

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Clonidine Macure 150 mikrogrammaa/ml injektioneste, liuos

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 1,0 ml:n ampulli sisältää 150 mikrogrammaa klonidiinihydrokloridia

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos

Clonidine Macure on kirkas, väritön injektioneste, jonka pH on 3,8–6 ja osmolaalisuus 260–320 mOsmol/kg.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1. Käyttöaiheet

Hypertensiiviset kriisit ja hypertensiotapaukset, kun hoidon antaminen suun kautta ei tilapäisesti ole mahdollista.

Osastohoidon aloitus vaikeahoitoisissa hypertensiotapauksissa.

#### 4.2. Annostus ja antotapa

##### Annostus

##### *Aikuiset*

Clonidine Macure -annos määritetään tapauskohtaisesti, ja hoito aloitetaan pienillä annoksilla. Tarvittava vuorokausiannos perustuu verenpainetta alentavaan vaikutukseen ja on yleensä 0,15–0,6 mg klonidiinihydrokloridia.

Parenteraalista annosta 0,9 mg klonidiinihydrokloridia vuorokaudessa ei saa ylittää.

Hypertension vaikeita muotoja hoidettaessa saatetaan tarvita poikkeustapauksissa 1,2–1,8 mg:n enimmäisannoksia klonidiinihydrokloridia, jotka voidaan antaa parenteraalisesti päivän mittaan.

Seuraavat annossuositukset koskevat aikuisia:

Hypertensiivisten kriisien hoitoon voidaan antaa laimentamatonta Clonidine Macure -valmistetta injektiona ihon alle tai lihakseen (aluksi mieluiten puolikas ampulli = 0,075 mg klonidiinihydrokloridia). Laskimoon saa antaa ainoastaan laimennettua liuosta, ja anto on tehtävä hyvin hitaasti (laimennus, ks. kohta 6.6).

Laskimoinfuusioon suositellaan annosta 0,2 µg/kg/min.

Ohimenevän pressori vaikutuksen välttämiseksi infuusionopeutta 0,5 µg/kg/min ei saa ylittää.

Klonidiinihydrokloridin enimmäisannos infuusiokertaa kohti on 0,15 mg. Tarvittaessa potilaalle voidaan antaa 1 ampulli enintään 4 kertaa vuorokaudessa (vastaa klonidiinihydrokloridiannosta 0,6 mg/vrk).

##### *Pediatriset potilaat*

Klonidiinihydrokloridin käytöstä alle 18 vuoden ikäisille lapsille ja nuorille ei ole riittävästi tieteellistä näyttöä. Siksi klonidiinihydrokloridin käyttöä ei suositella alle 18 vuoden ikäisille pediatriisille potilaille.

#### *Annostus munuaisten vajaatoiminnassa*

Munuaisten vajaatoiminnassa hypertension hallinta ja hoito klonidiinihydrokloridilla vaatii yleensä erityistä varovaisuutta ja tiheämpää verenpaineen seurantaa. Jos munuaisten toiminta on heikentynyt, annosta on säädettävä vajaatoiminnan vaikeusasteen mukaan. Potilaille, jotka eivät vielä tarvitse dialyysihoitoa, voidaan yleensä antaa 0,3 mg klonidiinihydrokloridia vuorokaudessa. Koska klonidiinihydrokloridia poistuu verenkierrosta vain erittäin pieniä määriä tavanomaisen hemodialyysin aikana, dialyysipotilaille ei tarvitse antaa korvaavaa klonidiinihydrokloridia.

#### *Annostus iäkkäille*

Yli 65-vuotiaiden potilaiden kohdalla korkean verenpaineen alentaminen on yleensä tehtävä varovaisesti ja hitaasti, eli hoito on aloitettava pienillä annoksilla.

#### Antotapa

Injektioneste voidaan antaa ihon alle (s.c.), lihakseen (i.m.) ja laimentamisen jälkeen laskimoon.

Ei-toivottujen ohimenevien pressorivaikutusten välttämiseksi Clonidine Macure on annettava laskimoon laimennettuna vähintään 10 ml:lla fysiologista keittosuolaliuosta, hitaasti (noin 10 minuutin kuluessa) ja ainoastaan makuuasennossa oleville potilaille.

Jos valtimoon annostellaan vahingossa valmisteita, joita ei nimenomaisesti suositella valtimonsisäiseen hoitoon, seurauksena voi olla vamma. Varoimenpiteenä on varmistettava, että Clonidine Macure annetaan laskimoon, lihakseen tai ihon alle.

#### Antotapa, annon kesto jaannon lopettaminen

Tätä lääkevalmistetta tulee antaa lääkärin määräämänä annoksena ja säännöllisessä verenpaineen seurannassa.

Hoitava lääkäri päättääannon kestosta.

Jos lääkkeen anto lopetetaan, annosta on pienennettävä hitaasti ja vähitellen (asteittaisesti).

Tämä on tärkeää, koska klonidiinihydrokloridin käytön äkillinen lopettaminen voi aiheuttaa lopetukseen liittyviä akuutteja oireita, etenkin jos hoito on kestänyt pitkään ja annokset ovat olleet suuria. Näitä oireita ovat olleet rajut ja mahdollisesti henkeä uhkaavat verenpaineen nousut ja takykardia (ks. kohta 4.8 ”Haittavaikutukset” ja kohta 4.4 ”Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitimet”).

Jos verenpainelääkitys on tarpeen keskeyttää samanaikaisen beetasalpaajahoidon aikana, beetasalpaajan käyttö on lopetettava hitaasti (asteittaisesti) ensin, minkä jälkeen klonidiinihydrokloridihoito lopetetaan myös asteittaisesti useiden päivien aikana, jotta vältetään henkeä uhkaavat haittavaikutukset (sympaattisen hermoston yliaktiivisuus).

### **4.3. Vasta-aiheet**

Clonidine Macure -valmistetta ei saa käyttää seuraavissa tilanteissa:

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille
- tietyt sydämen eksitaatio- ja johtumishäiriöt, esim. sairas sinus -oireyhtymä tai toisen tai kolmannen asteen eteis-kammiokatkos
- syke alle 50 lyöntiä minuutissa (bradykardia)
- imetys.

### **4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitimet**

Seuraavat tilanteet vaativat erityisen huolellista lääkärin valvontaa:

- sepelvaltimotauti, etenkin sydänkohtausta seuraavan ensimmäisen kuukauden aikana
- vaikea sydämen vajaatoiminta (NYHA IV)
- pitkälle edennyt krooninen tukkiva valtimotauti, Raynaud'n tauti ja verisuonten tukkotulehdus
- aivoverisuonen vajaatoiminta
- pitkälle edennyt munuaisten vajaatoiminta
- ummetus
- polyneuropatia.

Klonidiinihydrokloridihoidon aikana sydämen syke ei saisi päästä laskemaan alle 56 lyöntiin minuutissa.

Klonidiinia on käytettävä varoen potilaille, joilla on diagnosoitu masennus.

Clonidine Macure -valmisteella ei saavuteta hoitovaikutusta feokromosytoomasta johtuvan hypertension hoidossa.

Piilolaseja käyttäville potilaille on kerrottava, että vähentynyttä kyynelnesteen erittymistä on todettu harvinaisissa tapauksissa.

Hypertension hoito Clonidine Macure -injektionesteellä vaatii tarkkaa lääkärin valvontaa. Yksittäisissä tapauksissa liian nopeiden laskimoinjektioiden (bolus) yhteydessä on todettu systolisen verenpaineen nousuja, jotka ovat olleet suuruudeltaan enintään 20 mmHg ja kestäneet useita minuutteja (ks. kohta 4.2 ”Annostus ja antotapa”).

Klonidiinihydrokloridin käytön äkillisen lopettamisen jälkeen on raportoitu lopetukseen liittyviä akuutteja oireita, etenkin jos hoito on kestänyt pitkään ja annokset ovat olleet suuria. Näitä oireita ovat olleet rajut ja mahdollisesti henkeä uhkaavat verenpaineen nousut ja takykardia sekä sydämen rytmihäiriöt, levottomuus, hermostuneisuus, vapina, päänsärky ja/tai pahoinvointi (akuutti lopetusoireyhtymä). Clonidine Macure -hoidon lopettamisen jälkeen ilmenevä liiallinen verenpaineen nousu voidaan hoitaa antamalla fentolamiinia tai tolatsoliinia laskimoon (ks. kohta 4.5).

Clonidine Macure -injektioneste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per ampulli eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

#### Pediatriset potilaat

Satunnaistetuista ja kontrolloiduista tutkimuksista on saatu hyvin vähän klonidiinihydrokloridin käyttöä ja turvallisuutta tukevaa näyttöä pediatristen potilaiden hoidossa. Siksi klonidiinihydrokloridin käyttöä ei voida suositella tälle potilasryhmälle.

Kun klonidiinihydrokloridia on käytetty hyväksytystä käyttöaiheesta poikkeavasti metyyliifenidaatin kanssa etenkin ADHD-potilaiden hoitoon, on todettu vakavia haittavaikutuksia ja myös kuolemia. Siksi klonidiinihydrokloridia ei pitäisi käyttää tällaisena yhdistelmänä.

#### **4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Seuraavia yhteisvaikutuksia on todettu klonidiinihydrokloridin ja seuraavien vaikuttavien aineiden samanaikaisen käytön yhteydessä:

- Muut verenpainelääkkeet, esim. diureetit, vasodilataattorit, ACE:n estäjät, beetasalpaajat: verenpainetta alentava vaikutus voimistuu
- Lääkkeet, jotka nostavat verenpainetta tai aiheuttavat natriumin ja veden kertymistä elimistöön, kuten ei-steroidaaliset tulehduskipulääkkeet: klonidiinihydrokloridin verenpainetta alentava vaikutus heikkenee
- $\alpha_2$ -reseptorin salpaajat, kuten tolatsoliini tai fentolamiini: klonidiinihydrokloridin verenpainetta alentava vaikutus heikkenee tai häviää kokonaan
- Trisykliset masennuslääkkeet, neuroleptit: klonidiinihydrokloridin verenpainetta alentava vaikutus heikkenee tai häviää kokonaan, ortostaattisen säätelyn häiriöitä voi esiintyä tai ne

- voivat pahentua
- Unilääkkeet, sedatiivit, alkoholi: unilääkkeiden, sedatiivien tai alkoholin vaikutukset saattavat voimistua tai muuttua arvaamattomalla tavalla
  - Digitalisglykosidit, beetasalpaajat: negatiivisia kronotrooppisia (bradykardia) tai negatiivisia dromotrooppisia (eteis-kammiokatkokset) vaikutuksia. Beetasalpaajien samanaikaisesta käytöstä aiheutuvien äärisverenkierron häiriöiden ilmaantumista tai niiden voimistumista ei voida sulkea pois.
  - Haloperidoli: Alkoholin aiheuttamasta deliriumista kärsivistä potilaista tehtyjen havaintojen perusteella on arveltu, että laskimoon annettavat suuret klonidiinihydrokloridiannokset saattavat suurentaa laskimoon annettavista suurista haloperidoliannoksista johtuvien rytmihäiriöiden (QT-välin pidentyminen, kammiovärinä) riskiä. Syy-yhteyttä ja merkitystä verenpainelääkityksen kannalta ei ole varmistettu.

#### Pediatriiset potilaat

Etenkin kun klonidiinihydrokloridia on käytetty hyväksytystä käyttöaiheesta poikkeavasti metyylyfenidaatin kanssa ADHD:tä sairastavien lasten hoitoon, on todettu vakavia haittavaikutuksia ja myös kuolemia.

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

#### Raskaus

Klonidiinihydrokloridin käytöstä raskauden aikana on vain vähän tietoa. Clonidine Macure -valmistetta saa käyttää raskauden aikana vain, jos se on selkeästi aiheellista, ja äidin ja lapsen vointia on seurattava huolellisesti (ks. kohta 5.3 ”Prekliiniset tiedot turvallisuudesta”).

Klonidiinihydrokloridi läpäisee istukan. Se voi hidastaa sikiön sykettä. Yksittäisissä tapauksissa vastasyntyneellä on todettu ohimenevää verenpaineen nousua.

Raskauden aikana Clonidine Macure -valmistetta ei saa antaa injektiona laskimoon.

Syntymää edeltävän altistuksen pitkäaikaisvaikutuksista ei ole riittävästi kokemusta. Ei-kliinisissä tutkimuksissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3 ”Prekliiniset tiedot turvallisuudesta”).

#### Imetys

Clonidine Macure -valmistetta ei saa käyttää imetyksen aikana, koska klonidiinihydrokloridi erittyy äidinmaitoon, ja sen käytöstä imetyksen aikana ei ole riittävästi tietoa.

#### Hedelmällisyys

Klonidiinihydrokloridin vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tehty kliinisiä tutkimuksia. Ei-kliinisissä tutkimuksissa ei ole havaittu hedelmällisyyteen kohdistuvia suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3 ”Prekliiniset tiedot turvallisuudesta”).

### **4.7. Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Vaikutuksia ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn ei ole tutkittu. Potilaille on kuitenkin kerrottava, että Clonidine Macure-hoidon aikana voi esiintyä haittavaikutuksia, kuten heitehuimausta, sedaatiota ja silmän mukautumishäiriöitä. Siksi potilaita on kehoitettava noudattamaan varovaisuutta ajaessaan ajoneuvoja, käyttäessään koneita tai työskennellessään epävakaalla alustalla. Jos potilailla ilmenee tällaisia haittavaikutuksia, heidän on vältettävä mahdollisesti vaarallisia tehtäviä, kuten ajoneuvoilla ajamista, koneiden käyttöä tai epävakaalla alustalla työskentelyä.

### **4.8. Haittavaikutukset**

Useimmat haittavaikutukset ovat lieviä ja häviävät yleensä hoidon jatkuessa.

Haittavaikutusten arviointi perustuu seuraaviin esiintyvyyttä koskeviin tietoihin:

Hyvin yleinen	( $\geq 1/10$ )
Yleinen	( $\geq 1/100, < 1/10$ )
Melko harvinainen	( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ )
Harvinainen	( $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$ )
Hyvin harvinainen	(< 1/10 000)
Tuntematon	(koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

### Psykkiset häiriöt

#### *Yleinen*

- Masennus
- Unihäiriöt

#### *Melko harvinainen*

- Painajaiset
- Harhaiset havainnot
- Hallusinaatiot

#### *Esiintyvyys tuntematon*

- Sekavuustila

### Hermosto

#### *Hyvin yleinen*

- Heitehuimaus
- Sedaatio

#### *Yleinen*

- Päänsärky

#### *Melko harvinainen*

- Parestesia

### Silmät

#### *Harvinainen*

- Vähentynyt kyynelnesteen erityys

#### *Esiintyvyys tuntematon*

- Silmän mukautumishäiriö

### Sydän

#### *Melko harvinainen*

- Sinusbradykardia

#### *Harvinainen*

- Eteis-kammiokatkos

#### *Esiintyvyys tuntematon*

- Bradyarytmia
- Sydämen vajaatoiminnan paheneminen

### Verisuonisto

#### *Hyvin yleinen*

- Ortostaattinen hypotensio

#### *Melko harvinainen*

- Raynaud'n ilmiö

#### *Esiintyvyys tuntematon*

- Verenpaineen nousu hoidon alussa

### Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

#### *Harvinainen*

- Nenän limakalvojen kuivuminen

### Ruoansulatuselimistö

### *Hyvin yleinen*

- Kuiva suu

### *Yleinen*

- ummetus
- Pahoinvointi
- Oksentelu
- Sylkirauhasen kipu

### *Harvinainen*

- Paksusuolen näennäinen tukkeutuminen

### Iho ja ihonalainen kudος

#### *Melko harvinainen*

- Ihottuma
- Kutina
- Nokkosihottuma

#### *Harvinainen*

- Alopesia

### Munuaiset ja virtsatiet

#### *Esiintyvyys tuntematon*

- Virtsaamishäiriö
- Virtsanuotannon väheneminen (munuaisten perfuusion vähenemisestä johtuva)

### Sukupuolielimet ja rinnat

#### *Yleinen*

- Erektiohäiriö

#### *Harvinainen*

- Gynekomastia

#### *Esiintyvyys tuntematon*

- Heikentynyt libido

### Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

#### *Yleinen*

- Väsymys

#### *Melko harvinainen*

- Huonovointisuus

### Tutkimukset

#### *Harvinainen*

- Suurentunut verengluukoosiarvo

#### *Esiintyvyys tuntematon*

- Muutokset maksan toimintakokeissa
- Positiivinen tulos Coombsin kokeessa
- Painon lasku

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## 4.9. Yliannostus

### Oireet

Päänsärky, levottomuus, hermostuneisuus, vapina, pahoinvointi ja oksentelu, kalpeus, pupillien supistuminen, kuiva suu, ortostaattinen epämukavuus, heitehuimaus, korvaperäiset tasapainohäiriöt, hypotensio, bradykardia, sydämen rytmihäiriöt (eteis-kammiokatkokset), sedaatio ja uneliaisuus, heijasteiden väheneminen tai puuttuminen, hypotermia.

Harvoin ja suurten annosten jälkeen myös verenpaineen nousu. Vaikeissa tapauksissa hengityslama ja lyhyet hengityskatkokset, kooma.

### Hoito

- Makuuasento
- Elintoimintojen seuranta, tarvittaessa tekohengitys, ulkoinen tahdistin, sympatomimeettien ja/tai plasmanlaajentajien anto laskimoon
- Jos bradykardiaa esiintyy:  
atropiinin anto ihon alle tai laskimoon EKG-seurannassa
- Jos bradykardiaa ja hypotensiota esiintyy:  
esim. dopamiinin anto laskimoon EKG-seurannassa

### Vastalääke

$\alpha$ -salpaajien (tolatsoliini, fentolamiini) käyttö spesifisenä vastalääkkeenä on kiistanalaista, mutta siitä ei odoteta olevan haittaa.

Diureesin stimulointia ei suositella hypotension voimistumisriskin takia.

Hemodialyysyä voidaan käyttää, mutta sen teho on rajallinen, koska klonidiinihydrokloridi dialysoituu vain hyvin vähäisessä määrin.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1. Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: verenpainelääkkeet, keskushermostoon vaikuttavat, ATC-koodi: C02AC01

Klonidiinihydrokloridi on imidatsoliinijohdos ja sentraalisesti vaikuttava  $\alpha$ -sympatomimeetti, joka stimuloi keskushermostossa pääasiassa postsynaptisia  $\alpha_2$ -adrenergisiä reseptoreita. Tämä vähentää keskushermoston sympaattista aktiivisuutta. Plasman noradrenaliinipitoisuus pienenee samanaikaisesti.

Perifeeristen  $\alpha$ -reseptorien stimulaatio on vähäisempää, ja siksi ohimenevää pressorivaikutusta esiintyy toisinaan vain laskimoon annettujen bolusinjektioiden yhteydessä (vasokonstriktio).

Koska sentraalinen vaikutus on kuitenkin huomattavasti perifeeristä vaikutusta voimakkaampi, se peittää klonidiinihydrokloridin perifeeriset vasokonstriktiovaikutukset pitkäkestoisen hoidon aikana.

Klonidiinihydrokloridi voimistaa vagusheijasteita, jotka hidastavat sydämen sykettä. Inhibitoristen neuronien stimulaatio johtaa vasomotorisen keskuksen estoon ja siten perifeerisen sympaattisen tonuksen vähenemiseen. Tämä vaatii ehyitä efferenttejä sympaattisia reittejä.

Näiden mekanismien seurauksena verenpaine laskee ja ääreisverisuonten vastus pienenee. Sydämen syke hidastuu ja minuuttitilavuus pienenee.

Jos klonidiinihydrokloridi annetaan parenteraalisesti, verenpainetta alentava vaikutus alkaa noin 10–15 minuutin kuluttua.

Verisuonten virtausvastus vähenee munuaisissa, mutta glomerulusten suodatusnopeus pysyy muuttumattomana painearvojen laskusta huolimatta.

Aivojen perfuusio ei muutu käytännöllisesti katsoen lainkaan.

Klonidiinihydrokloridin krooninen tai subkrooninen anto heikentää verisuonten vastetta ulkoisten vasoaktiivisten aineiden annolle.

Pediatriassa potilailla klonidiinihydrokloridin tehoa kohonneen verenpaineen hoidossa on selvitetty viidessä kliinisessä tutkimuksessa. Tehoa koskevat tiedot vahvistavat klonidiinihydrokloridin systolista ja diastolista verenpainetta alentavan vaikutuksen. Vähäisten tietojen ja metodologisten puutteiden vuoksi lopullista johtopäätöstä klonidiinihydrokloridin käytöstä hypertensiosta kärsivien lasten hoidossa ei kuitenkaan voida tehdä.

Klonidiinihydrokloridin tehoa on selvitetty myös muutamissa kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistuneilla pediatriassa potilailla oli tarkkaavuus- ja yliaktiivisuushäiriö (ADHD), Touretten oireyhtymä ja änkytystä. Klonidiinihydrokloridin tehoa näissä tiloissa ei ole osoitettu.

Pediatriassa potilailla on tehty myös kaksi pientä migreenitutkimusta, mutta tehoa ei todistettu kummassakaan niistä.

Pediatriassa tutkimuksissa yleisimpiä haittatapahtumia olivat uneliaisuus, kuiva suu, päänsärky, heitehuimaus ja unettomuus. Näillä haittatapahtumilla saattaa olla vakavia vaikutuksia pediatrien potilaiden päivittäiseen toimintakykyyn.

Kaiken kaikkiaan klonidiinihydrokloridin turvallisuutta ja tehoa lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu (ks. kohta 4.2).

## **5.2. Farmakokinetiikka**

### Imeytyminen ja jakautuminen

Klonidiinihydrokloridin farmakokinetiikka on lineaarinen annosvälillä 75–300 µg.

Klonidiinihydrokloridi jakautuu nopeasti ja laajasti kudoksiin ja läpäisee sekä veri-aivoesteen että istukan. Plasman proteiineihin sitoutumisen aste on 30–40 %.

Klonidiinihydrokloridi erittyy ihmisillä äidinmaitoon. Vastasyntyneisiin kohdistuvista vaikutuksista ei kuitenkaan ole riittävästi tietoa.

Imeytymisen voidaan odottaa olevan epätäydellistä ihon alle tai lihakseen annetun injektion jälkeen.

### Metabolia ja eliminaatio

Klonidiinihydrokloridin terminaalisen puoliintumisajan on todettu olevan 5–25,5 tuntia. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla se voi pidentyä jopa 41 tuntiin.

Annoksesta noin 70 % erittyy virtsaan, josta suurin osa (40–60 % annoksesta) muuttumattomana lähtöaineena. Päämetaboliitti, p-hydroksiklonidiini, on farmakologisesti inaktiivinen. Noin 20 % kokonaisannoksesta erittyy ulosteeseen.

Ruoka tai potilaan etninen alkuperä eivät vaikuta klonidiinihydrokloridin farmakokinetiikkaan.

Potilailla, joiden munuaiset toimivat normaalisti, verenpainetta alentava vaikutus saavutetaan, kun plasman lääkeainepitoisuus on noin 0,2–2,0 ng/ml. Verenpainetta alentava vaikutus heikkenee tai vähenee, kun plasman lääkeainepitoisuus on yli 2,0 ng/ml.

## **5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

### Akuutti toksisuus

Klonidiinihydrokloridilla on tehty oraalisia ja parenteraalisia kerta-annostoksisuus tutkimuksia eri eläinlajeilla. Näissä tutkimuksissa arvioidut LD50-arvot olivat suun kautta tapahtuneen annostelun jälkeen 70 mg/kg (hiiri), 190 mg/kg (rotta) > 15 mg/kg (koira) ja 150 mg/kg (apina). Ihon alle annetun injektion jälkeen LD50-arvot olivat > 3 mg/kg (koira) ja 153 mg/kg (rotta). Laskimonsisäinen kuolemaan johtava annos vaihteli välillä 6 mg/kg (koira) ja < 21 mg/kg (rotta).



Eläinlajista ja antotavasta riippumattomia toksisuuden merkkejä klonidiinihydrokloridin annon jälkeen olivat eksoftalmus, ataksia ja vapina. Kuolettava annos aiheutti toonis-kloonisia kouristuskohtauksia. Lisäksi havaittiin vaihtelevasti kiihtyneisyyttä, aggressiivisuutta ja sedaatiota (hiiri, rotta, koira), kuolaamista ja takypneaa (koira) sekä hypotermiaa ja apatiaa (apina).

#### Krooninen toksisuus / subkrooninen toksisuus

Enintään 18 kuukautta kestäneissä, toistuvilla suun kautta annetuilla annoksilla tehdyissä toksisuustutkimuksissa klonidiinihydrokloridi oli hyvin siedetty annoksilla 0,1 mg/kg (rotta), 0,03 mg/kg (koira) ja 1,5 mg/kg (apina). 13 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa rottien annostasoa, jolla ei todettu haittavaikutuksia (NOAEL), oli 0,05 mg/kg, kun lääkeaine annettiin ihon alle. Laskimonsisäisen annon yhteydessä suurin siedetty annos oli kaniineilla 0,01 mg/kg/vrk (5 viikkoa) ja koirilla 0,01 mg/kg/vrk (4 viikkoa). Suuremmat annokset aiheuttivat hyperaktiivisuutta, aggressiivisuutta, vähentynyttä ruoan kulutusta ja painon nousua (rotta), sedaatiota (kaniini) tai sydämen tai maksan painon lisääntymistä, johon liittyi seerumin ALAT-arvon, alkalisen fosfataasiarvon ja alfa globuliiniarvon nousua ja fokaalista maksanekroosia (koira).

#### Mutageenisuus ja karsinogeenisuus

Mutageenisuutta ei todettu Amesin testissä eikä hiirillä tehdyssä mikrotumatestissä. Klonidiinihydrokloridilla ei todettu onkogeenisia ominaisuuksia rotilla tehdyssä karsinogeenisuustutkimuksessa.

#### Lisääntymistoksisuus

Merkkejä teratogeenisuudesta ei havaittu, kun hiirille ja rotille annettiin 2,0 mg/kg annos ja kaniineille 0,09 mg/kg annos suun kautta. Niitä ei havaittu myöskään ihon alle tapahtuneen annostelun (0,015 mg/kg, rotta) tai laskimonsisäisen annon (0,15 mg/kg, kaniini) yhteydessä. Takaisinimeytymisen todettiin lisääntyvän rotilla annoksella > 0,015 mg/kg/vrk suun kautta, mutta tämä riippui annostelun kestosta. Rottien hedelmällisyys ei heikentynyt, kun annos oli enintään 0,15 mg/kg. Enintään 0,075 mg/kg annokset eivät vaikuttaneet jälkeläisten peri- ja postnataaliseen kehitykseen.

#### Herkistyminen / paikallinen toleranssi

Paikallisärsytystä tai herkistymistä ei todettu marsuilla ja kaniineilla tehdyissä tutkimuksissa, joissa klonidiinihydrokloridia annosteltiin laskimoon ja valtimoon.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1. Apuaineet**

Injektionesteisiin käytettävä vesi  
Natriumkloridi  
Kloorivetyhappo (pH:n säätöön)

### **6.2. Yhteensopimattomuudet**

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

### **6.3. Kesto aika**

3 vuotta

#### Laimennetun liuoksen kesto aika

Valmisteen kemiallinen ja fysikaalinen käytönaikainen säilyvyys ja kantajaliuoksella laimentamisen jälkeinen säilyvyys on osoitettu 24 tunnin ajalta 25 °C:n lämpötilassa.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulee käyttää välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja käyttöä edeltävät säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä

normaalisti saa ylittää 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa, ellei laimentamista ole tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

#### **6.4. Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

#### **6.5. Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

Värittömät lasiampullit

Pakkauskoko

Pakkauksessa on 5 ampullia, joissa kussakin 1 ml injektionestettä

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

Clonidine Macure-valmistetta saa antaa laskimoon ainoastaan laimennettuna vähintään 10 ml:lla fysiologista keittosuolaliuosta.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Jos pakkaus on avattu, jäljelle jäänyt injektioneste tai laimennettu injektioneste on hävitettävä.

### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Macure Pharma ApS  
Hejrevej 39  
2400 Kööpenhamina NV  
Tanska

### **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

40204

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

20-01-2025

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Clonidine Macure 150 mikrogram/ml, injektionsvätska, lösning

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ampull med 1,0 ml injektionsvätska innehåller 150 mikrogram klonidinhydroklorid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning

Clonidine Macure är en klar, färglös injektionslösning med ett pH på 3,8–6 och en osmolalitet på 260–320 mOsmol/kg.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1. Terapeutiska indikationer

Hypertensiva kriser och fall av hypertoni när oral behandling tillfälligtvis inte är möjlig. Initiering av behandling i sjukhusmiljö vid fall av hypertoni som är svårbehandlade.

#### 4.2. Dosering och administreringsätt

##### Dosering

##### *Vuxna*

Clonidine Macure ska doseras baserat på det enskilda fallet och påbörjas i låga doser. Dygnsdosen som krävs ligger vanligtvis mellan 0,15 mg och 0,6 mg klonidinhydroklorid och bygger på den antihypertensiva effekten.

Parenterala doser på 0,9 mg klonidinhydroklorid per dygn bör inte överskridas.

Vid behandling av svåra former av hypertoni kan maxdoserna på 1,2–1,8 mg klonidinhydroklorid krävas i undantagsfall, vilket kan ges parenteralt utspritt över dygnet.

Följande riktlinjer för dosering gäller för vuxna:

För behandling av hypertensiva kriser kan subkutana eller intramuskulära injektioner med utspädd Clonidine Macure (helst initialt med ½ ampull = 0,075 mg klonidinhydroklorid) ges. Intravenös administration, vilket måste utföras mycket långsamt, får endast göras med den utspädda lösningen (för spädning, se avsnitt 6.6).

En hastighet på 0,2 mikrogram/kg/minut rekommenderas för intravenösa infusioner.

För att undvika en övergående blodtrycksökning får infusionshastigheten inte överstiga 0,5 mikrogram/kg/minut.

Mer än 0,15 mg klonidinhydroklorid får inte administreras per infusionstillfälle. Vid behov kan 1 ampull administreras upp till fyra gånger per dygn (motsvarande 0,6 mg klonidinhydroklorid per dygn).

### *Pediatrisk population*

Det saknas tillräckliga vetenskapliga bevis för användningen av klonidinhydroklorid till barn och ungdomar under 18 år. Därför rekommenderas inte klonidinhydroklorid till patienter under 18 års ålder.

### *Dosering vid nedsatt njurfunktion*

Hantering och behandling av hypertoni med klonidinhydroklorid vid njursvikt kräver generellt stor försiktighet och mer frekvent blodtrycksövervakning. Vid nedsatt njurfunktion måste dosen justeras efter svårighetsgraden. För patienter som inte ännu får dialys är en dos på 0,3 mg klonidinhydroklorid per dygn vanligtvis tillräcklig.

Då endast en minimal mängd klonidinhydroklorid avlägsnas vid rutinmässig hemodialys behövs inga extra påfyllnadsdoser av klonidinhydroklorid till dialyspatienter.

### *Dosering till äldre*

Hos patienter över 65 år ska hypertoni i allmänhet sänkas försiktigt och långsamt, dvs. behandlingen ska påbörjas med låga doser.

### Administreringsätt

Injektionslösningen kan ges subkutant (s.c.), intramuskulärt (i.m.) och, efter spädning, intravenöst.

För att undvika oönskade, övergående blodtrycksökningar ska intravenös administrering av Clonidine Macure ske utspädd i minst 10 ml fysiologisk saltlösning samt långsamt (under cirka 10 minuter), och endast till patienter i liggande ställning.

Oavsiktlig intraarteriell användning av preparat som inte uttryckligen rekommenderas för intraarteriell behandling kan orsaka kroppsskada. Vi vill som försiktighetsåtgärd påpeka att intravenös, intramuskulär eller subkutan administrering av Clonidine Macure måste säkerställas.

### Administreringsätt, behandlingens längd och utsättning

Läkemedlet ska administreras med ordinerad dos under regelbunden blodtrycksövervakning.

