de bloed-hersen barrière en ook de placenta. De binding aan plasma-eiwitten is 20%.

Metabolisme/eliminatie

De gemiddelde plasma halfwaardetijd is ongeveer 13 uur, variërend van 10 –20 uur. Ongeveer 70% wordt met de urine uitgescheiden voornamelijk als het actieve bestandsdeel (40 – 60% van de dosering). De voornaamste metaboliet p-hydroxy-clonidine is farmacologisch inactief. Ongeveer 20% wordt met de faeces uitgescheiden.

Speciale populaties

De halfwaardetijd kan verlengd zijn tot 41 uur in patiënten met ernstig verminderde nierfunctie. De farmacokinetiek van clonidine wordt niet beïnvloed door het ras van de patiënt.

Het antihypertensieve effect wordt bereikt bij plasmaconcentraties tussen de 0,2 en 2,0 ng/ml in patiënten met normale excretie functies. Hogere plasmaconcentraties hebben geen verhoogd antihypertensief effect.

5.3 Gegevens uit het preklinische veiligheidsonderzoek

Bij proefdieren zijn geen aanwijzingen gevonden voor een veiligheidsrisico voor de mens. Dit is gebaseerd op gegevens uit farmacologische studies met betrekking tot de veiligheid, en gegevens over toxiciteit na herhaalde toediening, reproductiestudies, genotoxiciteit en carcinogeniciteit.

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride, zoutzuur, water voor injectie.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel dient niet gemengd te worden met andere geneesmiddelen behalve welke genoemd worden in paragraaf 6.6.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

Ongeopende verpakking: zie omverpakking achter ‘Niet te gebruiken na:’.

Verdunde vloeistof dient, vanuit microbiologisch oogpunt, direct na opening en verdunning toegediend te worden. Indien de verdunde vloeistof niet direct gebruikt wordt is de duur van opslag en

de opslagconditie de verantwoordelijkheid van de gebruiker en zou normaal niet meer dan 24 uur bij 2 tot 8°C zijn, tenzij het verdunnen heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

De ampullen moeten beneden 25 °C worden bewaard. Niet in koelkast of vriezer bewaren. Bewaar in de oorspronkelijke verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Ampullen van kleurloos glas (OPC 60), 5 of 50 ampullen à 0,150 mg/ml per verpakking (kartonnen doos). Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Boehringer Ingelheim bv
Comeniusstraat 6
1817 MS ALKMAAR

8 NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Catapresan, oplossing voor injectie 0,150 mg/ml is in het register van geneesmiddelen ingeschreven onder RVG 06055.

9 DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

28 april 1971

10 DATUM HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubrieken 4.2 en 5.1: 4 juli 2011