

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Clotaxip 150 mikrogrammaa/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra liuosta (= 1 ampulli) sisältää 150 mikrogrammaa klonidiinihydrokloridia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Väritön, kirkas liuos ilman näkyviä hiukkasia, pH-arvo: 5,0–7,0.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Clotaxip on tarkoitettu hypertensiivisten kriisien hoitoon yli 18-vuotiailla aikuisilla.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Hypertensiivisten kriisien hoito vaatii jatkuvaa seurantaa. Clotaxip-annos on määritettävä yksilöllisesti potilaan verenpainevasteen mukaan. Clotaxip-lääkettä voi antaa hypertensiivisten kohtausten yhteydessä ja vain sairaalahoidossa oleville potilaille.

Satunnaisten ortostaattisten tapahtumien välttämiseksi Clotaxip-lääke on annosteltava parenteraalisesti ainoastaan makuuasennossa oleville potilaille.

Ihonalaiset tai lihaksensisäiset Clotaxip-injektiot annetaan 150 mikrogramman (= 1 ml) annoksin.

Laskimonsisäistä infuusiota varten 1 ml injektionestettä laimennetaan 10 ml:aan 0,9 % NaCl-liuosta. Laskimonsisäisen infuusion infuusionopeudeksi suositellaan 0,2 mikrog/kg/min. Ohimenevän verenpaineen nousun välttämiseksi infuusionopeus ei saa ylittää 0,5 mikrog/kg/min. Maksimiannos infuusiokertaa kohti on 150 mikrogrammaa.

Tarvittaessa Clotaxip-lääkettä voidaan antaa parenteraalisesti enintään neljä kertaa vuorokaudessa.

Laimennusohjeet ennen annostelua, ks. kohta 6.6.

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta on säädettävä (ks. kohdat 4.4 ja 5.2):

- yksilöllisen antihypertensiivisen vasteen mukaan, sillä vaste voi vaihdella suurestikin munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla
- munuaisten vajaatoiminnan asteen mukaan.

Huolellinen seuranta on tarpeen.

Koska klonidiinia poistuu verenkierrosta vain erittäin pieniä määriä tavanomaisen hemodialyysin aikana, korvaavaa klonidiinia ei tarvitse antaa dialyysin jälkeen.

Pediatriset potilaat

Clotaxip-lääkkeen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu, joten Clotaxip-valmisteen käyttöä ei suositella alle 18-vuotiaille lapsipotilaille.

4.3 Vasta-aiheet

Clotaxip-injektionestettä ei saa käyttää potilaille, joilla on

- tunnettu yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- "sick sinus" -oireyhtymästä tai 2. tai 3. asteen AV-katkoksesta johtuva bradyarytmia
- hypotensio.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa Clotaxip-valmistetta potilaille, joilla on vaikea sepelvaltimotauti, krooninen munuaisten vajaatoiminta, serebrovaskulaarinen sairaus, äskettäin sairastettu sydäninfarkti, lievä tai kohtalainen bradyarytmia ja ummetus.

Erittäin tarkkaan huolellisuuteen on syytä annettaessa tätä lääkettä potilaille, joilla on polyneuropatia, Raynaudin oireyhtymä tai jokin muu perifeeristen verisuonten okklusiivinen sairaus.

Terapeuttista vaikutusta feokromosytooman aiheuttamassa hypertensiossa ei ole odotettavissa.

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

Clotaxip-lääkkeen vaikuttava aine, klonidiini, ja sen metaboliitit erittyvät runsaasti virtsaan. Munuaisten vajaatoiminnasta kärsivien potilaiden annosta on siksi säädettävä (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Ensimmäisen hoitoviikon aikana Clotaxip-lääkkeen verenpainetta laskevaan vaikutukseen voi liittyä sedatiivinen vaikutus (ks. kohta 4.8). Sedatiivinen vaikutus vähenee yleensä hoidon jatkuessa. Annostusta on tarvittaessa pienennettävä lääkärin valvonnassa.

Varovaisuuteen on myös syytä hoidettaessa masentuneita potilaita tai potilaita, joilla aiemmin on ilmennyt masennushäiriöitä, sillä klonidiinihoidon aikana on harvoissa tapauksissa ilmoitettu tällaisten häiriöiden alkamista tai pahenemista (ks. kohta 4.8).

Potilaille on kerrottava, että klonidiini saattaa tehostaa muiden keskushermoston toimintaa lamaavien aineiden, kuten opioidiagonistien, analgeettien, barbituraattien, unilääkkeiden, anesteettien ja alkoholin vaikutusta (ks. kohta 4.5).

Hoidon keskeyttäminen

Jos Clotaxip-hoidon keskeyttäminen on tarpeen, se on tehtävä lääkärin valvonnassa. Tällöin annosta on vähitellen pienennettävä muutaman päivän kuluessa, jotta vältetään nopealta verenpaineen nousulta ja sen aiheuttamilta tyypillisiltä oireilta (levottomuus, palpitaatiot, hermostuneisuus, vapina, päänsärky, pahoinvointi jne.). Kun hoito keskeytetään, lääkärin tulee pienentää annosta asteittain 2–4 päivän kuluessa. Clotaxip-hoidon keskeytyksen jälkeen ilmenevää liiallista verenpaineen nousua voi 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.

Clotaxip-hoito saattaa vähentää kyynelnesteen erittymistä, mistä on kerrottava piilolinssien käyttäjille.

Klonidiinin käytöstä ja turvallisuudesta lapsille ja nuorille on vain vähän näyttöä satunnaistetuista ja kontrolloiduista tutkimuksista. Tämän vuoksi klonidiinia ei voida suositella näille ikäryhmille (ks.

kohta 4.2).

Catapresan-injektionestettä sisältää natriumia

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 38,9 mg natriumia per 10 ml, mikä vastaa 2 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kardiovaskulaariset lääkkeet

Muut antihypertensiiviset lääkkeet voivat tehostaa klonidiinin verenpainetta laskevaa vaikutusta. Tästä voi olla terapeutista hyötyä, jos potilas käyttää muita verenpainetta laskevia lääkkeitä, kuten diureetteja, vasodilataattoreita, beetasalpaajia, kalsiumantagonisteja tai ACE:n estäjiä. Yhteisvaikutus alfa 1-salpaajien kanssa ei sen sijaan ole ennustettavissa.

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

Sellaiset aineet, joilla on alfa₂-reseptoreita salpaava ominaisuus (esim. fentolamiini tai tolatsoliini), saattavat kumota klonidiinin alfa₂-reseptorien kautta välittyviä vaikutuksia annoksesta riippuvaisella tavalla (ks. kohta 4.4).

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

Beetasalpaajien samanaikaisesta käytöstä aiheutuvien, perifeerisen verenkierron häiriöiden ilmaantumista tai niiden voimistumista ei voida sulkea pois.

Masennus- ja psykoosilääkkeet

Klonidiinin verenpainetta alentava vaikutus voi heikentyä tai hävitä kokonaan ja ortostaattisen säätelyn häiriöitä voi ilmentyä (tai olemassa olevat häiriöt voivat pahentua), jos trisyklisiä masennuslääkkeitä tai alfareseptoreita salpaavia neurolepteja käytetään samaan aikaan.

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.

Keskushermostoa lamaavat aineet ja alkoholi

Klonidiini saattaa lisätä keskushermoston toimintaa lamaavien aineiden sekä alkoholin vaikutuksia (ks. kohta 4.4).

Psykostimulantit

Vakavia haittavaikutuksia, mukaan lukien äkillisiä kuolemantapauksia, on raportoitu klonidiinin ja metyyylifenidaatin samanaikaisen käytön yhteydessä. Syy-yhteyttä tapahtumien ja kyseisen lääkeaineyhdistelmän välillä ei kuitenkaan ole vahvistettu. Klonidiinin ja metyyylifenidaatin yhdistelmäkäytön turvallisuutta ei ole systemaattisesti arvioitu.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

On vain vähän tietoja klonidiinin käytöstä raskaana oleville naisille. Kuten kaikkien lääkkeiden käytössä, Clotaxip-valmistetta ei pidä antaa raskaana oleville naisille, ellei käytön katsota olevan välttämätöntä. Silloinkin hoito on toteutettava suorassa lääkärin valvonnassa. Äidin ja sikiön huolellinen seuranta on suositeltavaa.

Klonidiini läpäisee istukan ja saattaa alentaa sikiön sydämen lyöntitiheyttä. Spesifistä dataa klonidiinille prenataalivaiheessa tapahtuneen altistumisen pitkäaikaisvaikutuksista ei ole saatavilla. Raskauden aikana suositellaan käytettävän suun kautta otettavia lääkemuotoja klonidiinista. Laskimonsisäistä antoa on vältettävä.

Prekliinisissä eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kappale 5.3). Mahdollista synnytyksen jälkeistä lyhytaikaista verenpaineen nousua vastasyntyneillä ei voida sulkea pois.

Imetys

Klonidiini erittyy ihmisen rintamaitoon. Ei ole kuitenkaan riittävästi tietoja klonidiinin vaikutuksesta vastasyntyneeseen. Clotaxip-valmisteen käyttöä ei näin ollen suositella imetysaikana.

Hedelmällisyys

Kliinisiä tutkimuksia klonidiinin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tehty. Klonidiinilla suoritetuissa prekliinisissä kokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria vaikutuksia hedelmällisyysindeksiin (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksista ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Potilaille pitää kuitenkin kertoa, että he saattavat kokea hoidon aikana haittavaikutuksina esim. heitehuimausta, sedaatiota ja akkommodaatiohäiriötä (ks. kohta 4.8). Tämän vuoksi suositellaan varovaisuutta tarkkuutta vaativissa tehtävissä, kuten auton ajossa tai koneiden käytössä.

Jos potilaalla ilmenee em. haittavaikutuksia, hänen on vältettävä mahdollisesti vaarallisten tehtävien (kuten autolla ajo tai koneiden käyttö) suorittamista vähintään 4–6 tunnin ajan Clotaxip-lääkkeen annosta, kunnes verenpainetta laskeva vaikutus on hävinnyt.

4.8 Haittavaikutukset

Useimmat klonidiinin aiheuttamista haittavaikutuksista ovat lieviä, ja ne vähenevät yleensä hoidon jatkuessa. Kaikista yleisimmät haittavaikutukset ovat heitehuimaus, sedaatio, ortostaattinen hypotonia ja suun kuivuus.

Haittavaikutukset esitetään alla olevassa taulukossa ryhmiteltyinä elinjärjestelmien, elinten ja yleisyyden mukaan. Yleisyyden luokat määritellään seuraavasti: 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).

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Klonidiinilla todetut haittavaikutukset
<i>Umpieritys</i>	Harvinaiset	Gynekomastia
<i>Psyykkiset häiriöt</i>	Yleiset Melko harvinaiset Yleisyys tuntematon	Masennus, unihäiriöt Harhaluulot, hallusinaatiot, painajaisunet Sekavuustilat, heikentynyt libido
<i>Hermosto</i>	Hyvin yleiset Yleiset Melko harvinaiset	Heitehuimaus, sedaatio Päänsärky Parestesiat
<i>Silmät</i>	Harvinaiset Yleisyys tuntematon	Vähentynyt kyynelnesteen erityys Akkommodaatiohäiriöt

<i>Sydän</i>	Melko harvinaiset Harvinaiset Yleisyys tuntematon	Sinusbradykardia AV-katkos Bradyarytmia
<i>Verisuonisto</i>	Hyvin yleiset Melko harvinaiset	Ortostaattinen hypotonia Raynaudin oireyhtymä
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	Harvinaiset	Kuiva nenä
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	Hyvin yleiset Yleiset Harvinaiset	Kuiva suu Ummetus, pahoinvointi, sylkirauhaskipu, oksentelu Paksusuolen valetukkeuma
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>	Melko harvinaiset Harvinaiset	Kutina, ihottuma, urtikaria Alopesia
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>	Yleiset	Erektiohäiriöt
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	Yleiset Melko harvinaiset	Uupumus Huonovointisuus
<i>Tutkimukset</i>	Harvinaiset	Kohonnut verensokeri

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, jonka oireita ovat mm. 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:

Klonidiiniyliannoksen hoitoon ei ole olemassa spesifistä vasta-ainetta.

Tukihoitoon voi kuulua atropiinisulfaatin anto oireisen bradykardian hoitoon sekä laskimonsisäinen nesteytys ja/tai inotropisten sympatomimeettien anto hypotension korjaamiseksi. Vaikea ja pitkäkestoinen hypertensio saattaa vaatia alfa-reseptoreita salpaavan lääkityksen.

Naloksonista voi olla apua klonidiinin aiheuttaman hengityslaman korjaamisessa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Verenpainelääkkeet, imidatsoliinireseptoriagonistit
ATC-koodi: C02AC01

Vaikutusmekanismi

Klonidiinin vaikutus välittyy pääosin keskushermoston kautta. Lääkkeen vaikutuksesta sympaattinen ulosvirtaus, perifeerinen vastus ja renaalinen vastus vähenevät, sydämen lyöntitiheys ja verenpaine laskevat.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Munuaisten verenvirtaus ja glomerulaarinen suodatusnopeus säilyvät pääosin ennallaan. Klonidiini ei vaikuta normaaleihin posturaalisiin refleksiin, minkä vuoksi ortostaattiset oireet ovat lievät ja harvinaiset. Pitkäaikaishoidossa sydämen minuuttitilavuus palautuu yleensä normaalitasolle perifeerisen vastuksen säilyessä alentuneena.

Kliininen teho ja turvallisuus

Sykkeen hidastumista on havaittu useimmilla klonidiinilla hoidetuilla potilailla, mutta lääke ei vaikuta normaaliin, rasituksen aikaansaamaan hemodynaamiseen vasteeseen.

Pediatriiset potilaat

Pediatriisilla potilailla klonidiinin tehoa kohonneen verenpaineen hoidossa on selvitetty viidessä kliinisessä tutkimuksessa. Tutkimuksista saadut, lääkkeen vaikutusta koskevat tiedot vahvistavat klonidiinin systolista ja diastolista verenpainetta laskevan vaikutuksen. Rajallisen datan ja metodologisten puutteiden vuoksi lopullista johtopäätöstä klonidiinin käytöstä hypertensiosta kärsivien lasten hoidossa ei voida tehdä.

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

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen ja jakautuminen

Klonidiinin farmakokineetiikka on verrannollinen annokseen annosvälillä 75–300 mikrog. Klonidiini imeytyy nopeasti ja jakautuu laajasti kudoksiin ja läpäisee veri-aivo-esteen sekä istukan. Klonidiinin keskimääräinen jakautumistilavuus on noin 3,2–3,5 l/kg. Plasman proteiineihin sitoutumisen aste on 30–40 %. Klonidiini erittyy ihmisen rintamaitoon. Klonidiinin vaikutuksista vastasyntyneeseen ei ole kuitenkaan riittävästi tietoja.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Klonidiinin terminaalisen eliminaation puoliintumisajan plasmassa on havaittu vaihtelevan 5 tunnista 25,5 tuntiin. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla se voi pidentyä jopa 41 tuntiin. Annoksesta noin 70 % erittyy virtsaan, josta suurin osa (40–60 % annoksesta) muuttumattomana klonidiinina. Päämetaboliitti, p-hydroksiklonidiini, on farmakologisesti inaktiivinen. Arviolta 20 % kokonaisannoksesta erittyy ulosteeseen.

Potilaan sukupuoli tai rotu eivät vaikuta puoliintumisaikaan.

Normaalin munuaistoiminnan omaavilla potilailla antihypertensiivinen vaikutus saavutetaan plasmapitoisuudella 0,2–2,0 ng/ml. Verenpainetta alentava vaikutus heikkenee tai laskee, kun pitoisuus plasmassa ylittää tason 2,0 ng/ml.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Oraalisia ja parenteraalisia kerta-annostoksisuustutkimuksia on tehty eri eläinlajeilla. Näissä tutkimuksissa arvioidut, oraaliset LD₅₀-arvot olivat 70 mg/kg (hiiri), 70 mg/kg (rotta) > 15 mg/kg (koira) ja 150 mg/kg (apina). Subkutaaniset 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). Toksiset, eläinlajista ja antoreitistä riippumattomat oireet klonidiinialtistuksen jälkeen olivat eksoftalmia, ataksia ja vapina. Kuolettavilla annoksilla esiintyi toonis-kloonisia kouristuskohtauksia. Lisäksi havaittiin eläinlajista riippuen vaihtelevasti kiihtyneisyyttä, aggressiivisuutta ja sedaatiota (hiiri, rotta, koira), salivaatiota ja takypneaa (koira) sekä hypotermiaa ja apatiaa (apina).

