

1. Bezeichnung der Arzneimittel

Catapresan®
Catapresan® 75
Catapresan® 150
Catapresan® 300

Wirkstoff: Clonidinhydrochlorid

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Catapresan, Injektionslösung
1 Ampulle (1,0 ml) enthält:
0,150 mg Clonidinhydrochlorid

Catapresan 75, Tabletten
1 Tablette enthält:
0,075 mg Clonidinhydrochlorid

Catapresan 150, Tabletten
1 Tablette enthält:
0,150 mg Clonidinhydrochlorid

Catapresan 300, Tabletten
1 Tablette enthält:
0,300 mg Clonidinhydrochlorid

Hilfsstoffe: siehe Ziffer 6.1

3. Darreichungsform

Ampullen, Tabletten

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Zum Einnehmen

Alle Formen des Bluthochdrucks, sofern nicht durch ein Phäochromozytom bedingt.

Parenterale Anwendung

Hochdruckkrisen und Hochdruckfälle, sofern nicht durch ein Phäochromozytom bedingt, in denen eine orale Anwendung vorübergehend nicht möglich ist, wie z. B. bei bewusstlosen Patienten.

Einleitung einer stationären Behandlung bei entsprechend schwer beeinflussbaren Hochdruckfällen.

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Die Dosierung von Catapresan soll individuell erfolgen, wobei mit niedrigen Dosen begonnen wird. Die erforderlichen Tagesdosen liegen meist zwischen 0,075 und 0,600 mg.

Orale und parenterale Maximaldosen von 0,9–1,2 mg pro Tag sollten nicht überschritten werden.

Eine Dosissteigerung sollte in der Regel allmählich und erst nach einem Zeitraum von 2 bis 4 Wochen vorgenommen werden.

Schwere Hochdruckformen sollten stationär eingestellt bzw. behandelt werden; hier können in Ausnahmefällen die erforderlichen Maximaldosen von 1,2–1,8 mg Clonidinhydrochlorid (parenteral) über den Tag verteilt verabreicht werden.

Die oralen Formen von Catapresan werden in der Regel 2-mal täglich eingenommen.

Für Erwachsene und Jugendliche über 50 kg Körpergewicht gelten folgende Dosierungsrichtlinien:

Catapresan 75, Tabletten

Zur Behandlung leichter bis mittelschwerer Hochdruckformen.

Zu Beginn der Behandlung: 2-mal täglich $\frac{1}{2}$ –1 Tablette Catapresan 75.

In Abhängigkeit von der Blutdrucksenkung kann eine schrittweise Steigerung der Dosis auf maximal 3-mal täglich 4 Tabletten Catapresan 75 (entspricht der Maximaldosis von 0,9 mg Clonidin pro Tag) vorgenommen werden.

Es empfiehlt sich jedoch, in diesen Fällen die Therapie mit Darreichungsformen von Catapresan mit höherem Wirkstoffgehalt weiterzuführen.

Catapresan 150, Tabletten

Für die Behandlung der mittelschweren Hypertonie.

Zu Beginn der Behandlung: 2-mal täglich $\frac{1}{2}$ –1 Tablette Catapresan 150.

In Abhängigkeit von der Blutdrucksenkung kann eine schrittweise Steigerung der Dosis auf maximal 3-mal täglich 2 Tabletten Catapresan 150 (entspricht der Maximaldosis von 0,9 mg Clonidin pro Tag) vorgenommen werden.

Es empfiehlt sich, auch in diesen Fällen die Therapie mit den Catapresan 300 Tabletten weiterzuführen.

Catapresan 300, Tabletten

Zur Behandlung schwer beeinflussbaren Hochdrucks.

Für den Beginn der blutdrucksenkenden Behandlung sind in der Regel Darreichungsformen von Catapresan mit geringerem Wirkstoffgehalt, wie z. B. Catapresan 75 und Catapresan 150 Tabletten, besser geeignet.

Die Dosierung von Catapresan 300 sollte anfangs 2-mal täglich $\frac{1}{2}$ Tablette betragen.

In Abhängigkeit von der Blutdrucksenkung kann eine schrittweise Steigerung der Dosis auf maximal 3-mal täglich 1 Tablette Catapresan 300 (entspricht der Maximaldosis von 0,9 mg Clonidin pro Tag) vorgenommen werden.

Catapresan, Injektionslösung

Zur Behandlung von Hochdruckkrisen kann die subkutane oder intramuskuläre Injektion mit unverdünntem Catapresan (vorzugsweise initial mit $\frac{1}{2}$ Ampulle = 0,075 mg) vorgenommen werden. Die sehr langsam vorzunehmende intravenöse Gabe ist nur mit der verdünnten Lösung durchzuführen.

Gegebenenfalls kann die Gabe von 1 Ampulle bis zu 4-mal am Tag wiederholt werden.

Hinweise zur Anwendung der Injektionslösung

Bei s.c.- und i.m.-Injektion ist mit inkompletter Resorption zu rechnen.

Die intravenöse Anwendung von Catapresan ist zur Vermeidung unerwünschter passagerer Blutdruckanstiege verdünnt in mindestens 10 ml physiologischer Kochsalzlösung und langsam (in ca. 10 Minuten) und nur am liegenden Patienten durchzuführen.

Die versehentliche intraarterielle Anwendung von Präparaten, die nicht ausdrücklich zur intraarteriellen Therapie empfohlen werden, kann zu Schäden führen. Wir weisen vorsorglich darauf hin, dass die intravenöse Verabreichung von Catapresan gewährleistet sein muss.

Dosierung bei Niereninsuffizienz

Die Einstellung und Therapie der Hypertonie bei Niereninsuffizienz mit Clonidin bedarf generell besonderer Sorgfalt mit häufigeren Blutdruckkontrollen. Prädialytische Patienten kommen in der Regel mit Dosen von 0,300 mg Clonidin pro Tag aus.

Hinweise zur Art, Dauer und Beendigung der Anwendung

Die Tabletten sollen unzerkaut mit etwas Flüssigkeit eingenommen werden; die Einnahme ist nicht an die Mahlzeiten gebunden.

Das Arzneimittel sollte unter regelmäßiger Kontrolle des Blutdrucks in der vorgeschriebenen Dosierung angewendet werden.

Die Dauer der Anwendung bestimmt der behandelnde Arzt.

Der blutdrucksenkende Effekt von Catapresan lässt sich durch kochsalzarme Kost sowie durch Gewichtsabnahme bei bestehendem Übergewicht wirkungsvoll unterstützen.

Falls das Arzneimittel nicht weiter eingenommen werden soll, muss die Dosis langsam stufenweise reduziert werden (so genanntes Ausschleichen), gegebenenfalls Umstellung auf niedrig dosierte Formen.

Dieses Vorgehen ist deshalb wichtig, weil das plötzliche Absetzen von Clonidin, insbesondere nach langfristiger Behandlung und hohen Dosierungen, zu akuten Absetzerscheinungen u. a. in Form starker, eventuell auch lebensbedrohender, Blutdrucksteigerung und Herzjagen (s. 4.8 „Nebenwirkungen“) führen kann.

Falls bei kombinierter Behandlung mit einem β -Rezeptorenblocker eine Unterbrechung der blutdrucksenkenden Behandlung notwendig ist, muss zur Vermeidung lebensbedrohlicher unerwünschter Wirkungen (sympathische Überaktivität) in jedem Falle zuerst der β -Rezeptorenblocker langsam (ausschleichend) und danach — ebenfalls ausschleichend über mehrere Tage — Clonidin abgesetzt werden.

Bei einem Bluthochdruck, der durch ein Phäochromozytom verursacht ist, kann kein therapeutischer Effekt von Catapresan erwartet werden.

4.3 Gegenanzeigen

Catapresan darf nicht angewendet werden bei:

- bekannter Überempfindlichkeit (Allergie) gegen den Wirkstoff Clonidin oder gegen einen der anderen Bestandteile des Arzneimittels,
- bestimmten Erregungsbildungs- und Erregungsleitungsstörungen des Herzens, z. B. Sinusknotensyndrom oder AV-Block II. und III. Grades,
- einer Herzschlagfolge unter 50 Schlägen pro Minute (Bradykardie),
- Stillzeit,
- Depressionen.

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich bei:

- koronarer Herzkrankheit, insbesondere bei frischem Herzinfarkt, schwerer Herzinsuffizienz (NYHA IV),
- fortgeschrittener chronischer arterieller Verschlusskrankheit sowie bei Raynaud-

Syndrom und bei der Thrombendangiitis obliterans,

- zerebrovaskulärer Insuffizienz,
- fortgeschrittener Niereninsuffizienz,
- Obstipation,
- Polyneuropathie.

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Träger von Kontaktlinsen sollten die selten zu beobachtende Verminderung des Tränenflusses beachten.

Die Behandlung des Bluthochdrucks mit Catapresan in Injektionsform bedarf besonderer ärztlicher Aufsicht. Bei unsachgemäß rascher intravenöser Injektion (Bolus) sind in Einzelfällen initial für einige Minuten systolische Blutdruckerhöhungen bis maximal 20 mm Hg beobachtet worden (Hinweise in 4.2, „Dosierung, Art und Dauer der Anwendung“, beachten).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Anwendung von Catapresan und nachfolgend genannten Wirkstoffen wurden folgende Wechselwirkungen beobachtet:

- andere blutdrucksenkende Arzneimittel, z. B. Diuretika, Vasodilatoren, ACE-Hemmer, β -Rezeptorenblocker: gegenseitige Verstärkung der blutdrucksenkenden Wirkung,
- blutdrucksteigernde oder natrium- und wasserretinierende Substanzen, wie nichtsteroidale Antirheumatika: Verminderung der blutdrucksenkenden Wirkung von Clonidin,
- α_2 -Rezeptorenblocker wie Tolazolin: Abschwächung bis Aufhebung der blutdrucksenkenden Wirkung von Clonidin,
- trizyklische Antidepressiva, Neuroleptika: Abschwächung bis Aufhebung der blutdrucksenkenden Wirkung von Clonidin, Auftreten oder Verstärkung orthostatischer Regulationsstörungen,
- Hypnotika, Sedativa, Alkohol: Verstärkung oder unvorhersehbare Veränderungen der Wirkungen der Hypnotika oder Sedativa bzw. des Alkohols,
- herzwirksame Glykoside, β -Rezeptorenblocker: Verlangsamung der Herzschlagfolge (Bradykardie), Herzrhythmusstörungen der langsamen Form (AV-Blockierungen). Bei gleichzeitiger Gabe eines β -Rezeptorenblockers kann nicht ausgeschlossen werden, dass eine periphere Gefäßerkrankung ausgelöst oder verstärkt wird.
- Haloperidol: Auf Grund von Beobachtungen bei Patienten im Alkoholdelir ist die Vermutung geäußert worden, dass hohe i.v.-Dosen von Clonidin die arrhythmogene Wirkung (QT-Verlängerung, Kammerflimmern) hoher intravenöser Haloperidol-Dosen verstärken können. Ein kausaler Zusammenhang und die Relevanz für die antihypertensive Therapie sind nicht gesichert.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Catapresan darf in der Schwangerschaft nur bei strenger Indikationsstellung unter sorgfältiger Überwachung von Mutter und Kind angewendet werden (siehe auch 5.3 „Präklinische Daten zur Sicherheit“).

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

Catapresan, Injektionslösung: Die intravenöse Injektion von Catapresan darf in der Schwangerschaft nicht erfolgen.

Während der Stillzeit darf Catapresan nicht angewendet werden, da Clonidin in die Muttermilch übergeht und nur unzureichende Daten über die Anwendung in der Stillperiode vorliegen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Die Behandlung mit diesem Arzneimittel bedarf der regelmäßigen ärztlichen Kontrolle. Durch individuell auftretende unterschiedliche Reaktionen kann das Reaktionsvermögen soweit verändert sein, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt werden. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn, Dosiserhöhung und Präparatewechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen von Catapresan werden nachfolgend nach System-Organ-Klassen zusammengefasst und nach Häufigkeit geordnet. Die Häufigkeitsangaben sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$).

Psychische Störungen

Häufig: Schlafstörungen, depressive Verstimmungen
Gelegentlich: Alpträume, Wahrnehmungsstörungen, Sinnestäuschungen
Selten: Vorübergehende Verwirrheitszustände

Störungen des Nervensystems

Sehr häufig: Sedation (Abgeschlagenheit und Müdigkeit)
Häufig: Kopfschmerzen
Gelegentlich: Missempfindungen in Händen und Füßen (Parästhesien)

Funktionsstörungen der Augen

Selten: Verminderung des Tränenflusses, Akkommodationsstörungen

Funktionsstörungen des Herzens

Gelegentlich: Reduzierung der Herzfrequenz (Bradykardie)
Selten: Verstärkung bestimmter Formen von bereits bestehenden Herzrhythmusstörungen (AV-Blockierungen, AV-Dissoziation), Verstärkung einer bestehenden Herzinsuffizienz

Funktionsstörungen der Gefäße

Sehr häufig: Orthostatische Beschwerden wie Schwindel und Kollapsneigung in aufrechter Körperhaltung sowie beim Lagewechsel vom Liegen zum Stehen
Gelegentlich: Durchblutungsstörungen der Hände und Füße (Raynaud-Syndrom)
Selten: anfänglicher (paradoxe) Blutdruckanstieg bei Therapiebeginn

Respiratorische Funktionsstörungen

Selten: Austrocknen der Nasenschleimhäute

Gastrointestinale Beschwerden

Sehr häufig: Mundtrockenheit
Häufig: Obstipation und Verstärkung einer Obstipation, Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen in den Ohrspeicheldrüsen
Selten: Pseudoobstruktion des Dickdarms

Störungen der Haut und Hautanhangsgebilde

Gelegentlich: Überempfindlichkeitsreaktionen (Allergien) in Form von Hautreaktionen mit Hautausschlag (Exanthem), Nesselsucht, (Urtikaria) und Juckreiz (Pruritus)
Selten: Haarausfall (Alopezie)

Funktionsstörungen der Nieren und ableitenden Harnwege

Selten: Miktionsstörungen, Abnahme der Harnproduktion (Minderperfusion der Niere)

Störungen der Fortpflanzungsorgane und Brust

Häufig: Abnahme von Potenz und Libido
Selten: Gynäkomastie

Allgemeine Störungen

Gelegentlich: Unwohlsein

Laboruntersuchungen

Selten: Vorübergehender Anstieg der Blutzuckerwerte, vorübergehende Veränderung der Leberfunktionstests, positiver Coombs-Test, Gewichtsabnahme

Sonstiges

Nach dem plötzlichen Absetzen von Clonidin, insbesondere nach langfristiger Behandlung und hohen Dosierungen, sind akute Absetzerscheinungen in Form von starker, evtl. auch lebensbedrohender Blutdrucksteigerung und Herzjagen sowie Herzrhythmusstörungen, Unruhe, Nervosität, Zittern, Kopfschmerzen und/oder Übelkeit beschrieben worden (akutes Absetzsyndrom).

4.9 Überdosierung

a) Symptome der Intoxikation

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

b) Therapie von Intoxikationen

- Giftentfernung (z. B. Erbrechen auslösen, Magenspülung)
- Flachlagerung
- Überwachung der vitalen Funktionen: gegebenenfalls künstliche Beatmung, ex-

terner Schrittmacher, i.v. Gabe von Sympathomimetika und/oder Plasmaexpander

- bei Bradykardie:
subkutan oder i.v. Gabe von Atropin unter EKG-Kontrolle
- bei Bradykardie und Blutdruckabfall:
z. B. i.v. Gabe von Dopamin unter EKG-Kontrolle

Antidot:

Der Nutzen der α -Blocker (Tolazolin, Phentolamin) als spezifisches Antidot ist umstritten, ein Schaden ist jedoch nicht zu erwarten.

Die Anregung der Diurese ist wegen der Gefahr einer Verstärkung des Blutdruckabfalls nicht zu empfehlen.

Hämodialyse ist möglich, in ihrer Effektivität jedoch begrenzt, da Clonidin nur in geringem Umfang dialysierbar ist.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Zentral wirksames Antihypertonikum
ATC-Code: C02AC01

Clonidin, eine zentral wirkende α -sympathomimetische Substanz, führt über eine Stimulation postsynaptischer α -Rezeptoren im Zentralnervensystem zu einer Erniedrigung des peripheren Sympathikotonus. Gleichzeitig tritt eine Verminderung der Plasma-Noradrenalin-Konzentration auf.

Die Stimulation von α -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 bei chronischer Therapie die peripheren vasokonstriktischen Wirkungen von Clonidin.

Clonidin verstärkt herzfrequenzsenkende Vagusreflexe. Die Erregung inhibitorischer Neurone führt zu einer Hemmung des Vasomotorenzentrums und damit zu einer konsekutiven Herabsetzung des Sympathikotonus in der Peripherie. Voraussetzung dafür sind intakte efferente sympathische Bahnen.

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

Die blutdrucksenkende Wirkung tritt bei oraler Gabe von Clonidin nach ca. 30–60 Minuten ein, bei parenteraler Gabe nach ca. 10–15 Minuten.

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

Die zerebrale Durchblutung bleibt weitgehend unverändert.

Eine chronische oder subchronische Verabreichung von Clonidin bewirkt eine Abschwächung der Gefäßreaktion auf extern zugeführte vasoaktive Substanzen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Ca. 65–100 % des oral zugeführten Clonidins werden resorbiert.

Die maximale Plasmakonzentration wird 1–2 Stunden nach Einnahme erreicht. Die Wirkdauer beträgt 6–10 Stunden.

Die absolute Bioverfügbarkeit von Clonidin nach oraler Gabe von Catapresan Tabletten beträgt etwa 65–100 %.

Die Plasmaproteinbindung von Clonidin beträgt 30–40 %. Nach i.v. Gabe liegt das Verteilungsvolumen im Steady state bei 2–3 l/kg KG.

Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 10–20 Stunden und kann in Abhängigkeit vom Ausmaß der Nierenfunktionseinschränkung bis zu ca. 40 Stunden betragen.

Ca. 70 % des oral verabreichten Clonidin werden beim Menschen innerhalb von 96 Stunden renal ausgeschieden, davon ca. 60 % der Dosis unmetabolisiert. Ein geringer Teil wird in der Leber metabolisiert, der Hauptmetabolit p-Hydroxy-Clonidin ist pharmakologisch inaktiv und macht 7–10 % der ausgeschiedenen Menge aus. Der fäkale Anteil der Ausscheidung beträgt ca. 20 % der Gesamtmenge.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

a) Akute Toxizität

Studien mit einmaliger Applikation wurden an fünf Spezies bei intravenöser, subkutaner und oraler Verabreichung durchgeführt. Nach i.v. Verabreichung lag die tödliche Dosisgrenze bei 26 mg Clonidinhydrochlorid/kg an Mäusen, 69 mg Clonidinhydrochlorid/kg an Ratten, 45 mg Clonidinhydrochlorid/kg bei Kaninchen und 6,25 mg Clonidinhydrochlorid/kg an Hunden. Nach subkutaner Injektion lag die LD₅₀ 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 30–100 mg Clonidinhydrochlorid/kg. Beim Rhesusaffen betrug die minimale letale Dosis 150 mg Clonidinhydrochlorid/kg (siehe auch 4.9 „Überdosierung“).

Toxische Veränderungen bei allen Spezies und Verabreichungsarten waren Exophthalmie Ataxie und Tremor. Prämortal traten tonisch-klonische 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.

b) Chronische Toxizität/Subchronische Toxizität

Nach intravenöser Injektion vertrugen Kaninchen über 5 Wochen und Hunde über 4 Wochen 0,01 mg Clonidinhydrochlorid/kg. In einem subkutanen 3-Monate-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 auf Grund der pharmakologischen Wirkung Mydriasis und Hemmung der Tränenrüsensekretion beobachtet; hierbei handelt es sich offenbar um ein ratsenspezifisches Phänomen. Die Effekte an der Leber beim Hund dürften als Ausdruck eines metabolischen Belastungsschadens anzusehen sein. Der Mensch metabolisiert Clonidin in geringerem Umfang (siehe auch 5.2 „Pharmakokinetische Eigenschaften“).

c) Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial

Clonidin wurde nur unzureichend bezüglich mutagener Wirkungen geprüft; in den vorliegenden in vitro (Ames-Test) und in vivo (Mikrokerntest) Untersuchungen wurde keine Mutagenität festgestellt.

