

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Catapresan 150 mikrog/ml injektioneste

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Klonidiinihydrokloridi 150 mikrog/ml

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

## 3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos  
Kirkas, väritön liuos

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

*Parenteraalinen käyttö:* Hypertensiiviset kriisit. Hidas parenteraalinen annostelu soveltuu hypertensiivisten kriisien hoitoon vaikutuksen nopean alkamisen johdosta.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Annos määritetään yksilöllisesti potilaan hoitovasteen mukaan.

Parenteraalisesti klonidiinihydrokloridia tulee antaa ainoastaan makuulla olevalle potilaalle. Sc- tai im-injektiona klonidiinihydrokloridia annetaan 150 µg (= 1 ml) injeksiota kohti. Iv-infuusiona annettaessa 1 ml injektionestettä laimennetaan 10 ml:aan 0,9 % NaCl-liuosta. Iv-infuusion infuusionopeudeksi suositellaan 0,2 µg/kg/min. Ohimenevän verenpaineen nousun välttämiseksi infuusionopeuden tulee olla alle 0,5 µg/kg/min. Maksimiannos infuusiokertaa kohti on 150 µg. Maksimivuorokausiannos on 600 µg (= 150 µg x 4).

#### Munuaisten vajaatoiminta:

Annos tulee säätää:

- yksilöllisesti antihypertensiivisen vasteen mukaan
- munuaisten vajaatoiminnan asteen mukaan.

Näitä potilaita pitää seurata huolellisesti, sillä vaste saattaa vaihdella paljonkin. Tavallisen hemodialyysin aikana klonidiinia poistuu verenkierrosta vain erittäin pieniä määriä, joten korvaavaa klonidiinia ei tarvitse antaa dialyysin jälkeen.

#### *Pediatriset potilaat*

Klonidiinin käytöstä lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille ei ole riittävästi näyttöä. Sen vuoksi klonidiinin käyttöä ei suositella alle 18-vuotiaille lapsipotilaille.

### 4.3 Vasta-aiheet

- yliherkkyys klonidiinille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- "sick sinus" -oireyhtymästä tai 2. tai 3. asteen AV-katkoksesta johtuva bradyarytmia.

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa Catapresan-valmisteita potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen bradyarytmia kuten hidas sinusrytmi, serebraalisia tai perifeerisiä perfuusiohäiriöitä, depressio, polyneuropatia ja ummetus.

Klonidiini ei vaikuta antihypertensiivisesti feokromosytoomasta johtuvassa hypertensiossa. Klonidiini ja sen metaboliitit erittyvät lähes täysin virtsaan, joten munuaisten vajaatoiminnassa annoksen huolellinen säätäminen on erityisen tärkeää (ks. Annostus ja antotapa).

Kuten kaikkia antihypertensiivisiä lääkkeitä myös Catapresan-valmisteita käytettäessä tulee hoitoa valvoa erityisen tarkkaan sydämen vajaatoimintaa tai vaikeaa sepelvaltimotautia sairastavilla potilailla.

Catapresan-hoito tulee keskeyttää ainoastaan lääkärin valvonnassa, ja annosta tulee pienentää vähitellen 2 - 4 päivän aikana. Pitkäaikaisen suuriannoksisen Catapresan-hoidon äkillinen keskeyttäminen saattaa aiheuttaa rauhattomuutta, palpitaatiota, nopeaa verenpaineen nousua, hermostuneisuutta, vapinaa, päänsärkyä tai pahoinvointia.

Liiallinen verenpaineen nousu Catapresan-hoidon keskeytyksen jälkeen voidaan kumota laskimoon annettavalla fentolamiinilla tai tolatsoliinilla (ks. kohta 4.5).

Jos pitkään kestänyt klonidiinin ja beetasalpaajan yhdistelmähoito on keskeytettävä, tulee ensin asteittain lopettaa beetasalpaajan käyttö ja sen jälkeen klonidiini.

Klonidiini saattaa vähentää kyynelnesteen erittymistä, mistä on kerrottava piilolinssien käyttäjille.

Valmisteen käytöstä ja turvallisuudesta lapsille ja nuorille on vähän näyttöä randomoiduista kontrolloiduista tutkimuksista. Tämän vuoksi valmistetta ei suositella näille ikäryhmille.

Vakavia haittavaikutuksia kuolema mukaan lukien on raportoitu erityisesti lasten ADHD:n off-label käytössä yhdessä metyylylfenidaatin kanssa. Tämän vuoksi yhteiskäyttöä ei suositella.

#### Catapresan-injektionestettä sisältää natriumia

Laimentamattomana tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per ampulli eli sen voidaan sanoa olevan "natriumiton".

Jos lääkevalmiste laimennetaan infuusiota varten 10 ml:aan 0,9 % NaCl-liuosta, sisältää laimennettu liuos 31,8 mg natriumia per 10 ml, mikä vastaa 1,6 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

### 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Klonidiinin yhteisvaikutusta muiden antihypertensiivisten lääkkeiden kanssa voidaan käyttää terapeuttisesti hyväksi. Klonidiinin verenpainetta alentava vaikutus lisääntyy esim. diureettien, vasodilataattoreiden, beetasalpaajien, kalsium-antagonistien ja ACE-estäjien, mutta ei alfa<sub>1</sub>-salpaajien kanssa.

Aineet, jotka nostavat verenpainetta tai indusoivat Na<sup>+</sup> ja veden kertymistä elimistöön (esim. tulehduskipulääkkeet), saattavat vähentää klonidiinin terapeuttista vaikutusta.

Sellaiset aineet, joilla on alfa<sub>2</sub>-reseptoreja salpaava ominaisuus (esim. fentolamiini tai tolatsoliini),

saattavat kumota klonidiinin alfa<sub>2</sub>-reseptorien välittämät vaikutukset annoksesta riippuvaisella tavalla.

Samanaikainen käyttö negatiivisten kronotrooppisten tai dromotrooppisten aineiden kuten beetasalpaajien tai sydänglykosidien kanssa saattaa aiheuttaa tai voimistaa bradykardisia rytmihäiriöitä.

Beetasalpaajien samanaikaisesta käytöstä aiheutuvien tai voimistuvien perifeerisen verenkierron häiriöiden mahdollisuutta ei voida sulkea pois.

Trisyklisten antidepressiivien tai alfareseptoreja salpaavien neuroleptien samanaikaisen käytön yhteydessä saattaa esiintyä ortostaattinen reaktio tai se saattaa pahentua, vaikka samaan aikaan klonidiinin verenpainetta alentava vaikutus voi vähentyä tai hävitä kokonaan.

Alkoholideliriumtilassa olevilla potilailla tehtyjen havaintojen perusteella epäillään, että klonidiini suurina iv-annoksina saattaa lisätä suurten iv-haloperidoliannosten arytmogeenista vaikutusta (QT-ajan pidentyminen, sydämen kammiovärinä). Syysuhdetta tai relevanssia antihypertensiiviseen hoitoon ei ole todettu.

Klonidiini saattaa lisätä sentraalisesti vaikuttavien aineiden sekä alkoholin vaikutuksia.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

On vain vähän tietoja klonidiinin käytöstä raskaana oleville naisille. Catapresan-valmisteiden raskauden aikainen käyttö tulee olla hyvin perusteltua. Äidin ja lapsen tilaa tulee seurata tarkkaan.

Klonidiini läpäisee istukan ja saattaa alentaa sikiön sydämen lyöntitiheyttä. Klonidiinin prenataalikäytön pitkäaikaisvaikutuksista ei ole riittävästi kokemusta. Mikäli raskauden aikana käytetään klonidiinia, se tulisi annostella tabletteina, ja välttää iv-annostelua.

Non-kliniisissä kokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kappale 5.3).

Mahdollista synnytyksen jälkeistä lyhytaikaista verenpaineen nousua ei voida sulkea pois.

##### Imetys

Klonidiini erittyy ihmisen rintamaitoon. Ei ole kuitenkaan riittävästi tietoja klonidiinin vaikutuksesta vastasyntyneeseen. Catapresan-valmisteen käyttöä ei suositella käytettäväksi rintaruokinnan aikana.

##### Hedelmällisyys

Kliinisiä tutkimuksia klonidiinin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tehty. Klonidiinilla tehdyissä non-kliniisissä kokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria vaikutuksia hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

Potilaille pitää kuitenkin kertoa, että he saattavat kokea hoidon aikana haittavaikutuksena heitehuimausta, sedaatiota ja akkommodaatiohäiriötä. Tämän vuoksi suositellaan varovaisuutta tarkkuutta vaativissa tehtävissä, kuten auton ajossa tai koneiden käytössä.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

Useimmat klonidiinin haittavaikutuksista ovat lieviä ja ne vähenevät yleensä hoidon jatkuessa.

