

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

DIXARIT, omhulde tabletten 0,025 mg.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een omhulde tablet bevat 0,025 mg clonidinehydrochloride (2-(2,6-dichloorfenylimino)imidazolidinehydrochloride).

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Ronde donkerblauwe omhulde tablet.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Migraine profylaxe bij volwassenen.

Menopausale flushing indien oestrogenen zijn gecontraïndiceerd of niet worden verdragen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Volwassenen

Migraine:

De behandeling met tweemaal daags 1 omhulde tablet beginnen. De interval tussen beide dagelijkse doses dient bij voorkeur 12 uur te zijn, 's morgens en 's avonds. Treedt na 2 weken nog geen verbetering op, dan de dosering verhogen naar tweemaal daags 2 omhulde tabletten. De maximale dosering bedraagt tweemaal daags 3 omhulde tabletten.

Menopausale flushing:

Tweemaal daags 2 à 3 omhulde tabletten. De duur van de behandeling hangt af van het verloop van de klachten. Als de symptomen aanhouden, moet de patiënt geïnformeerd worden dat het 2-4 weken kan duren voordat clonidine volledig effectief is. Indien clonidine binnen 3-4 weken niet tot het gewenste effect leidt, dient de behandeling te worden gestaakt.

Clonidine is niet geschikt voor de behandeling van acute migraine.

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

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor clonidine of één van de andere bestanddelen in het product.
- Ernstige bradyaritmieën zoals het Sick Sinus syndrome en een tweede of derde graads AV-blok.
- Gelijktijdig gebruik van clonidine en antihypertensiva inclusief diuretica.
- Gelijktijdig gebruik van clonidine en medicamenten met nadelig effect op het hartritme.

In het geval van een zeldzame erfelijke aandoening die niet samengaat met een hulpstof van dit product (zie “bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik”), dient Dixarit niet te worden gebruikt.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Vooraf in de aanvang van de behandeling kan een licht sederend effect optreden. De reactiesnelheid kan hierdoor worden beïnvloed, wat o.a. belangrijk is bij deelname aan het verkeer.

Patiënten dienen geïnformeerd te worden de behandeling niet zonder overleg met de behandelende arts te stoppen.

De clonidine-medicatie mag niet plotseling worden gestopt maar dient over 2 tot 4 dagen te worden afgebouwd. Het plotseling afbreken van een langdurige behandeling met clonidine kan gepaard gaan met een ernstig rebound fenomeen dat zich uit in rusteloosheid, nervositeit, palpitaties, tremor, een snelle bloeddrukstijging, misselijkheid en hoofdpijn.

Clonidine dient met de nodige voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met milde tot matige bradyaritmieën, zoals sinusbradycardie, met cerebrale of perifere doorbloedingsstoornissen, depressies, polyneuropatie en constipatie.

Clonidine, het actieve bestandsdeel van Dixarit, en zijn metabolieten worden voor een groot deel via de urine uitgescheiden. Clonidine moet daarom met de nodige voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met nierinsufficiëntie.

De behandeling met clonidine moet, net zoals dat geldt voor andere anti-hypertensiva, vooral nauwkeurig gecontroleerd worden in patiënten met hartfalen of ernstig coronair vaatlijden.

Als een chronische behandeling met een β -blokker onderbroken moet worden, dan moet de β -blokker als eerste geleidelijk worden uitgesloten en daarna de clonidine.

Patiënten die contactlenzen dragen dienen gewaarschuwd te worden dat behandeling met Dixarit 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.

Bij off-label gebruik van clonidine bij kinderen met ADHD, gecombineerd met methylfenidaat, zijn ernstige bijwerkingen, inclusief dood, waargenomen. Het off-label gebruik wordt ten zeerste afgeraden, vooral als clonidine wordt gecombineerd met methylfenidaat. Daarom wordt het gebruik van clonidine in deze combinatie afgeraden

Dit product bevat 106,5 mg lactose per maximaal aanbevolen dagelijkse dosering.

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het effect van stoffen met een dempende werking op het centraal zenuwstelsel, zoals bijvoorbeeld neuroleptica, anxiolytica, slaapmiddelen en alcohol wordt door clonidine versterkt.

Clonidine kan bij gelijktijdige toediening de hypotensieve effecten van andere stoffen zoals diuretica, vasodilatoren, β -blokkers, calcium antagonisten en ACE-remmers potentiëren.

α_2 -Blokkeers zoals phentolamine of tolazoline kunnen de α_2 -receptor gemedieerde effecten van clonidine op een dosis-afhankelijke manier remmen.

Gelijktijdige toediening van stoffen met negatief chronotrope of dromotrope effecten zoals β -blokkers of digitalis glycosiden kunnen bradycardische ritmestoornissen veroorzaken of potentiëren.