18 kuukautta kestäneissä oraalisisä toksisuustutkimuksissa klonidiini 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

NOAEL-annos (No observed Adverse Effect Level) subkutaanisella annolla oli 0,05 mg/kg. Laskimonsisäisen annon yhteydessä suurin 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 ALAT-, alkalinen fosfataasi- ja alfaglobuliini-arvot sekä fokaalinen maksanekroosi (koira).

Klonidiinilla ei havaittu teratogeenista potentiaalia hiirillä ja rotilla annoksella 2,0 mg/kg per os tai kaneilla annoksella 0,09 mg/kg per os, eikä rotilla annoksella 0,015 mg/kg sc tai kaneilla annoksella 0,15 mg/kg iv. Annostelun kestosta riippuen, takaisinimeytymisen huomattiin lisääntyvän rotilla oraalisella annoksella > 0,015 mg/kg/vrk. Rottien hedelmällisyys ei heikentynyt oraalilla annoksilla 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. Klonidiini ei ollut karsinogeeninen yhdessä rotilla suoritetussa karsinogeenisuustutkimuksessa. Paikallisärsytystä tai paikallisesti herkistävää potentiaalia ei havaittu marsuilla ja kaneilla tehdyissä iv- ja ia-tutkimuksissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi,
väkevä kloorivetyhappo (pH-arvon säätöön),
injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kesto aika

5 vuotta.

Ampullin avaamisen jälkeen injektioneste on käytettävä välittömästi ja mahdollisesti yli jäänyt liuos on hävitettävä.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

1 ml:n värittömät lasiampullit 5 ja 10 ampullin pakkauksina.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Injektioneste on tarkastettava visuaalisesti ennen antoa. Lääkettä ei pidä käyttää, jos liuoksen ulkonäössä on näkyviä muutoksia (esim. hiukkasia tai värjäytymiä).

Yhden ampullin sisältö voidaan laimentaa vähintään 10 ml:aan 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-liuosta. Valmis liuos on annosteltava potilaalle heti laimentamisen jälkeen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

2care4 Generics ApS
Stenhuggervej 12-14
6710 Esbjerg V
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO

38259

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

26-01-2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Clotaxip 150 mikrogram/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml injektionsvätska (= 1 ampull) innehåller 150 mikrogram klonidinhydroklorid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning

Färglös, klar lösning, fri från synliga partiklar. pH-värde: 5,0–7,0.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Clotaxip är avsett för behandling av hypertensiva kriser hos vuxna från och med 18 år.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

För behandling av hypertensiva kriser under fortgående medicinsk övervakning. Dosen av Clotaxip ska bestämmas på basen av den enskilda patientens blodtryckssvar. Clotaxip ampuller kan administreras under hypertensiva episoder och endast i sjukhusmiljö.

Parenteral administrering av Clotaxip ska endast ske till patienter i liggande ställning för att undvika tillfälliga ortostatiska händelser.

Subkutana eller intramuskulära injektioner med Clotaxip ska ges i doser om 150 mikrogram (= 1 ml) per injektion.

Vid intravenösa infusioner ska 1 ml injektionsvätska, lösning, spädas med 10 ml natriumkloridlösning 0,9 %. 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 150 mikrogram får inte administreras per infusionstillfälle.

Vid behov kan Clotaxip administreras parenteralt upp till fyra gånger per dygn.

Närmare instruktioner för spädning inför administrering, se avsnitt 6.6.

Nedsatt njurfunktion

Dosen ska justeras enligt (se avsnitt 4.4 och 5.2):

- individuellt blodtryckssvar, vilket kan variera mycket hos patienter med nedsatt njurfunktion
- graden av njurinsufficiens.

Noggrann övervakning krävs.

Då endast en minimal mängd klonidin avlägsnas vid rutinmässig hemodialys, behövs inga extra påfyllningsdoser av klonidin efter avslutad dialys.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för barn och ungdomar under 18 år har inte ännu fastställts. Därför rekommenderas inte Clotaxip till patienter under 18 års ålder.

