

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Clonistada® 0,15 mg Tabletten
Clonistada® 0,3 mg Tabletten
Clonistada® 0,25 mg Hartkapseln, retardiert

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Clonistada® 0,15 mg

1 Tablette enthält 0,15 mg Clonidinhydrochlorid.

Clonistada® 0,3 mg

1 Tablette enthält 0,3 mg Clonidinhydrochlorid.

Clonistada® retardiert

1 Hartkapsel, retardiert enthält 0,25 mg Clonidinhydrochlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

3. Darreichungsform

Clonistada® 0,15 mg/- 0,3 mg

Tablette

Runde, weiße, flache Tablette mit Bruchrille.

Die Tabletten können in gleiche Dosengeteilt werden.

Clonistada® retardiert

Hartkapsel, retardiert

Kapseloberteil: rot-orange opak, Kapselunterteil: pink-transparent gefüllt mit weißen bis leicht beige Pellets.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Clonistada® wird angewendet zur Behandlung aller Formen des Bluthochdrucks (arterielle Hypertonie), die nicht durch einen Tumor des Nebennierenmarks (Phäochromozytom) bedingt sind.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Dosierung von Clonidinhydrochlorid ist individuell vorzunehmen, wobei die Behandlung einschleichend mit niedrigen Dosen begonnen wird.

Die erforderlichen Tagesdosen liegen meist zwischen 0,075 und 0,6 mg Clonidinhydrochlorid und richten sich nach dem blutdrucksenkenden Effekt.

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

Orale und parenterale Dosen von 0,9–1,2 mg Clonidinhydrochlorid pro Tag sollten nicht überschritten werden, weil im höheren Bereich die periphere Wirkung auf Alpha-Rezeptoren überwiegt und eine Verminderung der blutdrucksenkenden Wirkung resultieren kann.

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

Die unverzögerten oralen Formen von Clonistada® werden in der Regel 2-mal täglich, die Retardformen 1-mal täglich eingenommen.

Für Erwachsene gelten folgende Dosierungsrichtlinien:

Clonistada® 0,15 mg

Für die Behandlung der mittelschweren Hypertonie

Zu Beginn der Behandlung: 2-mal täglich 0,075–0,15 mg Clonidinhydrochlorid (entsprechend 0,15–0,3 mg Clonidinhydrochlorid/Tag).

In Abhängigkeit von der Blutdrucksenkung kann eine schrittweise Steigerung der Dosis auf maximal 3-mal täglich 0,3 mg Clonidinhydrochlorid (entsprechend der Maximaldosis von 0,9 mg Clonidinhydrochlorid/Tag) vorgenommen werden. Es empfiehlt sich, in diesen Fällen die Therapie mit Clonistada® 0,3 mg Tabletten weiterzuführen, wobei die Umstellung unter stationären Bedingungen erfolgen sollte.

Clonistada® 0,3 mg

Zur Behandlung des schwer beeinflussbaren Hochdrucks

Für den Beginn der blutdrucksenkenden Behandlung sind in der Regel Darreichungsformen von Clonistada® mit geringerem Wirkstoffgehalt, wie z.B. Clonistada® 0,15 mg Tabletten, besser geeignet.

Die Dosierung von Clonistada® 0,3 mg sollte anfangs 2-mal täglich 0,15 mg Clonidinhydrochlorid (entsprechend 0,3 mg Clonidinhydrochlorid/Tag) betragen. In Abhängigkeit von der Blutdrucksenkung kann eine schrittweise Steigerung der Dosis auf maximal 3-mal täglich 0,3 mg Clonidinhydrochlorid (entsprechend der Maximaldosis von 0,9 mg Clonidinhydrochlorid/Tag) vorgenommen werden. Es empfiehlt sich, in diesen Fällen die Therapie mit den Clonistada® 0,3 mg Tabletten weiterzuführen, wobei die Einstellung auf eine höhere Dauerdosierung bis zu 1,2–1,8 mg Clonidinhydrochlorid in therapieresistenten Fällen nur unter stationären Bedingungen erfolgen darf.

Clonistada® retardiert

Zur Therapie von mittelschwerem Bluthochdruck oder in Fällen, bei denen eine tägliche Einmaldosis erwünscht ist

Die Dosierung sollte anfangs 1-mal täglich 0,25 mg Clonidinhydrochlorid betragen. In Abhängigkeit von der Blutdrucksenkung ist eine Dosiserhöhung auf 2-mal täglich 0,25 mg Clonidinhydrochlorid (entsprechend 0,5 mg Clonidinhydrochlorid/Tag) möglich, wobei jeweils 1 Hartkapsel morgens und abends im Abstand von 12 Stunden einzunehmen ist.

Beim Umstellen des Patienten von nicht-retardierten Formen auf die Retardform sollte die Verabreichung der 1. Hartkapsel ca. 8 Stunden nach Einnahme der letzten nicht-retardierten Arzneiform erfolgen.

Kinder und Jugendliche

Zur Anwendung von Clonidin bei Kindern und bei Jugendlichen unter 18 Jahren liegen keine ausreichenden wissenschaftlichen Belege vor. Deshalb wird der Einsatz von Clonidin bei Kindern und bei Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen.

Ältere Patienten

Bei Patienten über 65 Jahre sollte generell eine vorsichtige, langsame Blutdrucksenkung durchgeführt werden, d.h., der Behand-

lungsbeginn sollte mit niedrigen Dosen erfolgen.

Patienten mit Niereninsuffizienz

Die Einstellung und Therapie der Hypertonie bei Niereninsuffizienz mit Clonistada® bedarf generell besonderer Sorgfalt mit häufigen Blutdruckkontrollen. Bei eingeschränkter Nierenfunktion muss eine dem Schweregrad entsprechende Dosisanpassung erfolgen. Prädialytische Patienten kommen in der Regel mit Dosen von 0,3 mg Clonidinhydrochlorid pro Tag aus.

Bei Dialysepatienten ist eine zusätzliche Gabe von Clonidinhydrochlorid nicht erforderlich, da nur sehr geringe Mengen an Clonidinhydrochlorid durch die Hämodialyse entfernt werden.

Art und Dauer der Anwendung

Die Tabletten werden unzerkaut zu oder nach dem Essen mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen.

Die Hartkapseln werden ungeöffnet und unzerkaut morgens bzw. jeweils morgens und abends mit ausreichend Flüssigkeit nach der Mahlzeit eingenommen.

Anwendungsart und -dauer richten sich nach Art, Schwere und Verlauf der Erkrankung und werden vom Arzt festgelegt.

Die Arzneimittel sollten unter regelmäßiger Kontrolle des Blutdrucks in der vorgeschriebenen Dosierung angewendet werden.

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

Falls die Therapie mit Clonistada® beendet werden soll, muss die Dosis langsam stufenweise reduziert werden (so genanntes Ausschleichen), gegebenenfalls muss auf niedriger dosierte nicht-retardierte Formen umgestellt werden.

Dieses Vorgehen ist deshalb wichtig, weil das plötzliche Absetzen von Clonidinhydrochlorid, insbesondere nach langfristiger Behandlung und hohen Dosierungen, zu akuten Absetzerscheinungen u. a. in Form starker, eventuell auch lebensbedrohender, Blutdrucksteigerung und Herzjagen führen kann (siehe Abschnitt 4.4 und 4.8).

Sollte bei einer Kombinationsbehandlung von Clonistada® und einem Beta-Rezeptorenblocker eine Unterbrechung der blutdrucksenkenden Behandlung notwendig werden, dann ist zur Vermeidung bedrohlicher unerwünschter Wirkungen (sympathische Überreaktivität) in jedem Falle zuerst der Beta-Rezeptorenblocker langsam über mehrere Tage (ausschleichend) abzusetzen und erst danach, ebenfalls ausschleichend, die Einnahme von Clonistada® zu beenden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Bestimmte Erregungsbildungs- und Erregungsleitungsstörungen des Herzens, z.B. Sinusknotensyndrom oder AV-Block II. und III. Grades
- einer Herzschlagfolge unter 50 Schläge pro Minute (Bradykardie)

- Stillzeit
- Depressionen

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich bei

- koronarer Herzkrankheit, insbesondere im ersten Monat nach einem Herzinfarkt
- schwerer Herzinsuffizienz (NYHA IV)
- fortgeschrittener chronischer arterieller Verschlusskrankheit sowie bei Raynaud-Syndrom und bei der Thrombendangiitis obliterans
- zerebrovaskulärer Insuffizienz
- fortgeschrittener Niereninsuffizienz
- Obstipation
- Polyneuropathie.

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

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

Nach dem plötzlichen Absetzen von Clonidinhydrochlorid, 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). Ein übermäßiger Blutdruckanstieg in Folge des Absetzens der Clonistada®-Therapie kann durch die intravenöse Gabe von Phentolamin oder Tolazolin behandelt werden (siehe Abschnitt 4.5).

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung und Sicherheit von Clonidinhydrochlorid bei Kindern und Jugendlichen ist nicht ausreichend durch randomisierte, kontrollierte Studien belegt und kann daher für die Behandlung dieser Patienten nicht empfohlen werden.

Insbesondere bei der nicht zugelassenen Anwendung von Clonidinhydrochlorid mit Methylphenidat bei Kindern mit ADHS wurden schwerwiegende unerwünschte Reaktionen, einschließlich Todesfällen, beobachtet. Daher wird von Clonidinhydrochlorid in dieser Kombination abgeraten.

Clonistada® 0,15 mg/- 0,3 mg

Patienten mit der seltenen hereditären Galaktose-Intoleranz, Laktase-Mangel oder Glukose-Galaktose-Malabsorption sollten Clonistada® 0,15 mg/- 0,3 mg nicht einnehmen.

Clonistada® retardiert

Patienten mit der seltenen hereditären Fruktose-Intoleranz, Glukose-Galaktose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten Clonistada® retardiert nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Anwendung von Clonistada® 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 Clonidinhydrochlorid.
- α_2 -Rezeptorenblocker wie Tolazolin oder Phentolamin: Abschwächung bis Aufhebung der blutdrucksenkenden Wirkung von Clonidinhydrochlorid.
- Tricyclische Antidepressiva, Neuroleptika: Abschwächung bis Aufhebung der blutdrucksenkenden Wirkung von Clonidinhydrochlorid, Auftreten oder Verstärkung orthostatischer Regulationsstörungen.
- Hypnotika, Sedativa, Alkohol: Verstärkung oder unvorhersehbare Veränderungen der Wirkungen der Hypnotika oder Sedativa bzw. des Alkohols.
- Herzirksame Glykoside, β -Rezeptorenblocker: Verlangsamung der Herzschlagfolge (Bradykardie), Herzrhythmusstörungen der langsamen Form (AV-Blockierungen). Bei gleichzeitiger Gabe eines Beta-Rezeptorenblockers kann nicht ausgeschlossen werden, dass eine periphere Gefäßerkrankung ausgelöst oder verstärkt wird.
- Haloperidol: Aufgrund 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.

Kinder und Jugendliche

Insbesondere bei der nicht zugelassenen Anwendung von Clonidinhydrochlorid mit Methylphenidat bei Kindern mit ADHS wurden schwerwiegende unerwünschte Reaktionen, einschließlich Todesfällen, beobachtet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen nur unzureichende Daten über die Anwendung von Clonidinhydrochlorid in der Schwangerschaft vor. Clonistada® darf in der Schwangerschaft nur bei strenger Indikationsstellung unter sorgfältiger Überwachung von Mutter und Kind angewendet werden (siehe Abschnitt 5.3).

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

Es liegen keine hinreichenden Erfahrungen zu den Langzeitauswirkungen einer pränatalen Exposition vor. Präklinische Untersuchungen ergaben keine Hinweise auf indirekten oder direkten schädigenden Einfluss hinsichtlich der Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

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

Fertilität

Es wurden keine Untersuchungen zu Clonidinhydrochlorid hinsichtlich der Wirkung auf die menschliche Fertilität durchgeführt. Präklinische Untersuchungen ergaben keine Hinweise auf indirekten oder direkten schädigenden Einfluss hinsichtlich der Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien hinsichtlich der Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt. Jedoch sollten Patienten darauf hingewiesen werden, dass unerwünschte Wirkungen wie z.B. Schwindel, Sedierung und Akkomodationsstörungen während der Behandlung mit Clonistada® auftreten können. Deswegen sollte beim Führen von Fahrzeugen, Bedienen von Maschinen oder Arbeiten ohne sicheren Halt zur Vorsicht geraten werden. Falls derartige Nebenwirkungen auftreten, sollten die Patienten potentiell gefährliche Tätigkeiten wie das Führen von Fahrzeugen, Bedienen von Maschinen oder Arbeiten ohne sicheren Halt vermeiden.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Depression, Schlafstörungen.
Gelegentlich: Alpträume, wahnhafte Wahrnehmung, Halluzination.
Nicht bekannt: Verwirrheitszustand.

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Schwindel, Sedierung.
Häufig: Kopfschmerzen.
Gelegentlich: Parästhesien.

Augenerkrankungen

Selten: Verminderung des Tränenflusses,
Nicht bekannt: Akkomodationsstörungen.

Herzerkrankungen

Gelegentlich: Sinusbradykardie.
Selten: AV-Blockierungen.
Nicht bekannt: Bradyarrhythmie, Verstärkung einer bestehenden Herzinsuffizienz.

Gefäßerkrankungen

Sehr häufig: Orthostatische Hypotonie.
Gelegentlich: Raynaud-Syndrom.
Nicht bekannt: Blutdruckanstieg bei Therapiebeginn

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Selten: Trockenheit der Nasenschleimhaut.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Mundtrockenheit.
Häufig: Obstipation, Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen in den Speicheldrüsen
Selten: Pseudoobstruktion des Kolons.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Hautausschlag, Juckreiz, Urtikaria.
Selten: Alopecie.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Nicht bekannt: Miktionsstörungen, Abnahme der Harnproduktion (durch Minderperfusion der Niere).

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Häufig: erektile Dysfunktion.
Selten: Gynäkomastie.
Nicht bekannt: Abnahme der Libido.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Müdigkeit.
Gelegentlich: Unwohlsein.

Untersuchungen

Selten: Anstieg des Blutzuckers.
Nicht bekannt: Veränderung der Leberfunktions-tests, positiver Coombs-Test, Gewichtsabnahme.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn

Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome einer 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.

Therapie einer Intoxikation

- Giftenfernung (z.B. Erbrechen auslösen, Magenspülung)
- Flachlage
- Überwachung der vitalen Funktionen gegebenenfalls künstliche Beatmung, externer 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 Clonidinhydrochlorid nur in geringem Umfang dialysierbar ist.

5. Pharmakologische Eigenschaften**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihypertonikum, zentraler Alpha-Rezeptoragonist
ATC-Code: C02AC01

Clonidinhydrochlorid ist ein Imidazolinderivat, das als zentral wirkendes α -Sympathomimetikum im Zentralnervensystem vorwiegend die postsynaptischen α_2 -adrenergen Rezeptoren stimuliert. Dadurch kommt es zu einer Verminderung der Sympathikusaktivität. 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 Clonidinhydrochlorid.

Clonidinhydrochlorid 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 Clonidinhydrochlorid 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 Clonidinhydrochlorid bewirkt eine Abschwächung der Gefäßreaktion auf extern zugeführte vasoaktive Substanzen.

In fünf klinischen Studien mit pädiatrischen Patienten wurde die Wirksamkeit von Clonidinhydrochlorid bei der Behandlung des Bluthochdrucks untersucht. Die Wirksam-

keitsdaten bestätigen die blutdrucksenkende Wirkung von Clonidinhydrochlorid auf den systolischen und diastolischen Blutdruck. Auf Grund des beschränkten Datenumfanges und von methodischen Mängeln kann jedoch keine endgültige Aussage zur Anwendung von Clonidinhydrochlorid bei Kindern mit Bluthochdruck gemacht werden.

Die Wirksamkeit von Clonidinhydrochlorid wurde auch in einigen klinischen Studien mit pädiatrischen Patienten mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS), Tourette-Syndrom und Stottern untersucht. Die Wirksamkeit von Clonidinhydrochlorid bei diesen Erkrankungen/Störungen konnte nicht gezeigt werden.

Es gab auch zwei kleine pädiatrische Studien zur Behandlung der Migräne, die beide keine Wirksamkeit belegten.

Die häufigsten Nebenwirkungen in den pädiatrischen Studien waren Benommenheit, Mundtrockenheit, Kopfschmerzen, Schwindel und Schlafstörungen. Bei Kindern und Jugendlichen könnten diese Nebenwirkungen erhebliche Auswirkungen auf das alltägliche Verhalten haben.

Insgesamt wurde die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Clonidinhydrochlorid bei Kindern und Jugendlichen nicht festgestellt (siehe Abschnitt 4.2).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**Resorption und Verteilung**

Die Pharmakokinetik von Clonidinhydrochlorid weist im Bereich von 75–300 µg eine Dosisproportionalität auf. Clonidinhydrochlorid wird gut absorbiert und unterliegt einem geringen First-Pass-Effekt. Maximale Plasmakonzentrationen werden innerhalb von 1–3 Stunden nach oraler Gabe erreicht.

Clonidinhydrochlorid wird schnell und ausgiebig ins Gewebe verteilt und überwindet die Blut-Gehirn- ebenso wie die Plazentaschranke. Die Plasmaproteinbindung beträgt 30–40 %.

Clonidinhydrochlorid geht beim Menschen in die Muttermilch über. Jedoch gibt es nur unzureichende Informationen über die Auswirkungen auf das Neugeborene.

Biotransformation und Elimination

Die terminale Halbwertszeit von Clonidinhydrochlorid bewegt sich im Bereich von 5–25,5 Stunden. Bei Patienten mit schwer geschädigter Nierenfunktion kann sie bis zu 41 Stunden verlängert sein.

Ungefähr 70% der verabreichten Dosis werden mit dem Harn hauptsächlich in Form der unveränderten Muttersubstanz (40–60% der Dosis) ausgeschieden. Der Hauptmetabolit p-Hydroxy-Clonidin ist pharmakologisch inaktiv. Ungefähr 20% der Gesamtmenge werden mit dem Stuhl ausgeschieden.

Die Pharmakokinetik von Clonidinhydrochlorid wird weder durch Nahrung noch durch die Rasse des Patienten beeinflusst.

Die blutdrucksenkende Wirkung wird bei Plasmakonzentrationen zwischen ungefähr 0,2 und 2,0 ng/ml bei Patienten mit normaler Nierenfunktion erreicht. Die hypotensive Wirkung ist abgeschwächt oder nimmt ab bei Plasmakonzentrationen über 2,0 ng/ml.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**Akute Toxizität**

Studien zur Toxizität mit einer Einzeldosis Clonidinhydrochlorid wurden an verschiedenen Tierarten nach oraler und parenteraler Applikation durchgeführt. Die approximativen LD₅₀-Werte nach oraler Gabe lagen bei 70 mg/kg bei Mäusen, 190 mg/kg bei Ratten, > 15 mg/kg bei Hunden und 150 mg/kg bei Affen. Nach subkutaner Injektion lagen die LD₅₀-Werte bei > 3 mg/kg bei Hunden und bei 153 mg/kg bei Ratten. Nach intravenöser Gabe lag die tödliche Dosis zwischen 6 mg/kg bei Hunden und < 21 mg/kg bei Ratten.

Artübergreifende Anzeichen einer Toxizität nach Gabe von Clonidinhydrochlorid waren Exophthalmus, Ataxie und Tremor unabhängig von der Applikationsform. Bei letaler Dosis kam es zu tonisch-klonischen Krämpfen. Zusätzlich wurden Erregung und Aggressivität im Wechsel mit Sedierung (Mäuse, Ratten, Hunde), Speichelbildung und Tachypnoe (Hunde) sowie Hypothermie und Apathie (Affen) beobachtet.

Chronische Toxizität/Subchronische Toxizität

Toxizitätsstudien mit wiederholter oraler Dosis bis zu 18 Monaten haben ergeben, dass Clonidinhydrochlorid bei einer Dosis von 0,1 mg/kg bei Ratten, 0,03 mg/kg bei Hunden und 1,5 mg/kg bei Affen gut verträglich ist. In einer 13-wöchigen Studie an Ratten lag der Wert, bis zu dem keine unerwünschten Ereignisse auftraten (no adverse effect level = NOAEL), bei 0,05 mg/kg nach subkutaner Gabe. Nach intravenöser Gabe tolerierten Kaninchen und Hunde eine Gabe von 0,01 mg/kg/Tag über 5 bzw. 4 Wochen. Höhere Dosierungen verursachten Hyperaktivität, Aggression, geringere Nahrungsaufnahme und Gewichtszunahme (Ratten), Sedierung (Kaninchen) oder einen Anstieg des Herz- bzw. Lebergewichts in Kombination mit einem Anstieg des Serum-GPT, alkalischer Phosphatase und des Alpha-Globulin-Spiegels sowie herdförmigen Lebernekrosen (Hund).

Mutagenität/tumorerzeugendes Potenzial

Es gab kein mutagenes Potenzial im Ames-Test und im Mikronukleus-Test bei Mäusen. Clonidinhydrochlorid zeigte kein onkogenes Potenzial bei Karzinogenitäts-Tests an Ratten.

Reproduktionstoxizität

Es gab keinerlei Anzeichen eines teratogenen Potenzials nach oraler Gabe von 2,0 mg/kg bei Mäusen und Ratten und von 0,09 mg/kg bei Kaninchen bzw. bei subkutaner (0,015 mg/kg, Ratten) und intravenöser Behandlung (0,15 mg/kg, Kaninchen). Bei Ratten wurde eine erhöhte Resorptionsrate bei oraler Gabe von > 0,015 mg/kg/Tag beobachtet, dies ist allerdings abhängig von der Dauer der Applikation. Die Fruchtbarkeit bei Ratten war bis zu einer Menge von 0,15 mg/kg nicht beeinträchtigt. Dosierungen von bis zu 0,075 mg/kg hatten keine Auswirkungen auf die peri- und postnatale Entwicklung der Nachkommenschaft.

6. Pharmazeutische Angaben**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile****Clonistada® 0,15 mg/- 0,3 mg**

Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Maisstärke, Povidon K25, Hochdisperses Siliciumdioxid, Talkum.

Clonistada® retardiert

Ethylcellulose, Gelatine, Natriumdodecylsulfat, Schellack, Talkum, Gereinigtes Wasser, Zuckerpellets (Maisstärke und Sucrose), Erythrosin (E 127), Titandioxid (E 171), Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E 172).

6.2 Inkompatibilitäten

Bisher keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Clonistada® 0,15 mg/- 0,3 mg:
5 Jahre.

Clonistada® retardiert:
4 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Clonistada® 0,15 mg/- 0,3 mg:
Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Clonistada® retardiert:
Nicht über + 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/PVC Blister.

Clonistada® 0,15 mg

Originalpackung mit 20, 50 und 100 Tabletten.

Clonistada® 0,3 mg/retardiert

Originalpackung mit 50 und 100 Tabletten bzw. Hartkapseln, retardiert.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

STADapharm GmbH
Stadastraße 2 – 18
61118 Bad Vilbel
Telefon: 06101 603-0
Telefax: 06101 603-259
Internet: www.stada.de

Nur für Clonistada® 0,15 mg/- 0,3 mg:**Mitvertrieb**

ALIUD PHARMA® GmbH
Gottlieb-Daimler-Straße 19
D-89150 Laichingen
info@aliud.de

8. Zulassungsnummern

5540.00.00
5540.01.00
4428.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

27.11.1984/26.01.2005
27.11.1984/26.01.2005
26.01.1984/04.04.2005

10. Stand der Information

März 2015

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin