

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Clonidin-ratiopharm[®] 300
300 Mikrogramm Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 0,3 mg Clonidinhydrochlorid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 37,8 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Gelbliche bis grünlichgelbe, runde, bikonvexe Tabletten.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Antihypertonikum, zentraler α -Rezeptoragonist.

Clonidin-ratiopharm[®] 300 wird bei allen Formen des krankhaft erhöhten Blutdrucks angewendet, sofern sie nicht durch einen Tumor des Nebennierenmarks (Phäochromozytom) bedingt sind.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Für *Clonidin-ratiopharm[®] 300* gibt es keine Indikation für die Anwendung bei Kindern.

Die Dosierung von *Clonidin-ratiopharm[®] 300* wird individuell festgelegt, wobei die Behandlung einschleichend mit niedrigen Dosen begonnen werden sollte. Die erforderlichen Tagesdosen liegen meist zwischen 0,075 und 0,6 mg Clonidinhydrochlorid und richten sich nach dem blutdrucksenkenden Effekt.

Orale und parenterale Dosen von 0,9-1,2 mg Clonidinhydrochlorid pro Tag sollten nicht überschritten werden.

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

Bei der Einstellung schwerer Hochdruckformen können in Ausnahmefällen Maximaldosen von 1,2-1,8 mg Clonidinhydrochlorid erforderlich sein, die parenteral über den Tag verteilt verabreicht werden können.

Clonidin-ratiopharm[®] 300 wird in der Regel 2-mal täglich eingenommen.

Für Erwachsene und Jugendliche über 50 kg Körpergewicht gelten folgende Dosierungsrichtlinien

Zur Behandlung schwer beeinflussbaren Hochdrucks

Für den Beginn der blutdrucksenkenden Behandlung sollten für eine 2-mal tägliche Einnahme in der Regel Darreichungsformen von Clonidinhydrochlorid mit geringerem Wirkstoffgehalt (wie z. B. *Clonidin-ratiopharm[®] 75 µg* und *Clonidin-ratiopharm[®] 150 µg*) verabreicht werden.

Die Dosierung 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 1 Tablette *Clonidin-ratiopharm[®] 300* (entspricht der Maximaldosis von 0,9 mg Clonidinhydrochlorid/Tag) vorgenommen werden.

Dosierung bei Niereninsuffizienz

Die Einstellung und Behandlung des Bluthochdrucks bei Niereninsuffizienz mit Clonidinhydrochlorid erfordert besondere Sorgfalt und häufigere Blutdruckkontrollen; prädialytische Patienten kommen in der Regel mit Dosen von 0,3 mg Clonidinhydrochlorid/Tag oral aus.

Dosierung bei älteren Patienten

Bei Patienten über 65 Jahre sollte generell eine vorsichtige, langsame Blutdrucksenkung durchgeführt werden, d. h. der Behandlungsbeginn sollte mit niedrigen Dosen erfolgen.

Art und Dauer der Anwendung

Falls bei einer Kombinationsbehandlung von Clonidinhydrochlorid und einem Beta-Rezeptorenblocker eine Unterbrechung der blutdrucksenkenden Behandlung notwendig wird, 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 langsam ausschleichend, Clonidinhydrochlorid.

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

Hinweise zur Art, Dauer und Beendigung der Anwendung

Anwendungsart und -dauer sind dem individuellen Krankheitsbild anzupassen und werden vom Arzt festgelegt.

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

Falls das Arzneimittel nicht weiter eingenommen werden soll, ist die Therapie durch stufenweise Verringerung der Medikamentenmenge ausschleichend zu beenden (so genanntes Ausschleichen), ggf. Umstellung auf niedrig dosierte Formen.

Dieses Vorgehen ist deshalb wichtig, weil das plötzliche Absetzen von Clonidinhydrochlorid, insbesondere nach langfristiger Behandlung und hohen Dosierungen, akut einen überschießenden Blutdruckanstieg sowie Tachykardie, begleitet von Kopfschmerz, Übelkeit, Nervosität, Zittern und Unruhe (Rebound-Phänomen) hervorrufen kann.

Bei einem Bluthochdruck, der durch ein Phäochromozytom verursacht ist, kann kein therapeutischer Effekt von *Clonidin-ratiopharm[®] 300* erwartet werden.

