

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CATAPRESAN TTS-1 2,5 mg cerotti transdermici
CATAPRESAN TTS-2 5 mg cerotti transdermici
CATAPRESAN TTS-3 7,5 mg cerotti transdermici

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Catapresan TTS è un cerotto transdermico a base di clonidina che determina una continua e costante cessione a livello sistemico del principio attivo per 7 giorni.

La clonidina è un derivato imidazolidinico il cui nome chimico è 2,6-dicloro-N-2-imidazolidinilidenbenzenamina.

CATAPRESAN TTS-1 2,5 mg cerotti transdermici (3,5 cm² di superficie)

Programmato per il rilascio in vivo di 0,1 mg al giorno di clonidina per 7 giorni, contiene:
Principio attivo: clonidina mg 2,5

CATAPRESAN TTS-2 5 mg cerotti transdermici (7,0 cm² di superficie)

Programmato per il rilascio in vivo di 0,2 mg al giorno di clonidina per 7 giorni, contiene:
Principio attivo: clonidina mg 5

CATAPRESAN TTS-3 7,5 mg cerotti transdermici (10,5 cm² di superficie)

Programmato per il rilascio in vivo di 0,3 mg al giorno di clonidina per 7 giorni, contiene:
Principio attivo: clonidina mg 7,5

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Cerotti transdermici

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Catapresan TTS è indicato nel trattamento di tutte le forme di ipertensione arteriosa. Catapresan TTS può essere impiegato da solo o in associazione con altri farmaci antipertensivi.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Catapresan TTS, da "aggiustare" secondo le necessità terapeutiche individuali, va iniziato con Catapresan TTS-1 2,5 mg cerotto transdermico.

Se dopo 1 o 2 settimane la riduzione dei valori pressori non è sufficiente, si può aumentare il dosaggio aggiungendo un altro cerotto da 2,5 mg oppure ricorrendo a Catapresan TTS-2 5 mg cerotto transdermico. Un aumento di dosaggio al di sopra di due cerotti di Catapresan TTS da 7,5 mg non è solitamente accompagnato da un aumento di efficacia.

Quando Catapresan TTS viene applicato per la prima volta in sostituzione ad una terapia orale con clonidina cloridrato o con altri medicinali antipertensivi, il medico deve essere consapevole che l'effetto antipertensivo esercitato da Catapresan TTS cerotto transdermico può non essere raggiunto prima di 2-3 giorni. Pertanto si consiglia di ridurre gradualmente il dosaggio del medicinale in uso; alcune o tutte le

precedenti terapie antipertensive possono essere mantenute, soprattutto in pazienti con forme di ipertensione più gravi.

Insufficienza renale

La dose deve essere aggiustata sia in funzione della risposta individuale, che può mostrarsi fortemente variabile in pazienti con insufficienza renale, sia in funzione del grado di compromissione della funzionalità renale.

Il continuo monitoraggio è necessario. Poiché solo una minima quantità di clonidina viene rimossa durante l'emodialisi di routine, non occorre somministrare ulteriori dosi di clonidina 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.

Istruzioni per l'uso

Il sistema transdermico Catapresan TTS deve essere applicato su una zona di cute integra, priva di peli, localizzata nella parte superiore del torace o nella parte superiore esterna del braccio, una volta ogni 7 giorni. Ogni nuova applicazione del Catapresan TTS deve avvenire su una zona della cute diversa da quella precedente. Prima dell'applicazione rimuovere la pellicola trasparente posta a protezione dello strato adesivo del sistema. Se il sistema transdermico TTS tende a staccarsi durante i 7 giorni di applicazione il copricerotto adesivo deve essere applicato direttamente sul sistema stesso per assicurarne una buona adesione. Sono stati riportati casi rari in cui è stato necessario cambiare il cerotto prima dei 7 giorni per mantenere la pressione arteriosa sotto controllo.

- 1) Applicare Catapresan TTS cerotto transdermico ogni 7 giorni nello stesso giorno della settimana.
- 2) Scegliere un'area di applicazione priva di peli (per es. la parte esterna del braccio o la parte superiore del torace) (fig. 1).

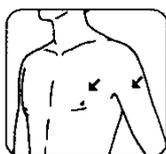


Fig. 1

L'area prescelta non deve presentare tagli, abrasioni, irritazioni, callosità e cicatrici e deve essere perfettamente asciutta prima dell'applicazione di Catapresan TTS cerotto transdermico.

