

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Clonidin-Carinopharm 0,15 mg/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Ampulle mit 1,0 ml enthält 0,15 mg Clonidinhydrochlorid (entspricht 0,13 mg Clonidin).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

Clonidin-Carinopharm ist eine klare, farblose Injektionslösung mit einem pH-Wert von 3,8 bis 6 und einer Osmolalität von 260 bis 320 mosmol/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Hochdruckkrisen und Hochdruckfälle, in denen eine orale Anwendung vorübergehend nicht möglich ist.

Einleitung einer stationären Behandlung bei schwer beeinflussbaren Hochdruckfällen.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung*Erwachsene*

Die Dosierung von Clonidin-Carinopharm soll individuell erfolgen, wobei mit niedrigen Dosen begonnen wird. Die erforderlichen Tagesdosen liegen meist zwischen 0,15 mg und 0,6 mg Clonidinhydrochlorid und richten sich nach dem blutdrucksenkenden Effekt.

Parenterale Dosen von 0,9 mg Clonidinhydrochlorid pro Tag sollten nicht überschritten 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.

Für Erwachsene gelten folgende Dosierungsrichtlinien:

Zur Behandlung von Hochdruckkrisen kann die subkutane oder intramuskuläre Injektion mit unverdünntem Clonidin-Carinopharm (vorzugsweise initial mit einer ½ Ampulle = 0,075 mg Clonidinhydrochlorid) vorgenommen werden. Die sehr langsam vorzunehmende intravenöse Gabe ist nur mit der verdünnten Lösung durchzuführen (Hinweise zur Verdünnung siehe Abschnitt 6.6). Für die i.v. Infusion wird eine Dosierung von 0,2 µg/kg/Minute empfohlen.

Um einen vorübergehenden Blutdruckanstieg zu vermeiden, sollte eine Infusionsrate von 0,5 µg/kg/Minute nicht überschritten werden.

Es sollten pro Infusion nicht mehr als 0,15 mg Clonidinhydrochlorid verabreicht werden. Gegebenenfalls kann die Gabe von 1 Ampulle bis zu 4-mal am Tag (entsprechend 0,6 mg Clonidinhydrochlorid/Tag) wiederholt werden.

Kinder und Jugendliche

Zur Anwendung von Clonidinhydrochlorid bei Kindern und bei Jugendlichen unter 18 Jahren liegen keine ausreichenden wis-

senschaftlichen Belege vor. Deshalb wird der Einsatz von Clonidinhydrochlorid bei Kindern und bei Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen.

Dosierung bei Niereninsuffizienz

Die Einstellung und Therapie der Hypertonie bei Niereninsuffizienz mit Clonidinhydrochlorid bedarf generell besonderer Sorgfalt mit häufigeren 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.

Dosierung bei älteren Patienten

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

Art der Anwendung

Die Injektionslösung kann subkutan (s.c.), intramuskulär (i.m.) und nach Verdünnung intravenös appliziert werden.

Die intravenöse Anwendung von Clonidin-Carinopharm 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 daraufhin, dass die intravenöse, intramuskuläre oder subkutane Verabreichung von Clonidin-Carinopharm gewährleistet sein muss.

Hinweise zur Art, Dauer und Beendigung der Anwendung

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

Die Dauer der Anwendung bestimmt der behandelnde Arzt.

Falls das Arzneimittel nicht weiter angewendet werden soll, muss die Dosis langsam stufenweise reduziert werden (sogenanntes Ausschleichen).

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 (siehe Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“) führen kann (siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

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 – Clonidinhydrochlorid abgesetzt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Clonidin-Carinopharm darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile
- 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

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 Thromboangiitis obliterans
- zerebrovaskulärer Insuffizienz
- fortgeschrittener Niereninsuffizienz
- Obstipation
- Polyneuropathie

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

Bei Patienten mit diagnostizierter Depression ist Clonidin mit Vorsicht anzuwenden.

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

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

Die Behandlung des Bluthochdrucks mit Clonidin-Carinopharm Injektionslösung bedarf besonderer ärztlicher Aufsicht. Bei unsachgemäß rascher intravenöser Injektion (Bolus) sind in Einzelfällen initial für einige Minuten systolische Blutdruckerhöhungen um bis zu maximal 20 mmHg beobachtet worden (Hinweise in Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“ 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 Clonidin-Carinopharm-Therapie kann durch die intravenöse Gabe von Phentolamin oder Tolazolin behandelt werden (siehe Abschnitt 4.5).

Clonidin-Carinopharm Injektionslösung enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Ampulle, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

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 Patienten mit ADHS wurden schwerwiegende unerwünschte Reaktionen, einschließlich Todesfällen, beobachtet. Daher wird von Clonidinhydrochlorid in dieser Kombination abgeraten.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Anwendung von Clonidinhydrochlorid 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 Wasser retinierende 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
- 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 Clonidinhydrochlorid 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. Clonidin-Carinopharm darf in der Schwangerschaft nur bei strenger Indikationsstellung unter sorgfältiger Überwachung von Mutter und Kind angewendet werden (siehe Abschnitt 5.3 „Präklinische Daten zur Sicherheit“).

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

Die intravenöse Injektion von Clonidin-Carinopharm darf in der Schwangerschaft nicht erfolgen.

Es liegen keine hinreichenden Erfahrungen zu den Langzeitauswirkungen einer pränatalen Exposition vor. Präklinische Untersuchungen ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3 „Präklinische Daten zur Sicherheit“).

Stillzeit

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

Fertilität

Es wurden keine klinischen Untersuchungen zu Clonidinhydrochlorid hinsichtlich der Wirkung auf die menschliche Fertilität durchgeführt. Präklinische Untersuchungen ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3 „Präklinische Daten zur Sicherheit“).

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 Akkommodationsstörungen während der Behandlung mit Clonidin-Carinopharm 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 potenziell gefährliche Tätigkeiten wie das Führen von Fahrzeugen, Bedienen von Maschinen oder Arbeiten ohne sicheren Halt vermeiden.

4.8 Nebenwirkungen

Die meisten Nebenwirkungen sind mild und lassen im Verlauf der Therapie nach.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Siehe Tabelle

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig

- Depression
- Schlafstörungen

Gelegentlich

- Alpträume
- wahnhafte Wahrnehmung
- Halluzination

Häufigkeit nicht bekannt

- Verwirrheitszustand

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig

- Schwindel
- Sedierung

Häufig

- Kopfschmerzen

Gelegentlich

- Parästhesien

Augenerkrankungen

Selten

- Verminderung des Tränenflusses

Häufigkeit nicht bekannt

- Akkommodationsstörungen

Herzkrankungen

Gelegentlich

- Sinusbradykardie

Selten

- AV-Blockierungen

Häufigkeit nicht bekannt

- Bradyarrhythmie
- Verstärkung einer bestehenden Herzinsuffizienz

Gefäßerkrankungen

Sehr häufig

- orthostatische Hypotonie

Gelegentlich

- Raynaud-Syndrom

Häufigkeit 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

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	($< 1/10\,000$)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes**Gelegentlich**

- Hautausschlag
- Juckreiz
- Urtikaria

Selten

- Alopezie

Erkrankungen der Nieren und Harnwege**Häufigkeit nicht bekannt**

- Miktionsstörungen
- Abnahme der Harnproduktion (durch Minderperfusion der Niere)

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse**Häufig**

- erektile Dysfunktion

Selten

- Gynäkomastie

Häufigkeit nicht bekannt

- Abnahme der Libido

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort**Häufig**

- Müdigkeit

Gelegentlich

- Unwohlsein

Untersuchungen**Selten**

- Anstieg des Blutzuckers

Häufigkeit nicht bekannt

- Veränderung der Leberfunktionstests
- 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 ÜberdosierungSymptome

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

- Flachlagerung
- Überwachung der vitalen Funktionen, gegebenenfalls künstliche Beatmung, externer Schrittmacher, i.v. Gabe von Sympathomimetika und/oder Plasmaexpander
- bei Bradykardie: subkutane 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: zentral wirkendes Antihypertonikum, ATC-Code: C02AC01

Clonidinhydrochlorid ist ein Imidazolidinderivat, 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-NoradrenalinKonzentration 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 parenteraler Gabe von Clonidinhydrochlorid nach ca. 10–15 Minuten ein.

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 Wirksamkeitsdaten 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 wurden die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Clonidinhydrochlorid bei Kindern und Jugendlichen nicht nachgewiesen (siehe Abschnitt 4.2).

5.2 Pharmakokinetische EigenschaftenResorption und Verteilung

Die Pharmakokinetik von Clonidinhydrochlorid weist im Bereich von 75–300 μ g eine Dosisproportionalität auf.

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.

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

Metabolismus 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 ethnische Herkunft 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 SicherheitAkute 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 von Serum-GPT, alkalischer Phosphatase und des Alpha-Globulin-Spiegels sowie herdförmigen Lebernekrosen (Hund).

Mutagenes und 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.

Sensibilisierung/lokale Verträglichkeit

Nach intravenöser und intraarterieller Gabe von Clonidinhydrochlorid wurde bei Meer-

schweinchen und Kaninchen kein Potenzial einer lokalen Reizung oder Sensibilisierung beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Wasser für Injektionszwecke
Natriumchlorid
Salzsäure 3,6 % zur pH-Wert Einstellung

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Dauer der Haltbarkeit der verdünnten Lösung

Die chemische und physikalische Anbruchstabilität und die Stabilität nach Verdünnung mit einer Trägerlösung wurden für 24 Stunden bei 25 °C gezeigt. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Wenn dies nicht der Fall ist, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen nach Anbruch in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise 24 Stunden bei 2 bis 8 °C nicht überschreiten, es sei denn, die Verdünnung ist unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Nach Anbruch und Verdünnung: siehe Abschnitt 6.3

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Klarglas (Glas Typ I)-Ampullen

Packungsgröße

Packung mit 5 Ampullen zu je 1 ml Injektionslösung

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Die intravenöse Verabreichung von Clonidin-Carinopharm ist verdünnt in mindestens 10 ml physiologischer Kochsalzlösung durchzuführen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Bei angebrochenen Behältnissen ist der Rest der Injektionslösung bzw. der verdünnten Injektionslösung zu verwerfen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Carinopharm GmbH
Unter den Tannen 6
31036 Eime
Telefon: 0180 2 1234-01
Telefax: 0180 2 1234-02
E-Mail: info@carinopharm.de

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

7007192.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
13.08.2025

10. STAND DER INFORMATION

08/2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin