

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CATAPRESAN 150 microgrammi/ml soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una fiala contiene:

Principio attivo: clonidina cloridrato 150 microgrammi.

Per gli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile per uso sottocutaneo, intramuscolare ed endovenoso lento

INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Crisi ipertensive e casi di ipertensione in cui sussiste un'impossibilità temporanea alla somministrazione orale o questa non si dimostra abbastanza efficace. La via parenterale è riservata ai casi ospedalizzati.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento dell'ipertensione richiede una costante supervisione da parte del medico.

La dose di Catapresan deve essere individuata in funzione della risposta pressoria del singolo paziente.

Nelle crisi ipertensive e nei pazienti ospedalizzati si può ricorrere a Catapresan fiale.

La somministrazione per via sottocutanea o intramuscolare di Catapresan soluzione iniettabile deve essere effettuata ponendo il paziente in posizione supina onde evitare occasionali fenomeni ortostatici.

L'iniezione può essere praticata per via sottocutanea, intramuscolare o endovenosa lenta (1 fiala diluita in almeno 10 ml di soluzione salina fisiologica, durata dell'iniezione 10 minuti).

Per l'infusione endovenosa si consiglia una dose di 0,2 microgrammi/kg/min. La velocità di infusione non deve superare i 0,5 microgrammi/kg/min per evitare aumenti pressori transitori. Per infusione non deve essere superata la dose di 150 microgrammi.

Se necessario, le fiale possono essere somministrate per via parenterale 4 volte al giorno.

Insufficienza renale

La dose deve essere corretta:

- in funzione della risposta individuale all'antiipertensivo, che può essere molto variabile nei pazienti affetti da insufficienza renale;
- in funzione del grado di compromissione renale.

È necessario un attento monitoraggio. Poiché solo una minima frazione di clonidina viene eliminata mediante l'emodialisi routinaria, non vi è alcuna necessità di somministrare ulteriormente il farmaco dopo la dialisi.

Popolazione pediatrica

L'evidenza a supporto dell'uso di clonidina in bambini ed adolescenti di età inferiore a 18 anni è insufficiente. L'uso di clonidina non è pertanto raccomandato nei soggetti pediatrici al di sotto dei 18 anni di età.

4.3 Controindicazioni

Catapresan non deve essere somministrato a pazienti con ipersensibilità accertata al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti e a pazienti con bradiaritmia grave causata o da malattia del nodo del seno o da blocco atrio-ventricolare di 2° o 3° grado.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Catapresan deve essere somministrato con cautela in pazienti affetti da insufficienza coronarica di grado severo, insufficienza renale cronica, malattie cerebrovascolari, infarto miocardico recente e bradiaritmia lieve o moderata, stipsi. La somministrazione in pazienti affetti da polineuropatia, malattia di Raynaud ed altre affezioni di tipo ostruttivo del circolo periferico va effettuata con estrema cautela; analoghe precauzioni andranno osservate in pazienti depressi o che abbiano sofferto di disturbi depressivi, essendo stati segnalati rari casi di insorgenza o accentuazione di tali disturbi.

Catapresan non è efficace nell'ipertensione da feocromocitoma.

La clonidina, il principio attivo di Catapresan e i suoi metaboliti sono ampiamente escreti per via renale. In caso di insufficienza renale è necessario un aggiustamento posologico particolarmente attento (vedere paragrafo 4.2 "Posologia e modo di somministrazione").

Il trattamento con Catapresan, come con altri farmaci antiipertensivi, deve essere monitorato con particolare attenzione in pazienti con scompenso cardiaco o malattie coronariche gravi.

Durante la prima settimana del trattamento, l'azione ipotensiva del Catapresan può accompagnarsi ad un effetto sedativo. La sedazione di regola si attenua durante la prosecuzione della terapia. In caso di necessità si deve procedere ad una riduzione della posologia sotto controllo medico.

L'eventuale sospensione del trattamento deve avvenire esclusivamente sotto controllo medico e gradualmente con dosi a scalare, nell'arco di alcuni giorni, onde evitare un conseguente brusco aumento dei valori pressori con la classica sintomatologia (agitazione, palpitazioni, nervosismo, tremore, cefalea, nausea ecc.). Si devono pertanto avvertire i pazienti di non sospendere la terapia senza aver prima consultato il medico curante. Qualora si voglia interrompere la terapia, il medico deve ridurre progressivamente la dose nell'arco di 2-4 giorni. Un aumento eccessivo della pressione sanguigna a seguito dell'interruzione del trattamento con Catapresan può essere revertito dalla somministrazione endovenosa di fentolamina o tolazolina (vedere paragrafo 4.5 "Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione").

Se è necessario interrompere un concomitante trattamento a lungo termine con β -bloccanti, è opportuno sospendere prima il β -bloccante e poi la clonidina.

In pazienti che hanno manifestato reazioni cutanee locali al Catapresan cerotto transdermico, il passaggio alla terapia orale con clonidina può comportare l'insorgenza di rash diffuso.

I pazienti che utilizzano lenti a contatto devono essere informati che il trattamento con Catapresan può ridurre la lacrimazione degli occhi.

L'uso e la sicurezza d'impiego della clonidina nei bambini e negli adolescenti ha trovato scarso riscontro negli studi controllati, randomizzati; pertanto l'uso in questa popolazione di pazienti non può essere raccomandato.

In particolare sono state osservate gravi reazioni avverse, compresa morte, quando la clonidina è stata utilizzata "off-label" in associazione a metilfenidato nei bambini con ADHD (sindrome da deficit di attenzione ed iperattività). Pertanto, l'impiego di clonidina in tale associazione non è raccomandato.

Questo prodotto medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per fiala, cioè è praticamente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

La riduzione nella pressione arteriosa indotta dalla clonidina può essere potenziata dalla somministrazione concomitante di altri farmaci ipotensivi. Ciò può essere sfruttato dal punto di vista terapeutico somministrando altri tipi di antiipertensivi come diuretici, vasodilatatori, β -bloccanti, calcio-antagonisti ed ACE-inibitori, ma non α_1 -bloccanti.

I farmaci che inducono un aumento della pressione o una ritenzione idrica e di ioni sodio, come gli antinfiammatori steroidei, possono ridurre l'efficacia della clonidina.

Le sostanze con attività α_2 -bloccante, come la fentolamina o la tolazolina possono inibire gli effetti della clonidina mediati dai recettori α_2 in modo proporzionale alla dose.

La somministrazione concomitante di sostanze con attività cronotropa o dromotropa negativa come i β -bloccanti o i glicosidi della digitale possono causare o potenziare i disturbi del ritmo nelle bradicardie. Non è da escludersi che la somministrazione concomitante di un β -bloccante possa causare o potenziare le disfunzioni vascolari periferiche.

La somministrazione concomitante di antidepressivi triciclici o neurolettici con attività α -bloccante può ridurre o annullare l'effetto antiipertensivo della clonidina e provocare o aggravare i fenomeni di alterazione della regolazione ortostatica.

L'osservazione di pazienti in stato di delirio da alcol mostra che la somministrazione endovenosa di dosi elevate di clonidina può aumentare il potenziale aritmogeno (prolungamento del tratto QT dell'ECG e fibrillazione ventricolare) di elevate dosi di aloperidolo per via endovenosa. Non sono state stabilite relazione causale e rilevanza del trattamento antiipertensivo.

Gli effetti depressivi sul S.N.C. di farmaci, come pure di alcoolici, possono risultare potenziati dalla somministrazione contemporanea di clonidina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di clonidina in donne in gravidanza sono in numero limitato.

Durante la gravidanza, Catapresan, come ogni farmaco, va somministrato solo nei casi di effettiva necessità e sotto il diretto controllo del medico. Si raccomanda un attento monitoraggio della madre e del bambino.

La clonidina attraversa la barriera placentare e può ridurre il ritmo cardiaco del feto. Non vi sono dati sufficienti riguardanti l'effetto a lungo termine dell'esposizione prenatale al farmaco.

Durante la gravidanza le forme orali di clonidina sono da preferirsi.

La somministrazione endovenosa di clonidina deve essere evitata.

Dopo il parto può verificarsi un transitorio aumento nella pressione arteriosa del neonato.

Allattamento

Clonidina viene escreta nel latte materno. Tuttavia, esistono informazioni insufficienti relative agli effetti di clonidina sui neonati. L'uso di Catapresan non è quindi raccomandato durante l'allattamento.

Fertilità

Non sono stati condotti studi clinici sull'effetto di clonidina sulla fertilità umana. Gli studi con clonidina sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sull'indice di fertilità (vedere paragrafo 5.3 "Dati preclinici di sicurezza").

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare ed usare macchinari.

I pazienti devono essere comunque avvisati della possibile insorgenza di effetti indesiderati quali vertigini, sedazione e disturbi dell'accomodazione durante il trattamento con Catapresan. Deve essere quindi raccomandata cautela durante la guida di veicoli o l'utilizzo di macchinari. Se i pazienti manifestano gli effetti indesiderati sopra menzionati devono evitare attività potenzialmente pericolose come guidare o utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

La maggior parte degli effetti indesiderati sono lievi e tendono a diminuire nel corso della terapia.

Le reazioni avverse sono di seguito elencate per classificazione per sistemi e organi e per frequenza, secondo le seguenti categorie:

Molto comune	≥ 1/10
Comune	≥ 1/100 < 1/10
Non comune	≥ 1/1.000 < 1/100
Raro	≥ 1/10.000 < 1/1.000
Molto raro	< 1/10.000
Non nota	la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili.

Patologie endocrine:

Raro: Ginecomastia.

Disturbi psichiatrici:

Comune: Depressione, disturbi del sonno.

Non comune: Percezione delirante, allucinazioni, incubi.

Non nota: Stato confusionale, riduzione della libido.

Patologie del sistema nervoso:

Molto comune: Vertigini, sedazione.

Comune: Cefalea.

Non comune: Parestesia.

Patologie dell'occhio:

Raro: Riduzione del flusso lacrimale.

Non noto: Disturbi dell'accomodazione.

Patologie cardiache:

Non comune: Bradicardia sinusale.

Raro: Blocco atrio-ventricolare.

Non nota: Bradiaritmie.

Patologie vascolari:

Molto comune: Ipotensione ortostatica.

Non comune: Sindrome di Raynaud.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

Raro: Secchezza della mucosa nasale.

Patologie gastrointestinali:

Molto comune: Secchezza delle fauci.

Comune: Stipsi, nausea, dolore alle ghiandole salivari, vomito.

Raro: Pseudo-ostruzioni del grande intestino.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Non comune: Prurito, rash, orticaria.

Raro: Alopecia.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:

Comune: Disfunzione erektille.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Comune: Stanchezza.

Non comune: Malessere.

Esami diagnostici:

Raro: Aumento della glicemia.

4.9

Sovradosaggio

Sintomi:

La clonidina è caratterizzata da un ampio spettro terapeutico. L'intossicazione da clonidina si manifesta con una generale depressione del simpatico, che comprende costrizione della pupilla, letargia, bradicardia, ipotensione, ipotermia, sonnolenza fino al coma, depressione respiratoria tendente all'apnea. Può inoltre manifestarsi ipertensione paradossa in seguito alla stimolazione dei recettori periferici α_1 .

Trattamento:

Il trattamento d'emergenza consiste nella lavanda gastrica e nella somministrazione di farmaci analettici e/o vasopressori.

5.

PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1

Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antiipertensivi. Agonisti dei recettori dell'imidazolina.

Codice ATC: C02AC01

L'azione della clonidina cloridrato si esplica prevalentemente a livello del sistema nervoso centrale, determinando una riduzione del tono simpatico e delle resistenze periferiche e renali, del ritmo cardiaco e della pressione. Il flusso plasmatico renale e la velocità di filtrazione glomerulare rimangono essenzialmente invariati. I normali riflessi posturali non vengono alterati, quindi i fenomeni ortostatici sono lievi e poco frequenti.

Durante la terapia a lungo termine, la gettata cardiaca tende a riportarsi sui valori standard, mentre le resistenze periferiche rimangono ridotte. Nella maggior parte dei pazienti è stata osservata una diminuzione della frequenza cardiaca, ma il farmaco non altera la normale risposta emodinamica allo sforzo.

L'efficacia di clonidina nel trattamento dell'ipertensione è stata valutata in 5 studi clinici su popolazione pediatrica.

I dati di efficacia confermano le proprietà di clonidina nel ridurre la pressione sanguigna sistolica e diastolica.

Tuttavia, a causa della limitatezza dei dati e di carenze metodologiche, non possono essere tratte conclusioni definitive sull'uso di clonidina in bambini ipertesi.

L'efficacia di clonidina è stata inoltre valutata in alcuni studi clinici in pazienti pediatrici affetti da ADHD, sindrome di Tourette e balbuzie. L'efficacia di clonidina in queste situazioni non è stata dimostrata.

Clonidina non si è dimostrata efficace in due studi clinici pediatrici di ridotte dimensioni nel trattamento dell'emicrania.

Negli studi clinici pediatrici gli effetti indesiderati più frequenti sono stati sonnolenza, secchezza delle fauci, cefalea, capogiri ed insonnia. Tali effetti indesiderati possono avere un impatto serio sulle attività quotidiane dei bambini.

Complessivamente, non sono state stabilite la sicurezza e l'efficacia di clonidina in bambini ed adolescenti (vedere paragrafo 4.2).

5.2 **Proprietà farmacocinetiche**

Assorbimento e distribuzione

La farmacocinetica della clonidina è proporzionale alla dose nel range 75-300 microgrammi. La clonidina, viene rapidamente ed estesamente distribuita ai tessuti ed attraversa sia la barriera emato-encefalica che la placenta.

Il legame alle proteine plasmatiche è del 30-40%. La clonidina è escreta nel latte materno. Tuttavia le informazioni riguardanti gli effetti sui neonati sono insufficienti.

Metabolismo ed eliminazione

L'emivita terminale di eliminazione della clonidina è risultata compresa tra 6 e 20 ore. Può essere prolungata fino a 41 ore in pazienti con gravi disfunzioni renali. Circa il 70% della dose somministrata viene escreta nelle urine, principalmente in forma immodificata (40-60% della dose). Il metabolita principale (p-idrossiclonidina) è farmacologicamente inattivo. Circa il 20% del totale somministrato viene escreto con le feci.

La farmacocinetica di clonidina non è influenzata né dal sesso né dalla razza del paziente.

L'effetto antiipertensivo viene raggiunto a concentrazioni plasmatiche comprese tra 0,2 e meno di 2,0 ng/ml in pazienti con normale funzionalità renale. L'effetto ipotensivo è attenuato o diminuito a concentrazioni plasmatiche superiori a 2,0 ng/ml.

5.3 **Dati preclinici di sicurezza**

Sono stati condotti studi di tossicità a dosi singole con clonidina in differenti specie animali mediante somministrazione orale e parenterale, ottenendo valori orali di DL_{50} approssimativamente pari a 70 mg/kg (topo), 190 mg/kg (ratto), > 30 mg/kg (cane), e 150 mg/kg (scimmia). Per via sottocutanea sono stati ottenuti i seguenti valori di DL_{50} : > 3 mg/kg nel cane e 153 mg/kg nel ratto. In seguito a somministrazione endovenosa la dose letale è risultata compresa nel range di 26 mg/kg (topo), 69 mg/kg (ratto), 45 mg/kg (coniglio) e 6,25 mg/kg (cane).

Negli studi di tossicità a dose orale ripetuta della durata di 18 mesi, la clonidina è risultata ben tollerata in dosi orali di 0,1 mg/kg (ratto), 0,03 mg/kg (cane) e 1,5 mg/kg (scimmia). In uno studio a 13 settimane nel ratto, il livello che non ha comportato effetti tossici (NOAEL), in seguito a somministrazione sottocutanea, è risultato di 0,05 mg/kg.

Per somministrazione endovenosa, il cane ha tollerato dosi di 0,1 mg/kg per 4 settimane ed i conigli dosi di 0,01 mg/kg per 5 settimane. Dosi più elevate causano iperattività, aggressività, riduzione nell'assunzione di cibo e nell'aumento di peso (ratto), sedazione

(coniglio) o cardio- ed epato-megalìa con aumento del tasso plasmatico di GPT, fosfatasi alcalina e di α -globuline e necrosi focali del fegato (cane).

Non è stato evidenziato alcun potenziale teratogeno in seguito alla somministrazione di 2,0 mg/kg p.o. nel topo e nel ratto, di 0,09 mg/kg p.o. nel coniglio, di 0,015 mg/kg s.c. nel ratto e di 0,15 mg/kg e.v. nel coniglio.

La fertilità nel ratto non viene compromessa fino a dosi orali di 0,075 mg/kg. Dosi superiori a 0,15 mg/kg non influenzano lo sviluppo peri- e post-natale dei piccoli.

Nel test di Ames e nel test del micronucleo nel topo non è emerso alcun potenziale mutagено. In un studio di carcinogenesi sul ratto la clonidina non è risultata cancerogena.

In seguito a somministrazione endovenosa ed intrarteriosa nella cavia e nel coniglio non è stata riscontrata alcuna tendenza a causare irritazione locale o sensibilizzazione.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro, acqua p.p.i.

6.2 Incompatibilità

Nessuna incompatibilità accertata.

6.3 Periodo di validità

3 anni a confezionamento integro.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Nessuna particolare condizione per la conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Fiale di vetro neutro incolore, classe idrolitica I.

CATAPRESAN 150 microgrammi/ml soluzione iniettabile - 5 fiale da 1 ml

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Non pertinente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Glenwood GmbH
Pharmazeutische Erzeugnisse
Arabellastr. 17
81925 Monaco
Germania
info@glenwood.de

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA IMMISSIONE IN COMMERCIO

CATAPRESAN 150 microgrammi/ml soluzione iniettabile

A.I.C. n. 021502036

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Prima autorizzazione: 26.9.1969 Rinnovo dell'autorizzazione: 01.06.2010

10. DATA REVISIONE DEL TESTO