E' opportuno non applicare Catapresan TTS cerotto transdermico nelle pieghe della pelle o in siti dove potrebbe subire costrizione da parte dei vestiti, per evitare il distacco prematuro del cerotto stesso.

- 3) Lavarsi le mani ed asciugarle accuratamente, prima di estrarre il sistema transdermico dall'involucro.
- 4) Lavare solo con acqua e sapone l'area prescelta ed asciugarla con cura.
- 5) Aprire la bustina con la dicitura Catapresan TTS (clonidina) (fig. 2) ed estrarre il cerotto transdermico.



Fig. 2

- 6) Togliere la plastica protettiva dal cerotto evitando di toccare con le mani la parte medicata (fig. 3).

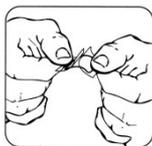


Fig. 3

- 7) Far aderire con una leggera pressione sui bordi Catapresan TTS cerotto transdermico sull'area della cute prescelta (fig. 4).
Immediatamente dopo l'applicazione, lavarsi le mani.



Fig. 4

- 8) Dopo 7 giorni rimuovere il vecchio cerotto e applicarne uno nuovo in un'area della cute differente, ripetendo la procedura dal punto 2 in poi.

Modalità d'uso del copricerotto

Attenzione: il copricerotto adesivo non contiene alcun farmaco e non deve essere utilizzato da solo.

Il copricerotto adesivo deve essere applicato direttamente sopra a Catapresan TTS cerotto transdermico soltanto nel caso si verifichi il distacco dalla cute del cerotto stesso.

- 1) Lavarsi le mani con acqua e sapone e asciugarle con cura.
- 2) Pulire con un panno asciutto intorno all'area dove è applicato il cerotto transdermico Catapresan TTS e con una leggera pressione assicurarsi che i bordi di Catapresan TTS cerotto transdermico siano a contatto con la cute.
- 3) Aprire la bustina con la dicitura "Copricerotto adesivo" e rimuovere la plastica protettiva.
- 4) Applicare il copricerotto adesivo con una leggera pressione, specialmente sui bordi, direttamente su Catapresan TTS cerotto transdermico avendo cura di posizionare il copricerotto adesivo in maniera tale che Catapresan TTS cerotto transdermico ne occupi il centro (fig.5).



Fig. 5

4.3 Controindicazioni

Catapresan TTS non deve essere impiegato in pazienti con accertata ipersensibilità al principio attivo o ad ogni altro componente del cerotto transdermico e in pazienti con bradiaritmia grave, conseguente alla malattia del nodo del seno o ad un blocco atrioventricolare di II o III grado.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Catapresan TTS deve essere usato con cautela in pazienti con bradiaritmia da lieve a moderata come in caso di ritmo sinusale ridotto, con malattia di Raynaud ed altri disturbi di perfusione periferica o cerebrale, depressione, polineuropatia e stipsi.

In caso di ipertensione causata da feocromocitoma, l'uso di Catapresan TTS non ha mostrato alcun effetto terapeutico.

La clonidina, principio attivo di Catapresan TTS, 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).

In pazienti con insufficienza cardiaca o con malattia coronarica grave, il trattamento con Catapresan TTS deve essere monitorato con particolare attenzione, come per altri farmaci antipertensivi.

I pazienti devono essere avvertiti di non interrompere la terapia se non dopo aver consultato il medico. L'improvvisa sospensione del trattamento prolungato con Catapresan TTS a dosi elevate, ha indotto irrequietezza, palpitazioni, rapido aumento della pressione arteriosa, nervosismo, tremori, cefalea o nausea. Qualora si voglia interrompere la terapia con Catapresan TTS, il medico deve ridurre progressivamente la dose nell'arco di 2 - 4 giorni.

Un eccessivo aumento della pressione arteriosa in seguito alla sospensione della terapia con Catapresan TTS può essere annullato somministrando clonidina cloridrato per via orale o fentolamina per via endovenosa (vedere paragrafo 4.5).

Se il trattamento combinato con un betabloccante richiede una sospensione della terapia antipertensiva, si deve sempre sospendere gradualmente dapprima il betabloccante e poi la clonidina.

Nei pazienti che hanno manifestato una reazione cutanea locale a Catapresan TTS, il passaggio alla terapia con clonidina per via orale può essere associato allo sviluppo di una eruzione cutanea generalizzata.