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ); yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

### Umpieritys

Harvinainen: gynekomastia

### Psyykkiset häiriöt

Yleinen: depressio, unihäiriöt

Melko harvinainen: hallusinaatiot, havaintokyvyn häiriöt, painajaisunet

Tuntematon: sekavuus, libidon väheneminen

### Hermosto

Hyvin yleinen: sedaatio, heitehuimaus

Yleinen: päänsärky

Melko harvinainen: parestesia

### Silmät

Harvinainen: vähentynyt kyynelnesteen erity

Tuntematon: akkommodaatiohäiriö

### Sydän

Melko harvinainen: sinusbradykardia

Harvinainen: AV-katkos

Tuntematon: bradyarytmia

### Verisuonisto

Hyvin yleinen: ortostaattinen hypotensio

Melko harvinainen: Raynaud'n oireyhtymä

### Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Harvinainen: nenän kuivuus

### Ruoansulatuselimistö

Hyvin yleinen: suun kuivuminen

Yleinen: ummetus, pahoinvointi, sylkirauhaskipu, oksentelu

Harvinainen: paksusuolen valetukkeuma

### Iho ja ihonalainen kudos

Melko harvinainen: kutina, ihottuma, urtikaria

Harvinainen: alopekia

### Sukupuolielimet ja rinnat

Yleinen: erektiohäiriö

### Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Yleinen: uupumus

Melko harvinainen: huonovointisuus

### Tutkimukset

Harvinainen: kohonneet verensokeriarvot

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

## 4.9 Yliannostus

Oireet: Klonidiinilla on suuri terapeuttinen leveys. Intoksikaation oireet johtuvat yleisestä sympaattisen hermoston depressiosta. Oireita ovat pupillin supistuminen, letargia, bradykardia, hypotensio, hypotermia, uneliaisuus, mukaan lukien kooma ja hengityslama, mukaan lukien apnea. Perifeeristen alfa<sub>1</sub>-reseptorien stimulaatiosta johtuvaa paradoksaalista hypertensiota saattaa esiintyä.

Hoito: Potilaan tilan huolellinen seuranta ja oireenmukainen hoito. Hypotensioon: nesteytys ja tarvittaessa esim. dopamiini-infuusio. Bradykardiaan: atropiini.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä, ATC-koodi: antiadrenergiset verenpainelääkkeet, ATC-koodi:C02AC01

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Klonidiini alentaa pääasiassa keskushermoston sympaattista aktiivisuutta, mistä on seurauksena perifeerisen ja renaalisen vastuksen aleneminen sekä sydämen lyöntitiheyden ja verenpaineen lasku. Munuaisten verenvirtauksessa ja glomerulusfiltraatiossa ei tapahdu olennaisia muutoksia. Klonidiini ei vaikuta normaaleihin posturaalisiin reflekseihin, minkä vuoksi ortostaattiset oireet ovat lieviä ja harvinaisia.

Klonidiini alentaa systolista ja diastolista verenpainetta kaikentyypisissä verenpainetaudeissa, ei kuitenkaan feokromosytoomassa. Se vaikuttaa jo pieninä annoksina ja sen terapeuttinen leveys on suuri. Catapresania voidaan käyttää myös hypertensiotilailta, joilla on obstruktiivinen keuhkosairaus, sydäninsuffiensi, diabetes tai perifeerisiä verenkiertohäiriöitä.

Pitkäaikaishoidossa sydämen minuuttitulavuus palautuu yleensä lähtötasolle perifeerisen vastuksen säilyessä alentuneena. Sykkeen hidastumista on havaittu useimmilla klonidiinia saavilla potilailla, mutta se ei kuitenkaan muuta normaalia hemodynaamista vastetta rasitukselle.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Klonidiinin tehoa verenpainetaudin hoidossa on tutkittu viidessä kliinisessä tutkimuksessa lapsipotilailla. Tehokkuustiedot vahvistavat klonidiinin ominaisuudet systolisen ja diastolisen verenpaineen laskussa. Lopullista johtopäätöstä klonidiinin käytöstä verenpainetaudista kärsivien lasten hoidossa ei kuitenkaan voida tehdä johtuen rajallisesta tutkimusaineistosta sekä metodologisista puutteista.

#### Pediatriset potilaat

Klonidiinin tehoa on selvitetty myös muutamassa kliinisessä tutkimuksessa ADHD:sta, Touretten syndroomasta tai änkytyksestä kärsivillä lapsipotilailla. Klonidiinin tehoa näiden sairauksien hoidossa ei ole osoitettu.

Lisäksi lapsipotilaille on tehty kaksi pienempää tutkimusta liittyen migreeniin, joista kumpikaan ei osoittanut klonidiinin tehoa.

Pediatrisissa tutkimuksissa yleisimmät haittavaikutukset olivat uneliaisuus, suun kuivuminen,

päänsärky, heitehuimaus sekä unettomuus. Näillä haittavaikutuksilla saattaa olla vakavia vaikutuksia lapsipotilaiden päivittäiseen toimintakykyyn. Kaiken kaikkiaan klonidiinin turvallisuutta ja tehoa lapsilla ja nuorilla ei ole osoitettu (ks. kohta 4.2).

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen ja jakautuminen

Klonidiinin farmakokinetiikka on verrannollinen annokseen annosvälillä 75–300 µg. Klonidiini imeytyy hyvin ja se läpikäy vähäisen ensikierron metabolian. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 1–3 tunnin kuluessa oraalisen annon jälkeen. Klonidiinin sitoutumisaste plasman proteiineihin on 30 - 40 %. Klonidiini jakaantuu nopeasti ja laajasti kudoksiin ja läpäisee veri-aivo-esteen sekä istukan. Klonidiini erittyy ihmisen rintamaitoon. Klonidiinin vaikutuksesta vastasyntyneeseen ei ole kuitenkaan riittävästi tietoja.

### Biotransformaatio ja eliminaatio

Klonidiinin terminaalisen eliminaation puoliintumisajan plasmassa on havaittu vaihtelevan 5 tunnista 25,5 tuntiin. Potilaan sukupuoli tai rotu ei vaikuta puoliintumisaikaan, mutta vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, se voi olla pidentynyt jopa 41 tuntiin. Annoksesta noin 70 % erittyy virtsaan, suurin osa (40 - 60 % annoksesta) muuttumattomana klonidiinina. Päämetaboliitti p-hydroksiklonidiini on farmakologisesti inaktiivinen. Arviolta 20 % kokonaisannoksesta erittyy ulosteeseen. Ruoka tai rotu ei vaikuta klonidiinin farmakokinetiikkaan. Antihypertensiivinen vaikutus saavutetaan plasmapitoisuudella 0,2 - 2,0 ng/ml potilailla, joilla on normaali munuaistoiminta. Verenpainetta alentava vaikutus heikkenee tai laskee, kun pitoisuus plasmassa on yli 2,0 ng/ml.

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

### *Akuutti toksisuus:*

Oraalisia ja parenteraalisia kerta-annostoksisuustutkimuksia on tehty eri eläinlajeilla. Arvioitu oraalinen LD<sub>50</sub>-arvo oli 70 mg/kg (hiiri), 190 mg/kg (rotta) >15 mg/kg (koira) ja apinoilla 150 mg/kg. Subkutaaninen LD<sub>50</sub>-arvo oli koirilla >3 mg/kg ja rotilla 153 mg/kg. Intravenoosinen LD<sub>50</sub>-arvo oli välillä 6 mg/kg (koira) ja < 21 mg/kg (rotta).

Toksiset oireet eri lajeilla klonidiinialtistuksen jälkeen, jotka olivat yhteneväisiä kaikille eläinlajeille antoreitistä riippumatta olivat eksoftalmia, ataksia ja vapina. Kuolettavalla annoksella esiintyi tooniskloonisia kouristuksia. Lisäksi havaittiin eläinlajista riippuen kiihtyneisyyttä, aggressiivisuutta ja sedaatiota (hiiri, rotta, koira), salivaatiota ja takypneaa (koira), hypotermiaa ja apatiaa (apina).

### *Krooninen toksisuus:*

Oraalisissa toksisuustutkimuksissa, aina 18 kk:een asti, klonidiini oli hyvin siedetty annoksella 0,1 mg/kg (rotta), 0,03 mg/kg (koira) ja 1,5 mg/kg (apina). 13 viikon tutkimuksessa rotalla NOAEL-annos (No observed Adverse Effect Level) subkutaanisesti oli 0,05 mg/kg.

Intravenoosisen annon jälkeen siedetty annos oli koirilla 0,01 mg/kg/vrk (4 viikkoa) ja kaneilla 0,01 mg/kg/vrk (5 viikkoa). Suuremmat annokset aiheuttivat hyperaktiivisuutta, aggressiivisuutta, vähentynyttä ruoan kulutusta ja hidastunutta painon kehitystä (rotta), sedaatiota (kani) tai sydämen ja maksan painon lisääntymistä, mihin liittyi kohonneet seerumin transaminaasit, alkalinen fosfataasi ja alfa globuliinitasot sekä fokaalinen maksanekroosi (koira).