Behandlande läkare bestämmer hur länge läkemedlet ska administreras.

Om läkemedlet ska sättas ut måste dosen sänkas långsamt och gradvis (så kallad utfasning).

Detta förfarande är viktigt eftersom plötslig utsättning av klonidinhydroklorid, särskilt efter långvarig behandling och höga doser, kan leda till akuta utsättningsymtom, inklusive skarpa, potentiellt livshotande blodtrycksstegringar och takykardi (se avsnitt 4.8, Biverkningar och avsnitt 4.4, Varningar och försiktighet).

Om det blir nödvändigt att avbryta antihypertensiv behandling under kombinationsbehandling med en betablockerare, måste betablockeraren långsamt sättas ut (trappas ned) först, och klonidinhydroklorid – som också trappas ned över flera dagar – sedan sättas ut. Detta för att undvika livshotande biverkningar (sympatisk hyperaktivitet).

## **4.3. Kontraindikationer**

Clonidine Macure får inte ges till patienter med:

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne
- Vissa excitation- eller retledningsstörningar i hjärtat, t.ex. sjuk sinusknuta eller atrioventrikulärt block av andra eller tredje graden
- Hjärtfrekvens under 50 slag per minut (bradykardi)
- Amning

## **4.4. Varningar och försiktighet**

Särskilt noggrann medicinsk övervakning krävs i följande fall:

- Kranskärslssjukdom, särskilt under den första månaden efter en hjärtinfarkt
- Svår hjärtinsufficiens (NYHA-klass IV)
- Avancerad kronisk arteriell ocklusiv sjukdom, Raynauds syndrom och thromboangiitis obliterans
- Cerebrovaskulär insufficiens
- Allvarligt nedsatt njurfunktion
- Förstoppning
- Polyneuropati

En sänkning av hjärtfrekvensen till under 56 slag per minut bör undvikas under behandling med klonidinhydroklorid.

Klonidin ska användas med försiktighet till patienter som diagnostiserats med depression.

Ingen terapeutisk effekt av Clonidine Macure kan förväntas vid behandling av hypertoni orsakad av feokromocytom.

Patienter som bär kontaktlinser ska uppmärksammas på att minskat tårflöde har observerats i sällsynta fall.

Behandling av hypertoni med Clonidine Macure injektionslösning kräver noggrann medicinsk övervakning. I fall av inkorrekt, snabb intravenös injektion (bolus) har isolerade fall observerats av höjningar av det systoliska blodtrycket upp till maximalt 20 mmHg som varade i flera minuter (se avsnitt 4.2, Dosering och administreringsätt).

Efter plötslig utsättning av klonidinhydroklorid, särskilt efter långvarig behandling och höga doser, har akuta utsättningsymtom rapporterats i form av skarpa, potentiellt livshotande blodtrycksstegringar och takykardi, såväl som arytmier, rastlöshet, nervositet, tremor, huvudvärk och/eller illamående (akut utsättningsyndrom). En överdrivet kraftig blodtrycksstegring vid utsättandet av Clonidine Macure kan behandlas med intravenöst fentolamin eller tolazolin (se avsnitt 4.5).

Clonidine Macure injektionslösning innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per ampull, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

#### Pediatrik population

Data gällande användning och säkerhet av klonidinhydroklorid hos barn och ungdomar från randomiserade, kontrollerade kliniska studier är mycket begränsade. Klonidinhydroklorid kan därför inte rekommenderas till denna patientpopulation.

Allvarliga biverkningar inklusive död har observerats vid den icke godkända användningen av klonidinhydroklorid samtidigt med metylfenidat, i synnerhet hos patienter med ADHD. Användning av klonidinhydroklorid i denna kombination avråds därför.

#### **4.5. Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Följande interaktioner har observerats vid samtidig användning av klonidinhydroklorid och följande aktiva substanser:

- Andra antihypertensiva medel, t.ex. diuretika, kärlvidgande medel, ACE-hämmare, betablockerare: ömsesidig förstärkning av den antihypertensiva effekten
- Substanser som höjer blodtrycket eller har en natrium- och vattenretentionseffekt, t.ex. icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel: minskning av klonidinhydroklorids antihypertensiva effekt
- $\alpha_2$ -receptorblockerare, såsom tolazolin eller fentolamin: minskar eller omintetgör helt klonidinhydroklorids antihypertensiva effekt
- Tricykliska antidepressiva medel, neuroleptika: minskar eller omintetgör helt klonidinhydroklorids antihypertensiva effekt, provocerar eller förvärrar ortostatiska regleringsrubbnings

- Hypnotika, sedativa medel, alkohol: förstärkta eller oförutsägbara förändringar av effekterna av hypnotika eller sedativa medel eller alkohol
- Digitalisglykosider, betablockerare: negativa kronotropa (bradykardi), negativa dromotropa (AV-block) effekter.  
Det kan inte uteslutas att samtidig administrering av en betablockerare kan orsaka eller förvärra perifer kärlsjukdom.
- Haloperidol: Grundat på observationer hos patienter med alkoholinducerat delirium har det föreslagits att höga intravenösa doser av klonidinhydroklorid kan öka den arytmogena potentialen (QT-förlängning, kammarflimmer) hos höga intravenösa doser av haloperidol. Ett orsakssamband och relevansen för antihypertensiv behandling har inte fastställts.

#### Pediatrik population

Allvarliga biverkningar inklusive död har observerats, i synnerhet vid den icke godkända användningen av klonidinhydroklorid samtidigt med metylfenidat hos barn med ADHD.

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

#### Graviditet

Det finns endast en begränsad mängd data från användningen av klonidinhydroklorid hos gravida kvinnor. Clonidine Macure skall endast användas under graviditet vid stark indikation under noggrann övervakning av mor och barn (se avsnitt 5.3, Prekliniska säkerhetsuppgifter).

Klonidinhydroklorid passerar placentabarriären. Det kan sänka fostrets hjärtfrekvens. I isolerade fall har en övergående blodtrycksstegring hos det nyfödda barnet observerats post partum.

Intravenös injektion av Clonidine Macure får inte utföras under graviditet.

Det finns inte tillräckligt med erfarenhet av de långsiktiga effekterna av prenatal exponering. Icke-kliniska studier har inte visat på några direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3, Prekliniska säkerhetsuppgifter).

#### Amning

Clonidine Macure får inte användas under amning eftersom klonidinhydroklorid utsöndras i bröstmjolk, och det finns endast otillräcklig information om användning under amning.

#### Fertilitet

Icke-kliniska studier av effekten på mänsklig fertilitet har utförts med klonidinhydroklorid. Icke-kliniska studier har inte visat på några direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3, Prekliniska säkerhetsuppgifter).

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

Inga studier har utförts gällande förmågan att framföra fordon eller använda maskiner. Patienterna ska ändå informeras om att biverkningar som yrsel, sedering och ackommodationsstörningar kan förekomma under en behandling med Clonidine Macure. Försiktighet rekommenderas därför vid bilkörning, användning av maskiner eller arbete utan stabilt fotfäste. De patienter som upplever ovannämnda biverkningar ska undvika potentiellt riskfyllda uppgifter, såsom bilkörning, användning av maskiner eller arbete utan stabilt fotfäste.

### **4.8. Biverkningar**

De flesta biverkningarna är milda och tenderar avta vid fortsatt behandling. Bedömningen av biverkningar bygger på följande uppgifter om förekomst:

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)

### Psykiatriska tillstånd

#### *Vanliga*

- Depression
- Sömnstörningar

#### *Mindre vanliga*

- Mardrömmar
- Uppfattningsvanföreställning
- Hallucination

#### *Ingen känd frekvens*

- Förvirringstillstånd

### Centrala och perifera nervsystemet

#### *Mycket vanliga*

- Yrsel
- Sederig

#### *Vanliga*

- Huvudvärk

#### *Mindre vanliga*

- Parestesi

### Ögon

#### *Sällsynta*

- Minskad lakrimation

#### *Ingen känd frekvens*

- Ackommodationssjukdom

### Hjärtsjukdomar

#### *Mindre vanliga*

- Sinusbradykardi

#### *Sällsynta*

- AV-block

#### *Ingen känd frekvens*

- Bradyarytmi
- Förvärring av existerande hjärtsvikt

### Blodkärl

#### *Mycket vanliga*

- Ortostatisk hypotension

#### *Mindre vanliga*

- Raynauds fenomen

#### *Ingen känd frekvens*

- Förhöjt blodtryck i början av behandlingen

### Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

#### *Sällsynta*

- Torra näslemhinnor

### Magtarmkanalen

#### *Mycket vanliga*

- Muntorrhet

#### *Vanliga*

- Förstoppning
- Illamående

- Kräkning
- Spottkörtelsmärt

*Sällsynta*

- Kolonpseudoobstruktion

Hud och subkutan vävnad

*Mindre vanliga*

- Utslag
- Pruritus
- Urtikaria

*Sällsynta*

- Alopeci

Njurar och urinvägar

*Ingen känd frekvens*

- Miktionsrubbnig
- Minskad urinproduktion (på grund av minskad perfusion till njurarna)

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

*Vanliga*

- Erektill dysfunktion

*Sällsynta*

- Gynekomasti

*Ingen känd frekvens*

- Libido, minskad

Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsställe

*Vanliga*

- Trötthet

*Mindre vanliga*

- Sjukdomskänsla

Undersökningar och provtagningar

*Sällsynta*

- Förhöjt blodglukos

*Ingen känd frekvens*

- Förändrade leverfunktionstester
- Positivt Coombs test
- Viktnedgång

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

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9. Överdoserig

Symtom

Huvudvärk, rastlöshet, nervositet, tremor, illamående och kräkning, blekhet, mios, muntorrhet, ortostatiskt obehag, yrsel, labryntsjukdom, hypotoni, bradykardi, hjärtarytmier (AV-block), sederig till somnolens, minskade eller frånvarande reflexer, hypotermi.



Sällan och efter höga doser, även blodtrycksförhöjning. I svåra fall, andningsdepression med korta episoder av apné, koma.

### Behandling

- Rygggläge
- Övervakning av vitala funktioner, vid behov konstgjord andning, extern pacemaker, intravenös administrering av sympatomimetiska medel och/eller plasmaexpander
- I fall av bradykardi:  
subkutan eller intravenös administrering av atropin under EKG-övervakning
- I fall av bradykardi och hypotoni:  
t.ex. intravenös administrering av dopamin under EKG-övervakning

### Antidot

Användningen av  $\alpha$ -receptorblockerande medel (tolazolin, fentolamin) som specifikt antidot är omstridd, men förväntas inte vara skadlig.

Stimulering av diures rekommenderas inte på grund av risken för potentierad hypotoni.

Hemodialys är möjlig, men har begränsad effektivitet eftersom endast en minimal mängd klonidinhydroklorid kan dialyseras.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1. Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Antihypertensiva medel, imidazolinreceptoragonister, ACT-kod: C02AC01

Klonidinhydroklorid är ett imidazolinderivat som främst stimulerar postsynaptiska  $\alpha_2$ -adrenerga receptorer som ett centralverkande  $\alpha$ -sympatomimetiskt medel i centrala nervsystemet. Detta resulterar i minskad sympatisk aktivitet. Samtidigt sker en minskning av noradrenalin-koncentrationen i plasma.

Stimuleringen av perifera  $\alpha$ -receptorer är mindre uttalad, vilket är orsaken till att en övergående pressoreffekt ibland uppstår endast med intravenösa bolusinjektioner (vasokonstriktion).

Eftersom den centrala effekten är mycket mer uttalad än den perifera effekten döljer detta dock den perifera vasokonstriktionen som orsakas av klonidinhydroklorid under kronisk behandling.

Klonidinhydroklorid potentierar vagala reflexer som minskar hjärtfrekvensen. Stimulering av inhibitoriska neuroner orsakar hämning av det vasomotoriska centret och således en påföljande minskning av sympatisk tonus perifert. Intakta efferenta sympatiska nervbanor krävs för detta.

Följden av dessa mekanismer är en minskning av blodtryck och perifert vasculärt motstånd. Hjärtfrekvensen och hjärtminutvolymen minskar.

Den antihypertensiva effekten uppstår efter cirka 10-15 minuter om klonidinhydroklorid administreras parenteralt.

Det vasculära motståndet i njurarna minskar, medan den glomerulära filtreringshastigheten bibehålls oförändrad trots det minskade trycket.

Den cerebrala perfusionen bibehålls huvudsakligen oförändrad.

Kronisk eller subkronisk administrering av klonidinhydroklorid orsakar ett försvagat vasculärt svar på administreringen av externa vasoaktiva medel.

Effekten av klonidinhydroklorid vid behandling av hypertoni har undersökts i fem kliniska studier på pediatrika patienter. Effektdata bekräftar klonidinhydroklorids egenskaper gällande sänkning av systoliskt och diastoliskt blodtryck. Inga definitiva slutsatser gällande behandling av hypertensiva barn med klonidinhydroklorid kan dock dras på grund av begränsade data och metodologiska brister.