I pazienti devono essere istruiti a consultare tempestivamente il medico sull'eventualità di rimuovere il cerotto, qualora osservino un eritema localizzato da moderato a grave e / o la formazione di vescicole al sito di applicazione del cerotto o una eruzione cutanea di tipo generalizzato.

Se un paziente osserva una irritazione cutanea locale, isolata e di lieve entità entro 7 giorni dall'applicazione del cerotto, questo può essere rimosso e sostituito con uno nuovo, applicato in un'altra area cutanea.

Catapresan TTS non deve essere sospeso durante il periodo chirurgico. La pressione arteriosa deve essere accuratamente monitorata durante l'intervento e misure aggiuntive per il controllo della pressione dovrebbero essere disponibili in caso di necessità.

Qualora si valuti la possibilità di iniziare la terapia con Catapresan TTS durante il periodo perioperatorio, si deve considerare che i livelli plasmatici terapeutici non sono raggiunti che 2 - 3 giorni dopo l'applicazione iniziale di Catapresan TTS (vedere paragrafo 4.2).

Catapresan TTS deve essere rimosso prima di interventi di defibrillazione o cardioversione a causa della potenziale alterazione della conducibilità elettrica, che può aumentare il rischio di arcing, un fenomeno associato all'uso dei defibrillatori. Poiché Catapresan TTS contiene alluminio, si raccomanda di rimuoverlo prima di sottoporre il paziente ad una MRI. Sono state riportate ustioni cutanee al sito di applicazione del cerotto in numerosi pazienti che portavano un cerotto transdermico contenente alluminio durante la risonanza magnetica per imaging (MRI).

I pazienti che utilizzano lenti a contatto devono essere avvertiti che il trattamento con Catapresan TTS può determinare una riduzione della lacrimazione.

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

In particolare, quando la clonidina viene utilizzata off-label in associazione a metilfenidato in bambini affetti da ADHS (sindrome da deficit di attenzione e iperattività), sono state osservate gravi reazioni avverse, inclusa la morte. Pertanto, l'impiego di clonidina in questa associazione non è raccomandato.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

L'effetto antipertensivo di Catapresan TTS può essere potenziato dalla somministrazione concomitante di altri farmaci usati per abbassare la pressione arteriosa. Ciò può essere impiegato dal punto di vista terapeutico somministrando altri tipi di antipertensivi come diuretici, vasodilatatori, beta-bloccanti, calcio-antagonisti ed ACE-inibitori, ma non alfa₁-bloccanti.

Le sostanze che producono un aumento della pressione o inducono una ritenzione di ioni sodio e idrica, come gli antinfiammatori non 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 dose dipendente.

La somministrazione concomitante di sostanze con attività cronotropa o dromotropa negativa come i beta-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 beta-bloccante possa causare o potenziare le disfunzioni vascolari periferiche.

L'effetto antipertensivo della clonidina può essere ridotto o abolito e i fenomeni di alterazione della regolazione ortostatica possono essere provocati o aggravati dalla somministrazione concomitante di antidepressivi triciclici o neurolettici con attività alfa-bloccante.

Gli effetti di sostanze inibitrici il SNC, o gli effetti dell'alcool, possono risultare potenziati dalla clonidina.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Non sono stati condotti studi idonei e controllati in donne in gravidanza.

Durante la gravidanza, Catapresan TTS, come ogni altro medicinale, va somministrato solo in caso di effettiva necessità. In tal caso si raccomanda un attento monitoraggio della madre e del bambino.

La clonidina attraversa la barriera placentare e può rallentare il ritmo cardiaco del feto.

Non vi è adeguata esperienza per quanto riguarda gli effetti a lungo termine dell'esposizione prenatale al medicinale. Durante la gravidanza le forme orali di clonidina sono da preferirsi.

La somministrazione endovenosa di clonidina deve essere evitata.

Studi preclinici condotti con clonidina nei ratti e nei conigli non hanno mostrato effetti teratogeni. Nei ratti, dopo somministrazione orale di clonidina sono stati osservati valori aumentati di riassorbimento (vedere paragrafo 5.3).

Non si può escludere un aumento transitorio della pressione arteriosa *post partum* nel neonato.

Per la mancanza di dati a supporto, non è raccomandato l'uso di Catapresan TTS durante l'allattamento.

