

Folleto de Información al Profesional

CATAPRESAN **CLORHIDRATO DE CLONIDINA** Comprimidos

Composición

Cada comprimido contiene:

Clorhidrato de clonidina 100 mcg

Excipientes: Lactosa, fosfato dibásico de calcio dihidrato, almidón soluble, almidón de maíz, ácido silícico coloidal anhidro, polividona, ácido esteárico, c.s.

Indicaciones

CATAPRESAN está indicado para el tratamiento de todas las formas de hipertensión. Se puede administrar solo o en forma concomitante con otros agentes antihipertensivos a excepción de las hipertensiones atribuibles al feocromocitoma [1-27].

En los pacientes hipertensos en quienes no es posible una administración oral y en las crisis hipertensivas, CATAPRESAN puede administrarse también por vía parenteral.

Dosis y administración

El tratamiento de la hipertensión necesita control médico periódico.

La dosis de CATAPRESAN se debe ajustar según la respuesta de la presión arterial de cada paciente.

En la mayoría de los casos de hipertensión leve a moderada, una dosis diaria inicial de 100 a 200 mcg dos veces al día es suficiente [64-74,76-86, 203]. A las 2 - 4 semanas se puede aumentar la dosis según la necesidad hasta lograr la respuesta esperada.

Por lo general, las dosis superiores a 600 mcg por día no provocan una caída abrupta de la presión arterial.

En los casos de hipertensión grave puede ser necesario aumentar más la dosis, a 300 mcg; esta dosis se podría administrar hasta 3 veces por día (900 mcg).

Insuficiencia renal [87-103, 105-109]

La dosis se debe regular

- según la respuesta de cada paciente, que puede ser muy variable en los pacientes con insuficiencia renal;
- según el grado de insuficiencia renal [193].

Es necesario monitorear cuidadosamente al paciente. Después de cada sesión de diálisis no es necesario administrar más clonidina porque durante la hemodiálisis de rutina se elimina una cantidad ínfima del fármaco.

Contraindicaciones

CATAPRESAN no se debe administrar a los pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo o a otros componentes del fármaco, ni a los pacientes con bradiarritmia grave como consecuencia de síndrome del nódulo sinusal o de bloqueo AV de segundo o tercer grado.

El medicamento está contraindicado para los casos de enfermedades hereditarias no comunes que puedan presentar incompatibilidad con algún excipiente (ver la sección Advertencias y precauciones especiales).

Folleto de Información al Profesional

Advertencias y precauciones especiales

CATAPRESAN debe administrarse con precaución en los pacientes con bradiarritmia leve a moderada, como ritmo sinusal bajo [110], con trastornos de la perfusión cerebral o periférica [111], depresión [112-115], polineuropatía [116-117] y estreñimiento.

En los casos de hipertensión causada por feocromocitoma no cabe esperar de ningún efecto terapéutico de CATAPRESAN [118-120].

La clonidina, el principio activo de CATAPRESAN, y sus metabolitos se eliminan en gran cantidad con la orina [179-180]. La insuficiencia renal exige regulación posológica minuciosa (ver Dosis y administración).

Como en el caso de otros fármacos antihipertensivos, el tratamiento con CATAPRESAN se debe controlar por monitoreo, con especial atención en los pacientes con insuficiencia cardíaca o cardiopatía coronaria grave.

Se debe recomendar a los pacientes que no interrompan el tratamiento sin consultarlo con el médico. Se han informado casos de inquietud, palpitaciones, rápido aumento de la presión arterial, nerviosismo, temblor, dolor de cabeza o náusea ante la interrupción repentina de CATAPRESAN[®] después de un tratamiento prolongado con altas dosis. Para interrumpir el tratamiento, el médico debe reducir la dosis gradualmente durante un lapso de 2 a 4 días [121-125].

Un gran aumento de la presión arterial después de la interrupción del tratamiento con CATAPRESAN[®] se puede revertir administrando fentolamina o tolazolina vía i.v. (ver la sección Interacciones) [133,134,209].

En caso de tener que interrumpir un tratamiento a largo plazo concomitante con un bloqueador de los receptores beta, se debe hacerse interrumpir gradualmente el bloqueador en primer lugar, y después la clonidina [126-130].

