

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 de 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”.

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 metaboliëten 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 antihypertensieve 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 éénmaal dagse 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

- 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.

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

Clonidine en zijn metaboliëten worden voornamelijk via de nieren uitgescheiden. Bij patiënten met nierinsufficiëntie is aanpassing van de dosering vereist en wordt regelmatige controle van de nierfunctie aanbevolen (zie rubriek 4.2).

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

Patiënten dienen geïnstrueerd te worden de behandeling niet zonder overleg met de behandelend 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, palpities, 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 β -blokker onderbroken moet worden, dan moet de β -blokker als eerste geleidelijk worden uitgesloten en daarna clonidine.

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

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

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

Bij patiënten met autonome neuropathie, zoals bij diabetes mellitus, kan toediening van clonidine paradoxale toename van de bloeddruk geven. Bij diabetici heeft clonidine in de therapeutische dosering geen invloed op de insulinebehoefte of op de glucosetolerantie.

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.

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, β -blokkers, calcium antagonisten en ACE-remmers versterken.

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 negatief 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 vasculaire aandoeningen kan veroorzaken of verergeren.

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

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

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.

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 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.

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

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

Borstvoeding

Clonidine wordt via de moedermelk uitgescheiden. Er zijn echter onvoldoende gegevens bekend over het effect op de zuigeling. Het geven van borstvoeding tijdens gebruik van Catapresan 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 geïnformeerd te worden dat zij bijwerkingen kunnen ervaren zoals duizeligheid, sedatie en accommodatiestoornissen tijdens het gebruik van Catapresan. 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 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
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

Orgaansysteem	Bijwerking	Frequentie
	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 het Nederlandse Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

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 categorie: centraal werkende sympathicolytica, ATC-code C02AC01.

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.

Het antihypertensieve 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 Catapresan, wordt goed geabsorbeerd en er is geen first-passeffect. 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 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% 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 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 carcinogeniteit.

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride, zoutzuur, water voor injectie.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

36 maanden.

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

Bewaren beneden 25°C. Niet in koelkast of vriezer bewaren. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

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). Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel 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

Glenwood GmbH
Pharmazeutische Erzeugnisse
Arabellastr.17
81925 München
Duitsland
info@glenwood.de

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/ VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 april 1971

10 DATUM HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 16 september 2020