

## 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 de 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 gecontra-indiceerd 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.

#### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van clonidine bij kinderen en adolescenten onder 18 jaar zijn niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.1, maar er kan geen doseringsadvies worden gedaan.

#### *Patiënten met een verminderde nierfunctie*

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 voorzichtig aangepast worden afhankelijk van de individuele anti-hypertensieve respons en de mate van nierinsufficiëntie. Zorgvuldige controle van de bloeddruk is

noodzakelijk. Het antihypertensieve effect kan sterk variëren. Bij ernstige nierinsufficiëntie kan soms worden volstaan met een eenmaal daagse dosering.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- 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**

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 en zijn metabolieten worden voornamelijk via de nieren uitgescheiden. Clonidine moet daarom met de nodige voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2).

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.

Patiënten dienen geïnstrueerd te worden de behandeling niet zonder overleg met de behandelende arts te staken. Het plotseling afbreken van een langdurige behandeling met clonidine kan gepaard gaan met een ernstig rebound fenomeen dat zich uit in rusteloosheid, nervositeit, palpitations, tremor, een snelle bloeddrukstijging, misselijkheid en hoofdpijn. De clonidinebehandeling mag niet plotseling worden gestaakt maar dient over 2 tot 4 dagen te worden afgebouwd.

Na het staken van de clonidinebehandeling kan een buitengewone toename van de bloeddruk worden tegengegaan door het opnieuw instellen van oraal clonidine of door intraveneuze toediening van fentolamine (zie rubriek 4.5).

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

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

#### Pediatrische patiënten

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.

#### **Hulpstoffen**

Dit product bevat 101,1 mg lactose en 122,3 mg sucrose per maximaal aanbevolen dagelijkse dosering.

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie, fructose-intolerantie, sucrose-isomaltase insufficiëntie 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 neuroleptica, anxiolytica, slaapmiddelen en alcohol wordt door clonidine versterkt.

Clonidine kan bij gelijktijdige toediening de hypotensieve effecten van andere stoffen zoals diuretica, vasodilatoren,  $\beta$ -blokkers, calcium antagonisten en ACE-remmers versterken.

$\alpha_2$ -Blokkers zoals fentolamine of tolazoline kunnen de  $\alpha_2$ -receptor gemedieerde effecten van clonidine op een dosis-afhankelijke manier remmen.

Gelijktijdige toediening van stoffen met negatief chronotrope of dromotrope effecten zoals  $\beta$ -blokkers of digitalis glycosiden kunnen bradyaritmieën of atrioventriculaire geleidingsstoornissen veroorzaken of versterken.

Het is niet uitgesloten dat gelijktijdige toediening van een  $\beta$ -blokker perifere vasculaire aandoeningen kan veroorzaken of verergeren.

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

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Over het gebruik van clonidine tijdens de zwangerschap bij de mens bestaan onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen. Er bestaan alleen (beperkte) gegevens over het gebruik in de 2<sup>e</sup> 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.

Dierstudies met clonidine wijzen niet op directe of indirecte schadelijke effecten op de reproductie.

##### Borstvoeding

Clonidine wordt via de moedermelk uitgescheiden. Er zijn echter onvoldoende gegevens bekend over het effect op de zuigeling. Het geven van borstvoeding tijdens het gebruik van Dixarit wordt daarom afgeraden.

##### Vruchtbaarheid

Er zijn geen studies verricht naar het effect van clonidine op de vruchtbaarheid bij de mens. Dierstudies met clonidine laten geen directe of indirecte schadelijke effecten zien op de vruchtbaarheid.

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

Er zijn geen studies verricht naar het effect op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

Clonidine is van invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Patiënten dienen echter geïnformeerd te worden dat zij bijwerkingen kunnen ervaren zoals duizeligheid, sedatie en accommodatiestoornis tijdens het gebruik van Dixarit. Voorzichtigheid is daarom geboden bij het besturen van een motorvoertuig of bij het bedienen van machines. Wanneer patiënten deze bijwerkingen ervaren dienen zij mogelijk gevaarlijke taken, zoals het besturen van een voertuig of het bedienen van machines, te vermijden.

#### **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).

<b>Orgaansysteem</b>	<b>Bijwerking</b>	<b>Frequentie</b>
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
Oogaandoeningen	paresthesie	soms
	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

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb ([www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)).

## 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.

Paradoxaal hypertensie kan voorkomen als gevolg van stimulatie van de perifere  $\alpha_1$ -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 categorie: centraal werkende  $\alpha_2$ -agonist.

### Werking

Clonidine is een centraal werkende  $\alpha_2$ -agonist. Het centraal inhiberende effect op de noradrenerge neurotransmissie domineert in het algemeen over de perifere  $\alpha_2$ -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.

Het anti-hypertensieve effect wordt bereikt bij patiënten met een normale nierfunctie bij plasmaspiegels tussen 0,2 en 2,0 ng/ml. Het hypotensieve effect verzwakt of neemt af bij hogere plasmaspiegels.

### Pediatrische patiënten

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 75 – 300 µg.

### Absorptie

Clonidine, het actieve bestandsdeel van Dixarit, wordt goed geabsorbeerd en er is een klein first-passeffect. De absolute bio beschikbaarheid is ca. 90% en is afhankelijk van de dosis. Piek plasmawaarden 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

De voornaamste metaboliet p-hydroxy-clonidine is farmacologisch inactief.

### Eliminatie

De mediane terminale halfwaardetijd is 15 uur, variërend van 5 tot 25 uur. Ongeveer 70% wordt met de urine uitgescheiden voornamelijk als het actieve bestandsdeel (40 – 60% van de dosering). Ongeveer 20% van de totale dosis wordt met de faeces uitgescheiden. Clonidine wordt via de moedermelk uitgescheiden. Er zijn echter onvoldoende gegevens bekend over het effect op de zuigeling.

### Speciale populaties

#### *Patiënten met een verminderde nierfunctie*

De terminale halfwaardetijd kan verlengd zijn tot 41 uur bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie.

#### *Etniciteit*

De farmacokinetiek van clonidine 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 carcinogeniciteit. In dierstudies werden geen sensibiliserende eigenschappen waargenomen.

## **6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Calciumwaterstoffosfaat (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: 3 jaar.  
Polypropyleen flacons: 5 jaar.  
PVC/aluminium EAV-verpakking: 3 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25°C. Buiten het zicht en bereik van kinderen bewaren.

### **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  
Tel: 0800-2255889

## **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 1973/22 augustus 2013

## **10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedeeltelijke wijziging betreft de opmaak: 10 februari 2016