4.3 Kontraindikationer

Clotaxip får inte ges till patienter med:

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- svår bradyarytmi orsakad av sjuk sinusknuta eller atrioventrikulärt block av andra eller tredje graden
- hypotension.

4.4 Varningar och försiktighet

Clotaxip ska användas med försiktighet till patienter med svår kranskärslsjukdom, kronisk njursvikt, cerebrovaskulär sjukdom, nyligen inträffad hjärtinfarkt, mild eller måttlig bradyarytmi och förstoppning.

Ytterst stor försiktighet ska iakttas vid administrering till patienter med polyneuropati, Raynauds fenomen eller någon annan perifer, ocklusiv sjukdom.

Terapeutisk effekt vid behandling av hypertension orsakad av feokromocytom är inte att förväntas.

I likhet med övriga antihypertensiva behandlingar, ska en behandling med Clotaxip monitoreras särskilt noggrant hos patienter med hjärtinsufficiens eller svår koronarsjukdom.

Den aktiva substansen i Clotaxip, klonidin, och dess metaboliter utsöndras i hög grad i urinen. Dosen ska justeras hos patienter med njurinsufficiens (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Under den första behandlingsveckan kan den hypotensiva effekten av Clotaxip vara förenad med en sedativ inverkan (se avsnitt 4.8). Denna effekt avklingar under behandlingen. Vid behov ska dosen minskas under medicinsk övervakning.

Försiktighet ska också följas hos patienter med depression, eller som tidigare upplevt depressiva störningar, eftersom uppkomst eller försämring av sådana störningar i sällsynta fall rapporterats vid behandling med klonidin (se avsnitt 4.8).

Patienterna ska informeras om att klonidin kan potentiella effekten av centraldämpande medel, såsom opioidagonister, analgetika, barbiturater, sedativa läkemedel, anestetika eller alkohol (se avsnitt 4.5).

Utsättning av behandlingen

Behandlingen ska vid behov endast avslutas under medicinsk övervakning och med en stegvis minskning av dosen över en period på några få dagar. Detta för att undvika en snabb blodtrycksstegring med typiska symtom som rastlöshet, palpitationer, nervositet, tremor, huvudvärk, illamående m.m. Vid utsättande av behandlingen ska läkaren minska dosen gradvis över 2–4 dagar. En överdrivet kraftig blodtrycksstegring vid utsättandet av Clotaxip kan reverseras med intravenöst fentolamin eller tolazolin (se avsnitt 4.5). Om en långvarig behandling med betablockerande läkemedel måste avbrytas, ska betablockeraren först gradvis sättas ut, och därefter behandlingen med klonidin.

Patienter som bär kontaktlinser ska uppmärksammas på att Clotaxip kan minska tårflödet.

Data gällande användning och säkerhet av klonidin hos barn och ungdomar från randomiserade, kontrollerade kliniska studier är mycket begränsade. Klonidin kan därför inte rekommenderas till denna patientpopulation (se avsnitt 4.2).

Catapresan injektionslösning innehåller natrium

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

Om läkemedlet späds ut i 10 ml 0,9 % NaCl-infusionsvätska, innehåller den utspädda lösningen 38,9 mg natrium per 10 ml, vilket motsvarar 2 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Kardiovaskulära läkemedel

Den blodtryckssänkande effekten av klonidin kan förstärkas ytterligare vid samtidig administrering av andra hypotensiva medel. Detta kan användas i terapeutiskt syfte när det gäller antihypertensiva medel såsom diuretika, vasodilatorer, betablockerare, kalciumantagonister och ACE-hämmare; men effekten av ett samtidigt intag av α_1 -receptorantagonister kan inte förutspås.

Substanser som höjer blodtrycket eller inducerar Na^+ - eller vätskeretention, t.ex. NSAIDs, kan minska den terapeutiska effekten av klonidin.

Substanser med α_2 -blockerade egenskaper, såsom fentolamin och tolazolin, kan på ett dosberoende sätt motverka de α_2 -medierade effekterna av klonidin (se avsnitt 4.4).

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

Det kan inte uteslutas att samtidig behandling med betablockerare skulle kunna orsaka eller potentiära perifer vaskulär sjukdom.

Antidepressiva och antipsykotiska medel

Den antihypertensiva effekten av klonidin kan minska eller helt försvinna och störningar i den ortostatiska regleringen kan uppstå eller försämrans 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 intravenöst administrerat klonidin skulle kunna öka den arytmogena potentialen (QT-förlängning, ventrikelflimmer) av höga intravenösa doser av haloperidol. Kausalsamband och relevans för antihypertensiv behandling har inte fastställts.

Centraldämpande medel och alkohol

Effekterna av centraldämpande substanser och alkohol kan potentiäras av klonidin (se avsnitt 4.4).

Psykostimulantia

Allvarliga biverkningar inklusive plötslig död har rapporterats vid samtidig användning av klonidin och metylfenidat, även om inget orsakssamband för kombinationen har fastställts. Säkerheten vid användning av klonidin och metylfenidat i kombination har inte utvärderats systematiskt.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns endast en begränsad mängd data från användningen av klonidin hos gravida kvinnor. I likhet med andra läkemedel ska Clotaxip ges till gravida kvinnor endast om behandlingen bedöms vara absolut nödvändig, och under direkt monitorering av läkare. Noggrann övervakning av både mor och barn rekommenderas.

Klonidin passerar placentarriären och kan sänka fostrets hjärtfrekvens. Specifika data gällande de långsiktiga effekterna av prenatal exponering saknas. Under graviditet är orala läkemedelsformer av klonidin att föredra. Intravenös administrering ska undvikas.

Prekliniska studier på djur har inte visat på några direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). En övergående blodtrycksstegring hos det nyfödda barnet kan inte uteslutas.

Amning

Klonidin utsöndras i bröstmjolk. Det finns dock inte tillräcklig information om hur nyfödda barn påverkas. Användning av Clotaxip rekommenderas därför inte under amning.

Fertilitet

Inga kliniska studier gällande effekter på fertilitet hos människa har utförts med klonidin. Prekliniska studier tyder varken på direkta eller indirekta negativa effekter på fertilitetsindex (se avsnitt 5.3).

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 Clotaxip (se avsnitt 4.8). Försiktighet rekommenderas därför vid bilkörning eller användning av maskiner.

De patienter som upplever ovannämnda biverkningar ska undvika potentiellt riskfyllda uppgifter (såsom bilkörning eller användning av maskiner) i minst 4–6 timmar efter administrering av Clotaxip; tills den antihypertensiva effekten gått över.

4.8 Biverkningar

De flesta biverkningarna är milda och tenderar avta vid fortsatt behandling. De vanligaste biverkningarna är yrsel, sedering, ortostatisk hypotension och muntorrhet.

Biverkningarna i tabellen nedan är klassificerade enligt organsystem och frekvens enligt följande konvention:

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).

Organsystem	Frekvens	Biverkning konstaterad med klonidin
<i>Endokrina systemet</i>	Sällsynta	Gynekomasti
<i>Psykiska störningar</i>	Vanliga Mindre vanliga Ingen känd frekvens	Depression, sömnstörningar Perceptionsstörningar, hallucinationer, mardrömmar Förvirringstillstånd, minskad libido
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Mycket vanliga Vanliga Mindre vanliga	Yrsel, sedering Huvudvärk Parestesier
<i>Ögon</i>	Sällsynta Ingen känd frekvens	Minskat tårflöde Ackommodationsstörningar
<i>Hjärtat</i>	Mindre vanliga Sällsynta Ingen känd frekvens	Sinusbradykardi Atrioventrikulärt block Bradyarytmi
<i>Blodkärl</i>	Mycket vanliga Mindre vanliga	Ortostatisk hypotension Raynauds fenomen
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>	Sällsynta	Torr näsa
<i>Magtarmkanalen</i>	Mycket vanliga Vanliga	Muntorrhet Förstoppning, illamående,

	Sällsynta	spottkörtelsmärta, kräkningar Pseudooleus
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	Mindre vanliga Sällsynta	Klåda, hudutslag, urtikaria Alopeci
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>	Vanliga	Erekttil dysfunktion
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	Vanliga Mindre vanliga	Utmattning Sjukdomskänsla
<i>Undersökningar</i>	Sällsynta	Förhöjt blodsockervärde

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 till:

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
FI-00034 Fimea

4.9 Överdoser

Symtom:

Klonidin är ett ämne karakteriserat av ett brett spektrum av terapeutiska effekter. Symtomen vid intoxication orsakas av en generaliserad dämpande effekt på det sympatiska nervsystemet, inklusive mios, letargi, bradykardi, hypotension, hypotermi, somnolens inklusive koma, och andningsdepression inklusive apné. Paradoxal hypertension orsakad av en stimulering av perifera α_1 -receptorer kan också förekomma.

Behandling:

Det finns ingen specifik antidot mot överdosering av klonidin.

Stödbehandling kan inkludera atropin mot symtomatisk bradykardi och intravenös tillförsel av vätska och/eller inotropa sympatomimetiska medel mot hypotension. Svår, ihållande hypertension kan kräva korrigerande medel alfareceptorblockerande medel.

Naloxon kan vara till nytta vid hanteringen av klonidininducerad andningsdepression.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

Klonidin verkar främst via det centrala nervsystemet, vilket resulterar i minskad sympatisk aktivitet och minskat perifert motstånd, renalt vaskulärt motstånd, sänkt hjärtfrekvens och blodtryck.

Farmakodynamisk effekt

Det renala blodflödet och den glomerulära filtrationshastigheten bibehålls huvudsakligen oförändrade. Normala posturala reflexer bibehålls intakta och ortostatiska symtom förekommer därför relativt sällan och i lindrig form. Vid långtidsbehandling tenderar hjärtminutvolymen att återgå till normala värden,

medan det perifera motståndet förblir minskat.

Klinisk effekt och säkerhet

Hjärtfrekvensen tenderar sjunka hos de flesta patienter som får klonidin, men läkemedlet inverkar inte på det normala hemodynamiska svaret vid ansträngning.

Pediatrik population

Klonidins blodtryckssänkande effekt har undersökts i fem kliniska studier på pediatrika patienter. Effektdata bekräftar klonidins egenskaper gällande sänkning av systoliskt och diastoliskt blodtryck. Inga definitiva slutsatser gällande behandling av hypertensiva barn med klonidin kan dock dras på grund av begränsade data och metodologiska brister.

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption och distribution

Klonidins farmakokinetik är dosproportionell inom intervallet 75 till 300 mikrogram. Klonidin distribueras snabbt och extensivt till vävnader och passerar såväl blod-hjärnbarriären som placenta. Distributionsvolymen för klonidin är i medeltal cirka 3,2–3,5 l/kg. Proteinbindningsgraden i plasma uppgår till 30–40 %. Klonidin utsöndras i human bröstmjolk. Data gällande inverkan på nyfödda barn är dock bristfälliga.

Metabolism och eliminering

Klonidins 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 oförändrat klonidin (40–60 % av dosen). Huvudmetaboliten, p-hydroxiklonidin, är farmakologiskt inaktiv. Ungefär 20 % av den totala dosen utsöndras via feces.

Klonidins farmakokinetik är oberoende av kön 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

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

I toxicitetsstudier med upprepade orala doser under 18 månader konstaterades klonidin 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 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 ALAT, alkaliskt fosfatase och alfa-globuliner samt fokal levernekros (hund).

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 orala 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. Ingen mutagen potential har setts i Ames test eller mikronukleustest. I en karcinogenicitetsstudie med klonidin rapporterades att läkemedlet inte var karcinogent hos råttor. Efter intravenös eller intraarteriell administrering till marsvin eller kanin sågs ingen tendens till lokal irritation eller sensitisering.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid,
koncentrerad saltsyra (för justering av pH-värdet),
vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

5 år.

Hållbarhet i öppnad ampull: Injektionsvätskan ska användas omedelbart och eventuellt överblivet innehåll ska kasseras.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Färglösa glasampuller på 1 ml; finns i förpackningar med 5 och 10 ampuller.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Injektionsvätskan ska inspekteras visuellt före administrering. Vid fall av synliga förändringar i lösningens utseende (t.ex. partiklar eller missfärgning) får läkemedlet inte användas.

Innehållet i en ampull kan spädas med minst 10 mg NaCl/9 mg/ml (0,9 %). Den färdiga lösningen ska administreras till patienten omedelbart efter spädningen.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

2care4 Generics ApS
Stenhuggervej 12-14
6710 Esbjerg V
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

38259

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

26-01-2023