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

d) Reproduktionstoxizität

Es zeigten sich keine Anzeichen für ein teratogenes Potenzial nach intravenöser Behandlung (0,15 mg Clonidinhydrochlorid/kg) am Kaninchen und nach subkutaner Verabreichung (0,015 mg Clonidinhydrochlorid/kg) an der Ratte. 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 in einer Dosis von 90 µg/kg/Tag beschrieben.

Die postnatale Entwicklung der Nachkommen war bei Ratten bei einer Dosis von 150 µg/kg/Tag (oral) verzögert. Bei einer Verabreichung von Clonidin an neugeborene Ratten zeigten sich später an diesen Tieren im Erwachsenenalter elektrophysiologische und unter bestimmten Bedingungen hirtrophische Veränderungen, die auf Regelgrößenverstellungen bzw. Schlafbeeinflussung 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 der Basis klinischer Daten möglich sein.

Es liegen klinische Erfahrungen mit dem Einsatz von Clonidin in der Schwangerschaft (überwiegend im letzten Trimester) vor. Dabei haben sich keine Anhaltspunkte für eine Schädigung des Kindes ergeben. Ausreichende Untersuchungen auf Langzeitauswirkungen einer pränatalen Exposition liegen jedoch nicht vor.

Clonidin durchquert beim Menschen die Plazenta und erreicht im Nabelschnurblut gleiche Konzentrationen wie im Blut der Mutter. Ein Übergang in die Muttermilch ist nachgewiesen. Die Konzentration in der Milch ist etwa doppelt so hoch wie im Plasma. Beim gestillten Säugling wurden Konzentrationen gemessen, die ca. 50 % der maternalen Serumkonzentration entsprechen.

e) 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 Hilfsstoffe

Catapresan, Injektionslösung

Wasser für Injektionszwecke, Natriumchlorid, Salzsäure (pH-eingestellte isotonische Kochsalzlösung).

Catapresan 75, Tabletten

Maisstärke, Calciumhydrogenphosphat, Lactose-Monohydrat, hochdisperses Siliciumdioxid, Povidon (K 25), Stearinsäure.

Catapresan 150, Tabletten

Maisstärke, Calciumhydrogenphosphat, Lactose-Monohydrat, hochdisperses Siliciumdioxid, Povidon (K 25), Stearinsäure.

Catapresan 300, Tabletten

Maisstärke, Calciumhydrogenphosphat, Lactose-Monohydrat, hochdisperses Siliciumdioxid, Povidon (K 25), Stearinsäure.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Keine besonderen Anforderungen an die Lagerung

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Catapresan Injektionslösung
 Farblose Glasampullen 1 ml
 Packung zu 5 Ampullen
 Klinikpackung zu 50 (10 × 5) Ampullen

Catapresan Tabletten
 PVC/Aluminiumblister

Catapresan 75:
 Faltschachteln mit 50 und 100 Tabletten
 Klinikpackung 500 (10 × 50) Tabletten

Catapresan 150:
 Faltschachteln mit 20, 50 und 100 Tabletten
 Klinikpackung 500 (10 × 50) Tabletten

Catapresan 300:
 Faltschachteln mit 50 und 100 Tabletten
 Klinikpackung 500 (10 × 50) Tabletten

6.6 Hinweise für die Handhabung und Entsorgung

Hinweise auf der Faltschachtel

7. Pharmazeutischer Unternehmer

Boehringer Ingelheim Pharma
 GmbH & Co. KG
 Binger Straße 173
 55216 Ingelheim am Rhein
 Telefon: (0 18 05) 77 90 90

Telefax: (0 61 32) 72 99 99
 www.medworld.de

8. Zulassungsnummer

Catapresan Injektionslösung:
 Reg.-Nr. C 1200

Catapresan 75, Tabletten
 Reg.-Nr. C 1253

Catapresan 150, Tabletten
 Reg.-Nr. C 1219

Catapresan 300, Tabletten
 Reg.-Nr. C 1201

9. Datum der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

Registriert

10. Stand der Information

Januar 2003

Diese Arzneimittel sind nach den gesetzlichen Übergangsvorschriften im Verkehr. Die behördliche Prüfung auf pharmazeutische Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit ist noch nicht abgeschlossen.

Zentrale Anforderung an:

BPI Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 12 55
 88322 Aulendorf