Het kan niet uitgesloten worden dat gelijktijdige toediening van een β -blokker perifere vasculaire aandoeningen kan veroorzaken of potentiëren.

Gelijktijdige toediening van tricyclische antidepressiva of neuroleptica met α -receptor blokkerende eigenschappen kan symptomatische hypotensie veroorzaken of verergeren.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Over het gebruik van deze stof tijdens de zwangerschap bij de mens of over de effecten bij dierproeven bestaan onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen. Er bestaan alleen (beperkte) gegevens over het gebruik in de 2^e 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 het gebruik van Dixarit wordt daarom afgeraden.

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

Gezien het bijwerkingsprofiel is een nadelig effect op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen te verwachten. Hiermee dient rekening te worden gehouden bij het besturen van een voertuig en het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

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

De incidentie van bijwerkingen voor Dixarit 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
Zenuwstelselaandoeningen	verminderd libido	niet bekend
	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

Symptomen

Clonidine heeft een breed therapeutisch bereik. Manifestaties van intoxicatie zijn te wijten aan algehele 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

Absorptieverminderende therapie (laten braken of maagspoelen, gevolgd door toediening van geactiveerde kool en laxans). In een aantal gevallen is, met name bij kinderen, bij ernstige respiratoire

depressie en verminderd bewustzijn toediening van naloxon zinvol gebleken. Nauwkeurige bewaking dient echter altijd plaats te vinden. De verdere behandeling is symptomatisch.

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: centraal werkende α_2 -agonist.

Werking

Clonidine is een centraal werkende α_2 -agonist. Het centraal inhiberende effect op de noradrenerge neurotransmissie domineert in het algemeen over de perifere α_2 -gestimuleerde effecten. Het exacte werkingsmechanisme van clonidine in de profylaxe van migraine en menopausale flushes is nog onduidelijk.

Bij migraine worden de beste resultaten bij onderhoudsbehandeling verkregen: zowel de frequentie als de intensiteit van de migraine-aanvallen worden verlaagd tijdens behandeling met clonidine. Tevens verminderen de frequentie, de ernst en de duur van de menopausale flushes onder behandeling met clonidine. Het effect treedt geleidelijk in.

Patiënten voor wie hormonale substitutietherapie onnodig of ongewenst is, zijn in het bijzonder aangewezen op clonidine voor de behandeling van menopausale flushing.

Clonidine heeft geen invloed op andere menopausale verschijnselen die berusten op hormonale deficiëntie.

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 Farmacokinetische eigenschappen

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

Absorptie

Clonidine, het actieve bestandsdeel van Dixarit, wordt goed geabsorbeerd. De absolute biobeschikbaarheid is ca. 90% en is afhankelijk van de dosis. 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 zowel de bloed-hersenbarrière als de placenta. De binding aan plasma-eiwitten is 30 – 40%.

Metabolisme/eliminatie

De gemiddelde plasmahalfwaardetijd 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 metabooliet p-hydroxy-clonidine is farmacologisch inactief. Ongeveer 20% van de totale dosis wordt met de faeces uitgescheiden.

Speciale populaties

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

5.3 Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische effecten werden slechts waargenomen bij doseringen die een hogere blootstelling geven dan bij therapeutische doseringen bij de mens optreden. Dit impliceert dat deze weinig relevant zijn voor het klinisch gebruik. Er zijn geen speciale risico's op grond van conventionele studies betreffende genotoxiciteit en carcinogeniteit. In dierstudies werden geen sensibiliserende eigenschappen waargenomen.

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Naast het actieve ingrediënt clonidinehydrochloride bevat Dixarit de volgende hulpstoffen: calciumhydrogeenfosfaat (E341), lactose, maïszetmeel, colloïdaal silicium (E551), polyvinylpyrrolidon (E1201), zetmeel, magnesiumstearaat (E470B), sucrose, talk (E553B), arabische gom (E414), polyethyleenglycol 6000, witte bijenwas (E901) en carnauba wax (E903), water, indigotine (E132), titaandioxide (E171).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

PVC/aluminium uitdrukstrips: 4 jaar.

Polypropyleen flacons: 5 jaar.

PVC/aluminium EAV-verpakking: 4 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

De omhulde tabletten moeten beneden 25°C en buiten het bereik van kinderen bewaard worden.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/aluminium doordrukstrips, 50 of 100 omhulde tabletten à 0.025 mg per verpakking.

Polypropyleen flacons, 100 omhulde tabletten à 0.025 mg per verpakking.

EAV-verpakking, 50 omhulde tabletten à 0.025 mg per verpakking.

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

Dixarit, omhulde tabletten 0,025 mg is in het register van geneesmiddelen ingeschreven onder RVG 06757.

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

22 augustus 1973

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubrieken 4.2 en 5.1: 20 juni 2011