

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 hulpstoffen, zie 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

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 en kinderen van 12 jaar en ouder.

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 en voor de behandeling van kinderen onder de 12 jaar.

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.

4.4 Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik

Vooral 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.

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, vasodilators, β -blokkers, calcium antagonisten en ACE-remmers potentiëren.

α_2 -Blokkers 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 Gebruik bij zwangerschap en het geven van 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 van het vermogen 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

Vaak optredende bijwerkingen zijn droge mond, sedatie en (symptomatische) hypotensie. Droogheid van de mond kan worden tegengegaan door op zuurtjes, pepermunt e.d. te zuigen. Bij hoge doseringen kan vermoeidheid optreden.

Verder zijn duizeligheid, diarree, gebrek aan eetlust, misselijkheid en braken, onrust, verlaging van de polsfrequentie, constipatie, hoofdpijn, malaise, impotentie, verminderd libido, gynaecomastie, klachten behorend bij orthostatische hypotensie (duizeligheid, valneiging bij het overeind komen), paraesthesie van de extremiteiten, ziekte van Raynaud, pijn in de oorspeekselklier, uitdrogen van de neusslijmvliezen, verminderde traanvocht productie (waarschuwing voor contactlens dragers), maar ook exanthenen en huidreacties met symptomen zoals uitslag, netelroos, jeuk en kaalheid gemeld.

Ook kunnen slaapstoornissen, nachtmerries, waarnemingsstoornissen, hallucinaties, psychoses, depressie, acuut delier, verwardheid en accommodatiestoornissen optreden.

Een paradoxale hypertensie bij patiënten met een autonome neuropathie is gerapporteerd.

In zeer zeldzame gevallen is pseudo-obstructie van de dikke darm waargenomen.

Clonidine kan bradyaritmische stoornissen, zoals sinusbradycardie of AV-blok, veroorzaken of potentiëren.

Een stijging van de bloedsuikerspiegel tijdens gebruik van clonidine is gerapporteerd. Hiermee dient rekening te worden gehouden bij patiënten met diabetes mellitus.

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, coma, apnoe.

Paradoxale 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.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van clonidine is evenredig met de dosering in de range van 100-600 µg. Clonidine, het actieve bestandsdeel van Dixarit, wordt goed geabsorbeerd. De absolute biobeschikbaarheid is ca. 90% en is afhankelijk van de dosis. Het wordt snel gedistribueerd naar de weefsels en passeert zowel de bloed-hersenbarrière als de placenta. De binding aan plasma-eiwitten is 30 – 40%. De gemiddelde plasmahalfwaardetijd is ongeveer 13 uur, variërend van 10 –20 uur. De halfwaardetijd is onafhankelijk van sekse en ras, maar kan wel verlengd zijn tot 41 uur in patiënten met ernstig verminderde nierfunctie. 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% van de totale dosis wordt met de faeces uitgescheiden.

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.
EAV-verpakking: 4 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij opslag

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.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Boehringer Ingelheim bv
Comeniusstraat 6
1817 MS ALKMAAR

8 NUMMER IN HET COMMUNAUTAIRE GENEESMIDDELENREGISTER

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

9 DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

22 augustus 1973

10 DATUM HERZIENING VAN DE TEKST

7 juni 2004