Effekten av klonidinhydroklorid har också undersökts i några kliniska studier med pediatrika patienter med hyperaktivitetssyndrom med uppmärksamhetsstörning (ADHD), Tourettes syndrom och stamning. Effekt av klonidinhydroklorid för dessa tillstånd har inte uppvisats.

Det har också utförts två små pediatrika studier av migränbehandling; ingen av dem uppvisade effekt.

I de pediatrika studierna var de vanligaste biverkningarna dåsigheit, muntorrhet, huvudvärk, yrsel och sömnlöshet. Dessa biverkningar kan ha allvarlig inverkan på hur pediatrika patienter fungerar i det dagliga livet.

Sammanfattningsvis har säkerhet och effekt för klonidinhydroklorid vid användning hos barn och ungdomar inte fastställts (se avsnitt 4.2).

## **5.2. Farmakokinetiska egenskaper**

### Absorption och distribution

Klonidinhydroklorids farmakokinetik är dosproportionell inom intervallet 75 till 300 mikrogram. Klonidinhydroklorid distribueras snabbt och extensivt till vävnader och passerar såväl blod-hjärnbarriären som placenta. Proteinbindningsgraden i plasma uppgår till 30–40 %. Klonidinhydroklorid utsöndras i bröstmjolk. Data gällande inverkan på nyfödda barn är dock bristfälliga. Ofullständig absorption kan förväntas vid subkutan och intramuskulär injektion.

### Metabolism och eliminering

Klonidinhydroklorids terminala halveringstid varierar från 5 till 25,5 timmar. Vid svår njurfunktionsstörning kan halveringstiden vara förlängd upp till 41 timmar. Ungefär 70 % av dosen utsöndras via urinen, främst i form av oförändrad modersubstans (40–60 % av dosen). Huvudmetaboliten, p-hydroxiklonidin, är farmakologiskt inaktiv. Ungefär 20 % av den totala dosen utsöndras via feces. Klonidinhydroklorids farmakokinetik är oberoende av matintag och etnisk tillhörighet. Antihypertensiv effekt uppnås vid plasmakoncentrationer från 0,2 till 2,0 ng/ml vid normal njurfunktion. Den hypotensiva effekten dämpas eller försvagas vid plasmakoncentrationer på mer än 2,0 ng/ml.

## **5.3. Prekliniska säkerhetsuppgifter**

### Akut toxicitet

Toxicitetsstudier har utförts med singeldoser av klonidinhydroklorid hos flera olika djurslag och med både oral och parenteral administrering. Konstaterade LD50-värden vid oral administrering var cirka 70 mg/kg (mus), 190 mg/kg (råtta), > 15 mg/kg (hund) och 150 mg/kg (apa). LD50-värden konstaterades vid subkutan administrering vara > 3 mg/kg hos hund och 153 mg/kg hos råtta. Vid intravenös dosering uppgick de letala doserna till mellan 6 mg/kg (hund) och < 21 mg/kg (råtta). Tecken på toxicitet efter exponering för klonidinhydroklorid, vilka var oberoende av djurslag och administreringsväg, omfattade exoftalmus, ataxi och tremor. Tonisk-kloniska krampanfall sågs vid letala doser. Upprördhet och aggressivitet omväxlade med sederig (mus, råtta, hund), och ökad salivutsöndring och takypné (hund) samt hypotermi och apati (apa) har också observerats.

### Kronisk toxicitet/subkronisk toxicitet

I toxicitetsstudier med upprepade orala doser under 18 månader konstaterades klonidinhydroklorid vara vältolererat i doser på 0,1 mg/kg (råtta); 0,03 mg/kg (hund) och 1,5 mg/kg (apa). I en studie på 13 veckor hos råtta, konstaterades NOAEL-nivån (nivå för ingen observerad negativ effekt) vid subkutan administrering vara 0,05 mg/kg. Vid intravenös administrering tolererades doser på

0,01 mg/kg/dag i 5 respektive 4 veckor hos kanin och hund. Högre doser orsakade hyperaktivitet, aggressivitet, minskat födointag och fördröjd viktökning (råtta), sedering (kanin) och kardio- samt hepatomegali med ökade plasmanivåer av alaninaminotransferas, alkalisk fosfatase och alfa-globuliner samt fokal levernekros (hund).

#### Mutagen och karcinogen potential

Ingen mutagen potential har setts i Ames test eller i mikronukleustest på mus. I karcinogenicitetstester uppvisades ingen onkogen potential hos klonidinhydroklorid i råttor.

#### Reproduktionstoxicitet

Ingen teratogen potential observerades efter oral administrering av 2,0 mg/kg till möss och råttor eller 0,09 mg/kg till kaniner; subkutan administrering av 0,015 mg/kg till råttor och intravenös administrering av 0,15 mg/kg till kaniner. En ökning i reabsorptionen vid orala doser på > 0,015 mg/kg/dag har observerats hos råttor, men detta beror på administreringstidens längd. Fertiliteten hos råttor påverkas inte vid doser på upp till 0,15 mg/kg. Doser på upp till 0,075 mg/kg inverkar inte på peri- och postnatal utveckling hos avkomma.

#### Sensitisering/lokal tolerans

Efter intravenös och intraarteriell administrering av klonidinhydroklorid till marsvin eller kanin sågs ingen tendens till lokal irritation eller sensitisering.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1. Förteckning över hjälpämnen**

Vatten för injektionsvätskor  
Natriumklorid  
Saltsyra (för pH-justering)

### **6.2. Inkompatibiliteter**

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

### **6.3. Hållbarhet**

3 år

#### Hållbarhet för utspädd lösning

Kemisk och fysikalisk stabilitet efter spädning har uppvisats för 24 timmar vid 25 °C. Ur mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas omedelbart. Om produkten inte används omedelbart är förvaringstiden och förhållandena före användning användarens ansvar och ska vanligtvis inte vara längre än 24 timmar vid 2 till 8 °C, såvida inte spädning har ägt rum under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

### **6.4. Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5. Förpackningstyp och innehåll**

Färglösa glasampuller

Förpackningsstorlek

Förpackning med 5 ampuller innehållande 1 ml injektionsvätska vardera

#### **6.6. Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Intravenös administrering av Clonidine Macure ska ske utspätt i minst 10 ml fysiologisk saltlösning.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Om förpackningen har öppnats ska kvarvarande injektionslösning eller utspädd injektionslösning kasseras.

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

Macure Pharma ApS  
Hejrevej 39  
2400 Köpenhamn  
Danmark

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

40204

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

Datum för det första godkännandet:

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

20-01-2025