### *Teratologia:*

Klonidiinilla ei havaittu olevan teratogeenista potentiaalia hiirillä ja rotilla annoksella 2,0 mg/kg per os tai kaneilla annoksella 0,09 mg/kg per os eikä sc-annon (0,015 mg/kg rotta) tai iv-annon (0,15 mg/kg kani) jälkeen. Annostelun kestosta riippuvaisen takaisinimeytymisen huomattiin lisääntyvän rotilla oraalisella annoksella > 0,015 mg/kg/vrk. Rottien hedelmällisyys ei heikentynyt aina annokseen 0,15 mg/kg asti. Annokset aina 0,075 mg/kg asti eivät vaikuttaneet jälkeläisten peri- ja postnataaliseen kehitykseen.

Klonidiinilla ei havaittu mutageenisia ominaisuuksia Ames-testissä tai mikronukleustestissä hiirellä. Klonidiini ei ollut tuumorigeeninen karsinogeenisuustutkimuksessa rotalla. Paikallisesti herkistävää potentiaalia ei havaittu marsuilla ja kaneilla tehdyissä iv ja ia tutkimuksissa.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Natriumkloridi 8,5 mg,  
laimea kloorivetyhappo ad pH 4,  
injektionesteisiin käytettävä vesi ad 1 ml.

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

5 x 1 ml väritön ampulli.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Iv-infuusiona annettaessa 1 ml injektionestettä laimennetaan 10 ml:aan 0,9 % NaCl-liuosta.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Glenwood GmbH  
Pharmazeutische Erzeugnisse  
Arabellastr.17  
81925 München  
Saksa

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

5248

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 14.02.1968

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 06.06.2006

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

16.12.2021



# PRODUKTRESUMÉ

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Catapresan 150 mikrog/ml injektionsvätska

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Klonidinhydroklorid, 150 mikrog/ml

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning

Klar, färglös lösning

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Parenteral användning: Hypertensiva kriser. Långsam parenteral administrering är lämplig för behandling av hypertensiva kriser på grund av den snabba verkan.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

Doseringen bör avpassas individuellt beroende på patientens respons på behandlingen.

Parenteralt bör klonidinhydroklorid endast ges till en liggande patient.

Klonidinhydroklorid ges som en Sc eller im -injektion i koncentration 150 µg (= 1 ml) per injektion. För IV infusion späds 1 ml injektionsvätska till 10 ml 0,9 % NaCl-lösning. Den rekommenderade infusionshastigheten är 0,2 µg/kg/min. För att undvika en övergående ökning av blodtrycket bör infusionshastigheten vara mindre än 0,5 µg /kg /min. Maximal dos per infusion är 150 µg. Den maximala dagliga dosen är 600 µg (= 150 µg × 4).

#### Nedsatt njurfunktion:

Doseringen bör avpassas:

- individuellt, beroende på den antihypertensiva effekten
- hänsyn bör tas till grad av njurfunktionsnedsättning.

Dessa patienter bör övervakas noggrant eftersom effekten av läkemedlet kan variera kraftigt. Under normal hemodialys avlägsnas endast mycket små mängder klonidin från blodomloppet, så ingen ersättningsklonidin behöver ges efter dialys.

#### *Pediatrik population*

Erfarenheter från användning av klonidin hos barn eller ungdomar under 18 år är begränsad. Därför rekommenderas inte klonidin till patienter under 18 år.

### 4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot klonidin eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Bradyarytmi orsakad av sick sinus syndrome eller av AV-block grad 2 eller 3.

### 4.4 Varningar och försiktighet

Försiktighet bör iakttagas vid administrering av Catapresan vid mild till måttlig bradyarytmi som vid långsam sinusrytm, cerebrala eller perifera cirkulationsstörningar, depression, polyneuropati eller förstoppning.

Klonidin har ingen effekt vid högt blodtryck orsakat av feokromocytom.

Klonidin och dess metaboliter utsöndras nästan helt i urinen, så noggrann dosjustering är särskilt viktig för patienter med nedsatt njurfunktion (se Dosering och administreringsätt).

I likhet alla andra blodtryckssänkande medel ska Catapresan användas med särskild försiktighet hos patienter med hjärtsvikt eller allvarlig kranskärslsjukdom.

Catapresan-behandlingen ska endast avbrytas under medicinsk övervakning och dosen ska gradvis minskas under 2 till 4 dagar. Plötsligt avbrott av långvarig behandling med hög dos av Catapresan kan orsaka rastlöshet, hjärtklappning, snabb ökning av blodtryck, nervositet, tremor, huvudvärk eller illamående.

Överdriven hypertoni efter avbrott av Catapresan kan reverseras med behandling med intravenös fentolamin eller tolazolin (se avsnitt 4.5).

Om långvarig kombinationsbehandling med klonidin och en betablockerare måste avbrytas, bör betablockeraren avbrytas först och sedan klonidin.

Patienter som bär kontaktlinser bör uppmärksammas på att behandling med klonidin kan leda till minskat tårflöde.

Det finns begränsade bevis från randomiserade kontrollerade studier om produktens användning och säkerhet hos barn och ungdomar. Därför rekommenderas inte produkten för dessa åldersgrupper.

Allvarliga biverkningar, inklusive dödsfall, har rapporterats specifikt hos barn med ADHD i samband med off-label vid användning med metylfenidat. Därför rekommenderas inte kombinationsmedicinering.

#### Catapresan injektionslösning innehåller natrium

Utspädd innehåller detta läkemedel mindre än 1 mmol natrium(23 mg) per ampull, dvs i stort sett ”natriumfritt”.

Om läkemedlet späds ut i 10 ml 0,9 % NaCl-infusionsvätska, innehåller den utspädda lösningen 31,8 mg natrium per 10 ml, vilket motsvarar 1,6 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

### 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionen mellan klonidin och andra antihypertensiva läkemedel kan användas terapeutiskt. Den antihypertensiva effekten av klonidin ökar med till exempel diuretika, vasodilatorer, betablockerare, kalciumantagonister och ACE-hämmare, men inte med alfa<sub>1</sub>-blockerare.

Substanser som ökar blodtrycket eller inducerar Na<sup>+</sup> och vätskeansamling i kroppen (t.ex. NSAID) kan minska den terapeutiska effekten av klonidin.

Substanser med alfa<sub>2</sub> receptorblockerande egenskaper (t.ex. fentolamin eller tolazolin) kan vända effekterna av klonidin alfa<sub>2</sub> receptorer, beroende på dosen.

Samtidig behandling med substanser med negativa kronotropa eller dromotropa effekter, såsom betareceptorblockerare och digitalisglykosider, kan orsaka eller potentiella bradyarytmier.

Det kan inte uteslutas att samtidig behandling med betareceptorblockerare kan orsaka eller potentiella perifer vaskulär sjukdom.

Den antihypertensiva effekten av klonidin kan minska eller helt försvinna och störningar i den ortostatiska regleringen kan uppstå vid samtidig behandling med tricykliska antidepressiva eller neuroleptika med  $\alpha$ -receptorblockerande egenskaper.

Baserat på observationer av patienter med alkoholinducerat delirium har det föreslagits att höga doser av klonidin givet intravenöst skulle öka den arrytmogena potentialen (QT-förlängning, ventrikelflimmer) av höga intravenösa doser av haloperidol. Kausalsambandet och relevansen för antihypertensiv behandling har inte fastställts.

Effekterna av centraldämpande substanser och alkohol kan potentiella av klonidin.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

##### Graviditet

Det finns mycket begränsad mängd data från användningen av klonidin hos gravida kvinnor. Användning av Catapresan under graviditeten bör vara väl motiverad. Moderns och barnets tillstånd bör övervakas noggrant.

Klonidin passerar moderkakan och kan sänka hjärtfrekvensen hos fostret. Adekvat erfarenhet saknas av de långsiktiga effekterna av prenatal exponering. Om klonidin används under graviditeten, ska det administreras som tabletter, och i.v. administrering bör undvikas.

Icke-kliniska studier tyder inte på direkta eller indirekta reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

En möjlig kortsiktig ökning av blodtrycket efter förlossningen kan inte uteslutas.

##### Amning

Klonidin utsöndras i bröstmjolk. Det finns dock inte tillräcklig information om hur spädbarnet påverkas. Användning av Catapresan rekommenderas inte under amning

##### Fertilitet

Effekter av klonidin på fertilitet hos människa har inte studerats. Icke-kliniska studier tyder inte på direkta eller indirekta reproduktionstoxikologiska effekter av klonidin (se avsnitt 5.3).

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Inga studier har utförts av förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

Patienten bör ändå informeras om att behandling med Catapresan kan orsaka yrsel, nedsatt reaktionsförmåga och ackommodationsstörningar. Detta bör beaktas då skärpt uppmärksamhet krävs, till exempel vid bilkörning.

#### **4.8 Biverkningar**

De flesta biverkningar av klonidin är milda och minskar vanligtvis med fortsatt behandling.

Nedanstående biverkningar är rangordnade enligt följande frekvensintervall: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

### Endokrina systemet

Sällsynta: gynekomasti

### Psykiska störningar

Vanliga: depression, sömnstörningar  
Mindre vanliga: hallucinationer, problem att tolka sinnesintryck, mardrömmar  
Ingen känd frekvens: förvirring, minskad libido (sexlust)

### Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga: dåsighet, yrsel  
Vanliga: huvudvärk  
Mindre vanliga: parestesi

### Ögon

Sällsynta: minskat tårflöde  
Ingen känd frekvens: ackommodationsrubbningsar

### Hjärtat

Mindre vanliga: sinusbradykardi  
Sällsynta: atrioventrikulärt block  
Ingen känd frekvens: bradyarytmi

### Blodkärl

Mycket vanliga: ortostatisk hypotension  
Mindre vanliga: Raynauds fenomen

### Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Sällsynta: torra nässlemhinnor

### Magtarmkanalen

Mycket vanliga: muntorrhet  
Vanliga: obstipation, illamående, smärta i spottkörtlarna, kräkningar  
Sällsynta: pseudoileus

### Hud och subkutan vävnad

Mindre vanliga: klåda, exem, urtikaria  
Sällsynta: alopeci

### Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Vanliga: erektil dysfunktion

### Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Vanliga: trötthet  
Mindre vanliga: sjukdomskänsla

### Undersökningar

Sällsynta: förhöjda blodsockervärden

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. . Hälsö- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

## 4.9 Överdoser

Symtom: Klonidin har en bred terapeutisk bredd. Symtom på förgiftning beror på allmän depression i det sympatiska nervsystemet. Symtomen inkluderar pupillkontraktion, slöhet, bradykardi, hypotoni, hypotermi, somnolens, inklusive koma och andningsdepression, inklusive apné. Paradoxal hypertoni på grund av stimulering av perifera alfa<sub>1</sub>-receptorer kan förekomma.

Behandling: Noggrann övervakning och symtomatisk behandling av patienten. För hypotoni: vätskeersättning och, vid behov, t.ex. dopamininfusion. För bradykardi: atropin.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp, ATC-kod: Antihypertensiva medel, ATC-kod:C02AC01

#### Farmakodynamisk effekt

Klonidin minskar huvudsakligen den sympatiska aktiviteten i centrala nervsystemet, vilket resulterar i en minskning av perifer resistens och njurresistens, liksom en minskning av hjärtfrekvens och blodtryck. Det finns inga signifikanta förändringar i njurblodflödet och glomerulär filtrering. Klonidin påverkar inte normala posturala reflexer, vilket gör ortostatiska symtom milda och sällsynta. Klonidin sänker systoliskt och diastoliskt blodtryck vid alla typer av hypertoni, men inte vid feokromocytom. Det fungerar även i små doser och har en bred terapeutisk bredd. Catapresan kan också användas till hypertensiva patienter med obstruktiv lungsjukdom, hjärtsvikt, diabetes eller perifera cirkulationsstörningar.

Vid långtidsbehandling återgår hjärtminutvolymen normalt till baslinjen medan perifert motstånd förblir reducerat. En minskning av hjärtfrekvensen har observerats med de flesta patienter som behandlas med klonidin, det förändrar dock inte det normala hemodynamiska belastningssvaret.

#### Klinisk effekt och säkerhet

Klonidins effektivitet vid behandling av högt blodtryck har studerats i fem kliniska prövningar med pediatrika patienter. Effektdata bekräftar egenskaperna hos klonidin vid sänkning av systoliskt och diastoliskt blodtryck. Någon slutgiltig slutsats om användningen av klonidin vid behandling av hypertensiva barn kan dock inte göras på grund av begränsade forskningsdata och metodiska brister.

#### Pediatrik population

Klonidins effektivitet har också studerats i några få kliniska prövningar på pediatrika patienter med ADHD, Tourettes syndrom eller stamning. Klonidins effekt vid behandling av dessa sjukdomar har inte fastställts.

Dessutom har två mindre studier på migrän utförts på pediatrika patienter, men ingen av dem visade någon effekt av klonidin.

De vanligaste biverkningarna i de pediatrika studierna var sömnhet, muntorrhet, huvudvärk, yrsel och sömnlöshet. Dessa biverkningar kan ha allvarliga effekter på barnens dagliga funktionsförmåga. Sammantaget har klonidins säkerhet och effekt hos barn och ungdomar inte fastställts (se avsnitt 4.2).

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption och distribution

Klonidins farmakokinetik är proportionell i dosområdet 75-300 µg. Klonidin absorberas väl och genomgår låg första passage-metabolism. Maximal plasmakoncentration uppnås inom 1 till 3 timmar efter oral administrering. Klonidins bindningsgrad till plasmaproteiner är 30-40 %. Klonidin distribueras snabbt och omfattande till vävnader och passerar blod-hjärnbarriären samt moderkakan. Klonidin utsöndras i bröstmjölk. Det finns dock inte tillräcklig information om hur klonidin påverkar nyfödda.

### Metabolism och eliminering

Klonidins terminala halveringstid varierar från 5 till 25,5 timmar. Halveringstiden är oberoende av kön och etnisk tillhörighet, men vid svår njurfunktionsstörning kan halveringstiden vara förlängd upp till 41 timmar. Ungefär 70 % av dosen utsöndras via urinen, främst i form av oförändrat klonidin (40-60 % av dosen). Huvudmetaboliten, p-hydroxiklonidin, är farmakologiskt inaktiv. Ungefär 20 % av dosen utsöndras via feces. Mat eller etnicitet påverkar inte klonidins farmakokinetik. Klonidin har blodtryckssänkande effekt vid plasmakoncentrationer från 0,2-2,0 ng/ml vid normal njurfunktion. Den hypotensiva effekten försvagas vid plasmakoncentrationer över 2,0 ng/ml.

## 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

### *Akut toxicitet:*

Orala och parenterala enkeldosstoxicitetstudier har utförts på olika djurarter. Uppskatad oral LD<sub>50</sub> var 70 mg/g (mus), 190 mg/kg (råtta) > 15 mg/kg (hund) och 150 mg/kg hos apor. Subkutan LD<sub>50</sub> var > 3 mg/kg hos hundar och 153 mg/kg hos råttor. Intravenös LD<sub>50</sub> varierade från 6 mg/kg (hund) till < 21 mg/kg (råtta).

De toxiska symtomen hos olika arter efter exponering för klonidin, som var konsekventa hos alla djurarter oavsett administreringsväg, var exoftalmi, ataxi och tremor. Tonisk-kloniska anfall inträffade vid en dödlig dosen. Dessutom, beroende på djurart, observerades agitation, aggression och sedation (mus, råtta, hund), salivation och takypné (hund), hypotermi och apati (apa).

### *Kronisk toxicitet:*

I orala toxicitetstudier, upp till 18 månader, tolererades klonidin väl vid doser på 0,1 mg/kg (råtta), 0,03 mg/kg (hund) och 1,5 mg/kg (apa). I en 13-veckors studie på råttor var NOAEL-(No observed Adverse Effect Level) dos subkutan 0,05 mg/kg.

Efter intravenös administrering var den tolererade dosen 0,01 mg/kg/dag (4 veckor) hos hundar och 0,01 mg/kg/dag (5 veckor) hos kaniner. Högre doser resulterade i hyperaktivitet, aggression, minskad foderkonsumtion och fördröjd viktutveckling (råtta), sederig (kanin) eller ökad hjärt- och levervikt, förknippad med förhöjda serumtransaminaser, alkaliskt fosfatase och alfaglobulinnivåer, och fokal levernekros (hund).

### *Teratologi:*

Klonidin befanns inte ha teratogen potential hos möss och råttor vid dos 2,0 mg/kg oralt eller hos kaniner med 0,09 mg/kg oralt, inte heller efter sc (0,015 mg/kg råtta) eller iv (0,15 mg/kg kanin). Dosberoende reabsorption observerades öka hos råttor vid orala doser > 0,015 mg/kg/dag. Fertilitet försämrades inte hos råttor upp till en dos på 0,15 mg/kg. Doser upp till 0,075 mg/kg påverkade inte avkommans peri- och postnatale utveckling.

Inga mutagena egenskaper observerades med klonidin i Ames -testet eller mikronukleustestet hos möss. Klonidin var inte tumörframkallande i en karcinogenicitetsstudie på råtta. Ingen lokalt sensibiliserande potential observerades i iv- och ia -studier på marsvin och kaniner.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Natriumklorid 8,5 mg,  
utspädd saltsyra ad pH 4,  
vatten för injektionsvätskor (Aqua ad iniectabilia) ad 1 ml.

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

5 x 1 ml brytpuller av klarglas.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion (och övrig hantering)**

För i.v. infusion späds 1 ml injektionsvätska till 10 ml 0,9 % NaCl-lösning.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Glenwood GmbH  
Pharmazeutische Erzeugnisse  
Arabellastr.17  
81925 München  
Tyskland

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

5248

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 14 februari 1968

Datum för den senaste förnyelsen: 06 juni 2006

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

16.12.2021