Nessuno studio clinico riguardante eventuali effetti della clonidina sulla fertilità nell'uomo è stato condotto.

Studi con clonidina condotti su animali non hanno mostrato effetti dannosi diretti o indiretti per quanto riguarda gli indici di fertilità.

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

Non sono stati condotti studi per valutare gli effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

Tuttavia, durante il trattamento con Catapresan TTS, i pazienti devono essere avvisati dei possibili effetti indesiderati che potrebbero manifestarsi, quali: vertigini, sedazione e disturbi dell'accomodazione.

Pertanto, deve essere raccomandata particolare attenzione quando si guida un veicolo o si utilizzano macchinari. Se i pazienti avvertono uno qualunque degli effetti indesiderati sopracitati, attività potenzialmente pericolose come guidare o usare macchinari devono essere evitate.

4.8 Effetti indesiderati

La maggior parte degli effetti indesiderati riscontrati durante il trattamento con Catapresan TTS sono stati lievi e tendevano a diminuire continuando la terapia.

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

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

Disturbi psichiatrici:

Comune: Depressione, disturbi del sonno.

Non comune: Stato confusionale, percezione delirante, allucinazioni, riduzione della libido, incubi.

Patologie del sistema nervoso:

Molto comune: Vertigini, sedazione.

Comune: Cefalea, sonnolenza.

Non comune: Parestesia.

Patologie dell'occhio:

Non comune: Disturbi dell'accomodazione.

Raro: Riduzione della lacrimazione.

Patologie cardiache:

Non comune: Bradiaritmia, bradicardia sinusale.

Raro: Blocco atrio-ventricolare.

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 colon.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Molto comune: Eritema al sito di applicazione.

Comune: Irritazione al sito di applicazione, bruciore al sito di applicazione, alterazione della colorazione al sito di applicazione.

Non comune: Papule al sito di applicazione, dermatite al sito di applicazione, orticaria, prurito, rash.

Raro: Alopecia.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:

Comune: Disfunzione erettile.

Raro: Ginecomastia.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Comune: Dolore al sito di applicazione, stanchezza.
Non comune: Malessere.

Esami diagnostici:

Raro: Aumento della glicemia.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

La clonidina è caratterizzata da un ampio range terapeutico. L'intossicazione da clonidina si manifesta con una generale depressione del sistema nervoso simpatico, che può determinare costrizione della pupilla, letargia, bradicardia, ipotensione, ipotermia, sonnolenza fino al coma, depressione respiratoria inclusa l'apnea. In seguito alla stimolazione di recettori periferici α_1 , può manifestarsi, inoltre, una ipertensione paradossa.

Raramente, sono stati segnalati casi di avvelenamento da Catapresan TTS per ingestione accidentale o intenzionale di cerotti. La maggior parte di tali casi riguarda i bambini.

Trattamento

Monitoraggio attento e misure sintomatiche.

Non esiste un antagonista specifico per il sovradosaggio da clonidina. Se si verificano sintomi da sovradosaggio, in seguito all'applicazione cutanea del cerotto, tutti i cerotti transdermici devono essere rimossi. Dopo la rimozione del cerotto i livelli plasmatici di clonidina persistono per circa 8 ore, quindi calano lentamente in un periodo di diversi giorni.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agonisti dei recettori dell'imidazolina, codice ATC: C02AC01.

La clonidina stimola gli alfa-adrenorecettori del tronco encefalico, determinando una riduzione dell'outflow simpatico e conseguentemente una diminuzione delle resistenze periferiche, della resistenza vascolare renale, del battito cardiaco e della pressione arteriosa. Il flusso sanguigno renale e la velocità di filtrazione glomerulare rimangono essenzialmente invariati. I normali riflessi posturali non vengono alterati, quindi gli effetti ortostatici sono lievi e poco frequenti.

Durante la terapia a lungo termine con clonidina, la gittata cardiaca tende a tornare ai valori standard, mentre le resistenze periferiche rimangono ridotte. Nella maggior parte dei pazienti trattati con clonidina, è stata osservata una diminuzione della frequenza cardiaca, ma il medicinale non altera la normale risposta emodinamica allo sforzo.

In alcuni pazienti può svilupparsi una tolleranza all'effetto antipertensivo della clonidina; in tali casi occorre rivalutare la terapia.

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 pediatriche affetti da ADHS, 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 pediatriche di ridotte dimensioni nel trattamento dell'emicrania.

Negli studi clinici pediatriche gli effetti indesiderati più frequenti sono stati sonnolenza, secchezza delle fauci, cefalea, capogiri ed insonnia. Tali effetti indesiderati potrebbero 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

La clonidina viene rilasciata dal Catapresan TTS ad una velocità relativamente costante di $4,32 \pm 1,68$ $\mu\text{g/h}$ in 7 giorni. I livelli di clonidina nel sangue allo steady-state vengono raggiunti in tre giorni, dopo l'applicazione del cerotto alla zona superiore, esterna del braccio, e aumentano in modo proporzionale alle dimensioni del cerotto. Utilizzando cerotti da $3,5 \text{ cm}^2$, $7,0 \text{ cm}^2$ e $10,5 \text{ cm}^2$ le concentrazioni plasmatiche medie allo steady-state sono rispettivamente di circa $0,4 \text{ ng/ml}$, $0,8 \text{ ng/ml}$ e $1,1 \text{ ng/ml}$. Concentrazioni analoghe allo steady-state vengono raggiunte applicando il cerotto nella zona del torace. Le concentrazioni plasmatiche efficaci di clonidina vengono raggiunte dopo 2-3 giorni dall'applicazione del primo cerotto. In seguito alla rimozione del cerotto e all'applicazione di uno nuovo della stessa dimensione, i livelli di clonidina nel sangue allo steady-state rimangono invariati.

I parametri cinetici di clonidina sono stati calcolati in base alle concentrazioni plasmatiche, in seguito a somministrazione intravenosa. La biodisponibilità assoluta di clonidina rilasciata da un cerotto di Catapresan TTS è approssimativamente del 60%. Il volume apparente di distribuzione (V_z) della clonidina è di 197 L ($2,9 \text{ L/Kg}$). Il medicinale attraversa sia la barriera ematoencefalica che la barriera placentare. Il legame alle proteine plasmatiche è del 30 - 40%.

La clonidina ha una clearance totale di 177 ml/min e una clearance renale di 102 ml/min .

L'emivita di eliminazione plasmatica della clonidina, in seguito a somministrazione intravenosa, è di circa 13 ore. Dopo la rimozione del cerotto, le concentrazioni plasmatiche di clonidina diminuiscono lentamente con una emivita di circa 20 ore, ciò indica un più lento assorbimento di clonidina rilasciata da Catapresan TTS. In pazienti con funzionalità renale gravemente compromessa, l'emivita di eliminazione dal sangue può aumentare fino a 41 ore.

In uno studio sul bilancio dell'escrezione, l'escrezione renale cumulativa (3-5 giorni) dei traccianti radioattivi legati al principio attivo (composto di origine e tutti i metaboliti) rappresentava il 65% e la radioattività totale escreta nelle feci, in seguito a somministrazione orale, era il 22% .

Circa il 40-60% della radioattività totale recuperata nelle urine in 24 ore è riconducibile al composto di origine immodificato. La restante parte di radioattività nelle urine è rappresentata da 5 metaboliti della clonidina, che si sono formati principalmente nel fegato e che sono farmacologicamente inattivi.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi di tossicità a dosi singole con clonidina hanno evidenziato valori di DL50 orale approssimativamente compresi tra $> 15 \text{ mg/kg}$ (cane), e 150 mg/kg (scimmia). In seguito a somministrazione sottocutanea i valori di DL50 erano $> 3 \text{ mg/kg}$ nel cane e 153 mg/kg nel ratto. In seguito a somministrazione endovenosa i valori di DL50 erano compresi tra 6 mg/kg (cane) e $< 21 \text{ mg/kg}$ (ratto).

In seguito a somministrazione del farmaco ed indipendentemente dalla via di somministrazione sono stati osservati, quali segni di tossicità, esoftalmo, atassia e tremore. Inoltre sono stati osservati eccitamento ed aggressività alternate a sedazione (topo, ratto, cane), salivazione e tachipnea (cane), ipotermia ed apatia (scimmia).

Negli studi di tossicità a dosi orali ripetute (della durata di 18 mesi nel ratto e di 52 settimane nel cane), la clonidina è risultata ben tollerata a dosi orali di $0,1 \text{ mg/kg/die}$ (ratto) e di $0,03 \text{ mg/kg/die}$ (cane). In uno studio di 52 settimane nella scimmia, la dose senza effetto avverso osservabile (NOAEL), in seguito a somministrazione orale, è risultata di $1,5 \text{ mg/kg/die}$. In uno studio di 13 settimane nel ratto, la NOAEL, in seguito a somministrazione sottocutanea, è risultata di $0,05 \text{ mg/kg/die}$.

In studi con somministrazione endovenosa il coniglio e il cane hanno tollerato dosi di $0,01 \text{ mg/kg/die}$ e $0,1 \text{ mg/kg/die}$ di clonidina per 5 e 4 settimane rispettivamente.

Dosi più elevate hanno causato iperattività, aggressività, riduzione dell'assunzione di cibo e aumento di peso (ratto), sedazione (coniglio) o cardio- ed epato-megalia con aumento del tasso plasmatico di GPT, fosfatasi alcalina e di alfa-globuline e necrosi focali del fegato (cane).

Non è stato evidenziato alcun potenziale teratogeno in seguito alla somministrazione orale di $2,0 \text{ mg/kg/die}$ nel topo e nel ratto e di $0,09 \text{ mg/kg/die}$ nel coniglio o in seguito a somministrazione

sottocutanea (di 0,016 mg/kg/die nel ratto) e in seguito a somministrazione per endovena (di 0,15 mg/kg nel coniglio).

Nel ratto sono stati osservati aumenti dell'incidenza del riassorbimento a dosi orali \geq di 0,015 mg/kg/die (equivalenti a circa a 1/8 della dose massima giornaliera raccomandata nell'uomo (MRHDD) su base mg/m²), dipendenti dalla durata del trattamento.

Nei ratti dosi orali fino a 0,15 mg/kg/die (circa la dose massima giornaliera raccomandata nell'uomo calcolata su base mg/m²) non hanno alterato l'indice di fertilità e lo sviluppo peri- e post-natale della progenie.

I test di Ames e del micronucleo nel topo non hanno dato alcuna indicazione di potenziale mutageno. In uno studio di carcinogenesi sul ratto la clonidina non è risultata tumorigena.

La somministrazione per endovena ed intrarteriosa nella cavia e nel coniglio non ha indicato alcuna tendenza a causare irritazione locale o sensibilizzazione.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

CATAPRESAN TTS-1 2,5 mg cerotti transdermici (3,5 cm² di superficie)

Eccipienti e supporto:

olio minerale leggero; poliisobutilene 1.200.000; poliisobutilene 35.000; silice precipitata.

Film costituito da:

polietilene a media densità, alluminio poliestere ed etilene vinilacetato; film di polipropilene; film di poliestere rivestito con fluorocarbonio diacrilato.

CATAPRESAN TTS-2 5 mg cerotti transdermici (7,0 cm² di superficie)

Eccipienti e supporto:

olio minerale leggero; poliisobutilene 1.200.000; poliisobutilene 35.000; silice precipitata.

Film costituito da:

polietilene a media densità, alluminio poliestere ed etilene vinilacetato; film di polipropilene; film di poliestere rivestito con fluorocarbonio diacrilato.

CATAPRESAN TTS-3 7,5 mg cerotti transdermici (10,5 cm² di superficie)

Eccipienti e supporto:

olio minerale leggero; poliisobutilene 1.200.000; poliisobutilene 35.000; silice precipitata.

Film costituito da:

polietilene a media densità, alluminio poliestere ed etilene vinilacetato; film di polipropilene; film di poliestere rivestito con fluorocarbonio diacrilato.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Nessuna

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Bustina contenente il cerotto terapeutico transdermico: carta/alluminio/polietilene a bassa densità (LDPE) e metallocene polietilene a bassa densità lineare (mLLDPE).

Bustina contenente il copricerotto adesivo: carta/alluminio/copolimero-etilene-vinilacetato (EVA).

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivanti da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA IMMISSIONE IN COMMERCIO

BOEHRINGER INGELHEIM ITALIA S.p.A.
Via Lorenzini 8, 20139 Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA IMMISSIONE IN COMMERCIO

Catapresan TTS-1 2,5 mg cerotti transdermici: A.I.C. n. 027393014

Catapresan TTS-2 5 mg cerotti transdermici: A.I.C. n. 027393026

Catapresan TTS-3 7,5 mg cerotti transdermici: A.I.C. n. 027393038

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

25.01.1993 / 01.02.2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Ottobre 2011