

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Catapresan 150 mikrog tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Klonidiinihydrokloridi 150 mikrog

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää laktoosia (36 mg laktoosimonohydraattia, ks. kohta 4.4).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Valkoinen, litteä, pyöreä, viistoreunainen tabletti, jonka halkaisija on 8 mm ja jonka toisella puolella on jakouurre sekä vahvuusmerkintä 15C.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Hypertensio, kaikki muodot. Hoito voidaan toteuttaa monoterapiana tai yhdistelmähoitona muiden antihypertensiivisten lääkeaineiden kanssa.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Annos määritetään yksilöllisesti potilaan hoitovasteen mukaan.

Lievässä ja kohtalaisessa hypertensiossa tavallinen aloitusannos on 75 - 200 µg kaksi kertaa vuorokaudessa. 2 - 4 hoitoviikon jälkeen annosta voidaan tarvittaessa nostaa 600 µg:aan vuorokaudessa.

Hyvin vaikeassa hypertensiossa vuorokausiannos voidaan nostaa 900 µg:aan (= 300 µg x 3/vrk).

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.
- Harvinaiset perinnölliset sairaudet, joiden takia potilas ei siedä valmisteen apuaineita (ks. kohta 4.4).

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 pitää 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 metyylyfenidaatin kanssa. Tämän vuoksi yhteiskäyttöä ei suositella.

Suosittelun enimmäisannos vuorokaudessa sisältää 205,5 mg laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, laktaasin puutos tai glukoosi-galaktoosin imeytymishäiriö ei pitäisi käyttää valmistetta.

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 alfa₁-salpaajien kanssa.

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

Sellaiset aineet, joilla on alfa₂-reseptoreja salpaava ominaisuus (esim. fentolamiini tai tolatsoliini), saattavat kumota klonidiinin alfa₂-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 erityy |
| 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 kudokset

| | |
|--------------------|-----------------------------|
| 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 ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

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 alfa₁-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 kaikenlaisissa verenpainetaudeissa, ei kuitenkaan feokromosytoomassa. Se vaikuttaa jo pieninä annoksina ja sen terapeuttinen leveys on suuri. Catapresania voidaan käyttää myös hypertensiopotilailla, 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 Farmakokineetiikka

Imeytyminen ja jakautuminen

Klonidiinin farmakokineetiikka 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 farmakokineetiikkaan. 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 LD₅₀-arvo oli 70 mg/kg (hiiri), 190 mg/kg (rotta) >15 mg/kg (koira) ja apinoilla 150 mg/kg. Subkutaaninen LD₅₀-arvo oli koirilla >3 mg/kg ja rotilla 153 mg/kg. Intravenoosinen LD₅₀-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

Laktoosimonohydraatti 36 mg,
kalsiumvetyfosfaatti,
maissitärkkelys,
vedetön kolloidinen piidioksidi,
povidoni,
muunneltu tärkkelys,
steariinihappo.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

100 tablettia läpipainopakkauksessa (PVC/PVDC/alumiini).

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisohjeita.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Glenwood GmbH
Pharmazeutische Erzeugnisse
Arabellastr.17
81925 München
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

5038

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22.11.1967

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 06.06.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

17.04.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Catapresan 150 mikrog, tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Klonidinhydroklorid, 150 mikrog

Hjälpämne(n) med känd effekt

Varje tablett innehåller laktos (36 mg laktosmonohydrat, se avsnitt 4.4).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

Vit, flat, rund tablett med fasade kanter, diameter 8 mm. Tabletten har en skåra på ena sidan, samt en markering för styrka 15C.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Hypertoni, alla former Behandlingen kan utföras som monoterapi eller i kombination med andra blodtryckssänkande läkemedel.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Doseringen bör avpassas individuellt beroende på patientens respons på behandlingen.

Vid mild till måttlig högt hypertoni är den vanliga startdosen 75 till 200 µg två gånger dagligen. Efter 2 till 4 veckors behandling kan dosen vid behov ökas till 600 µg dagligen.

Vid mycket svår hypertoni kan den dagliga dosen ökas till 900 µg (= 300 µg × 3/dygn).

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.

Pediatrisk 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.
- Sällsynta ärftliga sjukdomar som orsakar att patienten inte tål hjälpämnena (se avsnitt 4.4).

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 administreringssätt).

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

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.

Den högsta rekommenderade dagliga dosen innehåller 205,5 mg laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukosgalaktosmalabsorption.

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 alfa₁-blockerare.

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

Substanser med alfa₂ receptorblockerande egenskaper (t.ex. fentolamin eller tolazolin) kan vända effekterna av klonidin alfa₂ receptorer, beroende på dosen.

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

Det kan inte uteslutas att samtidig behandling med betareceptorblockerare kan orsaka eller potentiära 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 α -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. Kausalsamband och relevansen för antihypertensiv behandling har inte fastställts.

Effekterna av centraldämpande substanser och alkohol kan potentiäras 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 tablett, 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 på fertilitet hos människa har inte studerats. Ingen direkt eller indirekt reproduktionstoxicitet observerades i icke-kliniska studier (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts på förmåga att framföra fordon eller använda maskiner i samband med användning av Catapresan.

Patienten bör ändå informeras om att behandling med Catapresan kan orsaka yrsel, sedering och ackommodationsstörningar. Detta bör beaktas då skärpt uppmärksamhet krävs, till exempel vid bilkörning eller användning av maskiner.

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: | ackommodationsrubbnings |

Hjärtat

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

Blodkär

| | |
|-----------------|-------------------------|
| 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. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

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 alfa₁-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 njurbloddflödet och glomerulär filtrering. Klondin 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 LD₅₀ var 70 mg/g (mus), 190 mg/kg (råtta) > 15 mg/kg (hund) och 150 mg/kg hos apor. Subkutan LD₅₀ var > 3 mg/kg hos hundar och 153 mg/kg hos råttor. Intravenös LD₅₀ varierade från 6 mg/kg (hund) till < 21 mg/kg (råtta).

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

Kronisk toxicitet:

I oral 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 fosfat 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 lokal sensibiliserande potential observerades i iv- och ia -studier på marsvin och kaniner.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat 36 mg,
kalciumvätefosfat,
majsstärkelse,
kolloidal vattenfri kiseldioxid,
povidon,
modifierad stärkelse,
stearinsyra.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

100 tabletter i en blisterförpackning (PVC/PVDC/aluminium).

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

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

5038

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 22 november 1967

Datum för den senaste förnyelsen: 06 juni 2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

17.04.2023