Se debe advertir al paciente que usa lentes de contacto de que el tratamiento con CATAPRESAN[®] puede reducir el lagrimeo [249].

No se han realizado suficientes estudios aleatorizados comparativos con clonidina, por lo que no se recomienda administrarla en niños y adolescentes.

Cabe mencionar que se han observado reacciones adversas severas e, incluso, muertes, en casos de administración de clonidina en forma concomitante con metilfenidato en niños. Por consiguiente, esta combinación de clonidina no se recomienda [247,248].

Este fármaco contiene 308,7 mg de lactosa por dosis máxima diaria recomendada. El paciente con enfermedades hereditarias no comunes de intolerancia a la galactosa, por ejemplo, galactosemia, no debe tomarlo.

Interacciones

La disminución de la presión arterial producida por la clonidina se puede potenciar aun más con la administración concomitante de otros agentes hipotensivos, lo que puede tener utilidad terapéutica en el caso de otros fármacos antihipertensivos como diuréticos, vasodilatadores, bloqueadores de los receptores beta, antagonistas del calcio e inhibidores de la ECA, pero no en el caso de los bloqueadores α_1 .

Las sustancias que aumentan la presión arterial o producen retención de Na^+ y agua, como los agentes antiinflamatorios no esteroideos, pueden reducir el efecto terapéutico de la clonidina [132].

Folleto de Información al Profesional

Las sustancias con propiedades bloqueadoras de los receptores α_2 , tales como fentolamina [133] y tolazolina [134], pueden neutralizar los efectos que ejerce la clonidina a través de los receptores α_2 según la dosis.

La administración concomitante de sustancias que tienen efecto cronotrope o dromotrope negativo, como los bloqueadores de los receptores beta y los glucósidos de la digital, pueden causar o potenciar las alteraciones bradicárdicas [135]. No se puede excluir la posibilidad de que la administración concomitante de un bloqueador de los receptores beta cause o potencie trastornos vasculares periféricos [136].

Se puede reducir o neutralizar el efecto antihipertensor de la clonidina [137-140], y provocar o agravar la alteración de la regulación ortostática por medio de la administración concomitante de agentes antidepresivos o neurolépticos tricíclicos con propiedades bloqueadoras de los receptores α [141,142].

Partiendo de la base de observaciones realizadas en pacientes en estado de delirio alcohólico, se ha sugerido la posibilidad de que la clonidina vía i. v. en dosis altas aumente el efecto arritmógeno (prolongación de QT, fibrilación ventricular) del haloperidol. No se ha establecido una relación causal ni la importancia para el tratamiento antihipertensor [143,144].

La clonidina puede potenciar los efectos de las sustancias depresivas del sistema nervioso central o del alcohol.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los datos que recogen el uso de la clonidina en la embarazada son escasos.

Como en el caso de cualquier fármaco, durante el embarazo CATAPRESAN[®] se debe administrar solamente en los casos de indudable necesidad. Se recomienda el control de la madre y del niño por monitoreo.

La clonidina atraviesa la barrera placentaria [145] y puede reducir la frecuencia cardíaca del feto [146,181]. No se han hecho estudios suficientes que reflejen los efectos a largo plazo de la exposición prenatal. Durante el embarazo se prefiere la administración de clonidina oral, y se debe evitar la administración inyectable vía i.v.

Los estudios no clínicos no indican presencia de efectos perjudiciales directos ni indirectos respecto de la toxicidad en la reproducción (ver la sección Toxicología). No se puede excluir el aumento transitorio de la presión arterial en el recién nacido [181].

Lactancia

La clonidina se excreta en la leche materna [145]. No obstante, no existe información suficiente sobre el efecto en el recién nacido. Por consiguiente, no se recomienda administrar CATAPRESAN[®] durante la lactancia.

Fertilidad

No se han realizado estudios clínicos sobre los efectos de la clonidina en la fertilidad humana. Los estudios no clínicos indican ausencia de efectos perjudiciales directos e indirectos en los índices de fertilidad (ver la sección Toxicología).

Folleto de Información al Profesional

Niños y adolescentes

No se recomienda el uso de CATAPRESAN en niños y adolescentes debido a que no se ha establecido su seguridad en esta población.

Efectos en la capacidad para conducir vehículos y manejar maquinaria

No se han realizado estudios sobre los efectos de la clonidina en la capacidad para conducir vehículos y manejar maquinaria.

Se debe advertir al paciente de que puede tener efectos no deseados, como mareo, sedación y problemas de adaptación funcional durante el tratamiento con CATAPRESAN[®], por lo que se recomienda precaución al conducir vehículos o manejar maquinaria. Si el paciente tiene los efectos secundarios indicados, debe evitar realizar tareas que conllevan riesgo, como las mencionadas.

Efectos secundarios [148,149]

Las mayoría de los efectos adversos es leve y tiende a disminuir a medida que el tratamiento continúa.

Trastornos del sistema endocrino:

ginecomastía

Trastornos mentales:

confusión [154, 155]

delirio

depresión [151]

alucinaciones [152, 153]

disminución de la libido

pesadillas [150]

trastornos del sueño

Trastornos del sistema nervioso:

mareo [249]

dolor de cabeza

parestesia

sedación

Trastornos oculares:

Alteraciones de la adaptación ocular

disminución del lagrimeo

Cardiopatías:

Bloqueo aurículoventricular [159, 160]

bradiarritmia, bradicardia sinusal

Trastornos vasculares:

hipotensión ortostática [249]

fenómeno de Raynaud

Enfermedades respiratorias, de tórax y mediastino:

Sequedad de nariz

Folleto de Información al Profesional

Trastornos gastrointestinales:

pseudo obstrucción de colon [156-158]

estreñimiento, sequedad de boca, náusea, dolor de las glándulas salivales, vómitos

Enfermedades de la piel y del tejido subcutáneo:

alopecia

prurito, exantema, urticaria

Enfermedades del sistema reproductor y de mama:

disfunción eréctil

Trastornos generales y estado del sitio de administración:

fatiga [249]

malestar

Investigación:

aumento de glucemia [161-163]

Sobredosificación [164-176]

Síntomas

La clonidina tiene un amplio espectro terapéutico. Las manifestaciones tóxicas se deben a depresión simpática generalizada e incluyen miosis, letargo, bradicardia, hipotensión, hipotermia, somnolencia con coma y depresión respiratoria con apnea. Puede producirse hipertensión paradójica por estimulación de receptores α_1 periféricos.

Tratamiento

Control por monitoreo y medidas sintomáticas.

Propiedades farmacológicas [177,178]

La clonidina actúa sobre el sistema nervioso central con la consiguiente disminución del flujo simpático y de la resistencia periférica, la resistencia vascular renal, la frecuencia cardíaca y la presión arterial. El flujo sanguíneo renal y la tasa de filtración glomerular se mantienen, en general, sin alteraciones. Los reflejos posturales normales no se alteran; por lo tanto, los síntomas ortostáticos son leves e infrecuentes.

Durante el tratamiento prolongado, el gasto cardíaco muestra una tendencia a volver a los valores normales, mientras que la resistencia periférica mantiene valores altos. En la mayoría de los pacientes que recibieron clonidina se observó menor frecuencia del pulso, pero el fármaco no altera la respuesta hemodinámica normal al ejercicio.

Farmacocinética

Absorción y distribución

La farmacocinética de la clonidina es proporcional a la dosis en el margen de 75-300 mcg [182,186,187,196,197,199]. La clonidina, el principio activo de CATAPRESAN, se absorbe ampliamente [184] y tiene un efecto menor de primer paso [183,184,185,188]. La concentración máxima en el plasma se alcanza después de 1 a 3 horas de la administración oral [183,245].

La unión a las proteínas plasmáticas es del orden del 30-40% [103,192].

Folleto de Información al Profesional

La clonidina se distribuye en los tejidos rápida y ampliamente [183,189,190], y atraviesa la barrera hematoencefálica [179,191] y la barrera placentaria [145,181]. Se excreta en la leche materna [145]. La información sobre los efectos en el recién nacido es insuficiente.

Metabolismo y eliminación

Se ha observado que la vida media de eliminación terminal de la clonidina abarca un intervalo de 5 a 25,5 horas [180,186-188,190,195-197]. Se puede prolongar hasta 41 horas en los pacientes con disfunción renal grave [103,200].

Alrededor del 70% de la dosis administrada se excreta en la orina [179,180], principalmente como fármaco original inalterado (40-60% de la dosis) [179,180,183,186-188,190]. El metabolito principal, p-hidroxi-clonidina, es farmacológicamente inactivo [201]; aproximadamente el 20% de la cantidad total del metabolito se excreta en las heces [179].

La farmacocinética de la clonidina no se ve afectada por los alimentos ni la raza del paciente [246,198,199]. El efecto antihipertensivo se alcanza cuando la concentración plasmática es de aproximadamente 0,2 y 2,0 ng/ml en el paciente con función renal normal [180,183,195,196, 202,203].

El efecto hipotensivo se atenúa o disminuye cuando la concentración plasmática es superior a 2,0 ng/ml [180,183,195, 202].

Toxicología

Se realizaron estudios de toxicidad de dosis única con clonidina por administración oral y parenteral a distintas especies animales. Los valores aproximados de la LD₅₀ oral fueron 70 mg/kg (ratones), 190 mg/kg (ratas), > 15 mg/kg (perros) y 150 mg/kg en monos [204,205, 210, 211,243]. Después de la administración s.c., los valores de LD₅₀ fueron > 3 mg/kg en perros y 153 mg/kg en ratas. Después de la administración i.v., el intervalo de la dosis mortal fue entre 6 mg/kg (perros) y < 21 mg/kg (ratas) [75,104,204,207,208, 210,211].

Después de la exposición a clonidina se observaron los signos de toxicidad transespecie exoftalmia, ataxia y temblor no dependientes de la vía de administración. Al administrar dosis mortales, aparecieron convulsiones tónico-clónicas. También se observó ansiedad y agresión alternadas con sedación (ratones, ratas y perros), salivación y taquipnea (perros), y también hipotermia y apatía (monos).

En los estudios de toxicidad con dosis oral repetida hasta 18 meses, la clonidina fue bien tolerada en dosis de 0,1 mg/kg (ratas), 0,03 mg/kg (perros) y 1,5 mg/kg (monos). En un estudio de 13 semanas de duración con ratas, el nivel sin efectos adversos (NOAEL) fue 0,05 mg/kg después de la administración s.c.. Después de la administración i.v., la tolerancia en conejos y perros fue de 0,01 mg/kg/día durante 5 y 4 semanas respectivamente. Con dosis más altas se observó hiperactividad, agresión, menor consumo de alimentos y aumento de peso (ratas), sedación (conejos) o aumento del peso de corazón e hígado acompañado por mayor nivel de GPT sérica, de fosfatasa alcalina y de alfa globulinas, como también necrosis hepática focalizada (perros) [75,104, 206,207,210,212-222].

No se observan signos de posible teratogenia después de la administración oral de 2,0 mg/kg en ratones y ratas, y de 0,09 mg/kg en conejos, ni después del tratamiento con administración s.c. (0,015 mg/kg en ratas) e i.v. (0,15 mg/kg en conejos) [207,223-229]. En ratas se observó aumento de la tasa de absorción con dosis orales > 0,015 mg/kg/día, pero dependiente de la duración de la dosis [233, 234]. La fertilidad en las ratas no se vio afectada por dosis menores

Folleto de Información al Profesional

que 0,15 mg/kg [207,230-232]. Las dosis mayores que 0,075 mg/kg no afectaron el desarrollo peri y postnatal de las crías [233,234].

En la prueba de Ames y en la prueba de micronúcleos en ratones no se observó posibilidad de mutagenia. En una prueba de carcinogénesis realizada en ratas, la clonidina no resultó tumorigena [235-237].

No se observó posibilidad de irritación ni sensibilidad local en cobayos y conejos después de la administración i.v. e intraarterial (i.a.) de clonidina [238-243].

BOEHRINGER INGELHEIM GMBH

Guardar fuera del alcance de los niños.