4.3 Gegenanzeigen

Clonidin-ratiopharm[®] 300 darf nicht angewendet werden:

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich bei:

- koronarer Herzkrankheit, insbesondere bei frischem Myokardinfarkt
- schwerer Herzinsuffizienz (NYHA IV)
- fortgeschrittener chronischer arterieller Verschlusskrankheit sowie bei der Thrombendangiitis obliterans und beim Raynaud-Syndrom
- zerebrovaskulärer Insuffizienz
- fortgeschrittener Niereninsuffizienz
- Obstipation
- Polyneuropathie

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

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

Sonstige Bestandteile

Lactose

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten *Clonidin-ratiopharm[®] 300* nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Anwendung von *Clonidin-ratiopharm[®] 300* 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: Abschwächung bis Aufhebung der blutdrucksenkenden Wirkung von Clonidinhydrochlorid
- trizyklische 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
- 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.
- kochsalzarme Diät: Verstärkung der blutdrucksenkenden Wirkung von Clonidinhydrochlorid
- pharmakologisch ähnlich wirkende Stoffe wie Alpha-Methyldopa, Guanfacin, Guanabenz oder Reserpin: die gleichzeitige Anwendung von Clonidinhydrochlorid ist nicht sinnvoll.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

In der Schwangerschaft und Stillzeit soll Clonidin nicht angewendet werden.

Clonidin ist plazentagängig und erreicht im Nabelschnurblut maternale Konzentrationswerte.

Stillzeit

Clonidin wird in die Muttermilch sezerniert, die Konzentrationen in der Milch sind etwa doppelt so hoch wie im mütterlichen Plasma.

Für eine endgültige Beurteilung der Sicherheit einer Clonidin-Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit reichen die vorliegenden Daten nicht aus.

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

Die Behandlung des Bluthochdrucks mit diesem Arzneimittel bedarf der regelmäßigen ärztlichen Kontrolle. Durch individuell auftretende unterschiedliche Reaktionen kann die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt werden. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn, Dosiserhöhung und Präparatewechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

sehr häufig	≥ 1/10
häufig	≥ 1/100, < 1/10
gelegentlich	≥ 1/1.000, < 1/100
selten	≥ 1/10.000, < 1/1.000
sehr selten	< 1/10.000
nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Schlafstörungen, depressive Verstimmungen

Gelegentlich: Alpträume, Wahrnehmungsstörungen, Sinnestäuschungen

Selten: vorübergehende Verwirrheitszustände

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Abgeschlagenheit und Müdigkeit

Häufig: Kopfschmerzen

Gelegentlich: Missempfindungen in Händen und Füßen (Parästhesien)

Augenerkrankungen

Selten: Verminderung des Tränenflusses, Akkommodationsstörungen

Herzkrankungen

Gelegentlich: Reduzierung der Herzfrequenz (Bradykardie)

Selten: Verstärkung bestimmter Formen von bereits bestehenden Herzrhythmusstörungen (AV-Blockierungen, AV-Dissoziation), Verstärkung einer bestehenden Herzinsuffizienz

Gefäßkrankungen

Sehr häufig: orthostatische Dysregulation wie Schwarzwerden vor den Augen beim Lagewechsel vom Liegen zum Stehen sowie Schwindel und Kollapsneigung in aufrechter Körperhaltung

Gelegentlich: Durchblutungsstörungen der Hände und Füße (Raynaud-Syndrom)

Selten: anfänglicher (paradoxe) Blutdruckanstieg bei Therapiebeginn

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Selten: Austrocknen der Nasenschleimhäute

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Mundtrockenheit

Häufig: Obstipation und Verstärkung einer Obstipation, Übelkeit, Erbrechen, Parotisschmerz

Selten: Pseudoobstruktion des Dickdarms

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

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

Selten: Haarausfall (Alopezie)

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

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

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Häufig: Abnahme von Potenz und Libido

Selten: Gynäkomastie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich: Unwohlsein

Selten: Gewichtsabnahme, vorübergehende Gewichtszunahme bei Behandlungsbeginn

Untersuchungen

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

Hinweis:

Bei plötzlichem Abbruch der Behandlung kann es zum Rebound-Phänomen mit krisenhaftem Blutdruckanstieg sowie zu Tachykardie, Unruhe, Nervosität, Zittern, Kopfschmerzen und/oder Übelkeit kommen. Clonidinhydrochlorid sollte deshalb nicht abrupt und/oder ersatzlos abgesetzt werden.

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

Das klinische Bild zeigt abhängig vom Ausmaß der Intoxikation im Wesentlichen kardiovaskuläre und zentralnervöse Symptome: Hautblässe, Miosis (Lichtreflexe vorhanden), Mundtrockenheit, Sedation bis Somnolenz, Hypotonie, orthostatische Beschwerden, Bradykardie, Herzrhythmusstörungen (AV-Blockierungen), abgeschwächte oder fehlende Reflexe.

Selten und nach hohen Dosen auch Blutdruckanstieg. In schweren Fällen Atemdepression mit kurzen Apnoe-Phasen.

Therapie

Neben allgemeinen Maßnahmen (primäre Giftentfernung, Flachlagerung) müssen unter intensivmedizinischen Bedingungen die vitalen Parameter überwacht und ggf. korrigiert werden: ggf. sind künstliche Beatmung, der Einsatz eines externen Schrittmachers, intravenöse Gabe von Sympathomimetika und/oder Plasmaexpander angezeigt, bei Bradykardie kann Atropin subkutan oder intravenös unter EKG-Kontrolle gegeben werden; bei Bradykardie und Blutdruckabfall kann beispielsweise Dopamin intravenös verabreicht werden.

Antidot:

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

Hämodialyse ist möglich, in ihrer Effektivität jedoch begrenzt, da Clonidin nicht vollständig dialysierbar ist.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihypertensivum, zentral wirkend

ATC-Code: C02AC01

Clonidin ist ein Imidazolderivat, welches im ZNS vorwiegend die postsynaptischen α_2 -adrenergen Rezeptoren stimuliert. Die Affinität zu α_2 -Rezeptoren ist 10-fach stärker ausgeprägt als zu α_1 -Rezeptoren und bestimmt somit den Wirkungscharakter.

Dadurch kommt es zu einer Verminderung der Sympathikusaktivität bei gleichzeitiger Steigerung des Vagotonus. Beides führt zuerst durch Senkung der Herzfrequenz zu einer Reduzierung des Herz-Zeit-Volumens, später zu einer Herabsetzung des peripheren Gefäßwiderstandes. Die blutdrucksenkende Wirkung von Clonidin wird durch eine Verminderung der Reninfreisetzung unterstützt. Zusätzlich ist die Noradrenalinausschüttung durch präsynaptische α_2 -Wirkung herabgesetzt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Clonidin wird nach oraler Gabe rasch und praktisch vollständig resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen werden nach 1-2 Stunden erreicht. Die Wirkdauer beträgt 6-10 Stunden.

Verteilung

Clonidin verteilt sich rasch im Gewebe und passiert auf Grund hoher Lipophilie die Blut-Hirn-Schranke. Das Verteilungsvolumen nach oraler Gabe von 0,3 mg Clonidin beträgt 3,2-5,6 l/kg Körpergewicht.

Die Plasmaproteinbindung wurde *in vitro* zu 30-40 % gemessen.

Biotransformation und Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit unterliegt erheblichen interindividuellen Schwankungen; sie beträgt 6-24 Stunden und kann in Abhängigkeit vom Ausmaß der Nierenfunktionseinschränkung bis etwa 40 Stunden betragen.

Etwa 70 % der applizierten Dosis werden beim Menschen innerhalb von 96 Stunden renal ausgeschieden (etwa 60 % in unveränderter Form). Ein geringer Teil wird in der Leber metabolisiert, der Hauptmetabolit p-Hydroxy-Clonidin ist pharmakologisch inaktiv und macht 7-10 % der ausgeschiedenen Menge aus. Etwa 20 % der Gesamtmenge werden fäkal eliminiert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Die LD₅₀-Werte bei oraler Gabe liegen bei Nagern zwischen 71 und 300 mg/kg und beim Hund zwischen 30 und 100 mg/kg. Beim Rhesusaffen betrug die minimale letale Dosis 150 mg/kg.

Chronische Toxizität

Untersuchungen zur chronischen Toxizität an Ratte und Affe bis 0,1 bzw. 1,5 mg/kg/Tag haben keine Hinweise auf toxische Effekte ergeben. Beim Hund kam es zur Erhöhung der SGOT- und SGPT-Aktivität (0,3 mg/kg oral) und der alkalischen Phosphatase (0,5 mg/kg i.v., 3 mg/kg oral). In Einzelfällen wurden Leberzellnekrosen oder -narben gefunden. Die höhere Empfindlichkeit des Hundes ist auf dessen Fähigkeit, Clonidin praktisch völlig abzubauen, zurückzuführen. Der Mensch metabolisiert Clonidin in geringerem Umfang.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Clonidin wurde nur unzureichend bezüglich mutagener Wirkungen geprüft. Ein *In-vitro*-Test (Ames-Test) und ein *In-vivo*-Test (Mikrokerntest) verliefen negativ.

Langzeituntersuchungen an Ratte und Maus ergaben keine Hinweise auf ein tumorerzeugendes Potential.

Reproduktionstoxizität

Bei Untersuchungen an mehreren Tierspezies haben sich keine Hinweise auf teratogene Wirkungen ergeben.

Embryotoxische Wirkungen sind bei Ratten und Kaninchen bei Dosen von 150 bzw. 90 µg/kg/Tag beschrieben. Die postnatale Entwicklung der Nachkommen war bei Ratten bei einer Dosis von 150 µg/kg/Tag (oral) verzögert. Auswirkungen auf die Fertilität von Elterntieren und Nachkommen wurden nicht festgestellt.

Bei Gabe von Clonidin an ungeborene Ratten zeigten später die adulten Tiere dauerhafte Veränderungen an Neurotransmitter-Rezeptoren.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat
Kartoffelstärke
Gelatine
Talkum
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzl.]
Chinolingelb (E 104)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Tabletten in Blistern, verpackt in Faltschachteln.
Faltschachteln mit 20, 50 und 100 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER

7470.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 12. März 1986
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 07. Juni 2004

10. STAND DER INFORMATION

September 2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig