

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 administreringssätt

Dosering

För behandling av hypertensiva kriser under fortgående medicinsk övervakning. Dosen av Clotaxip ska bestämmas baserat på 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:

- 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 påfyllnadsdoser 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 sjuka sinusknuta eller atrioventrikulärt block av andra eller tredje graden
- hypotension.

4.4 Varningar och försiktighet

Clotaxip ska användas med försiktighet till patienter med svår hjärtinsufficiens, 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 kärlsjukdom.

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 potentiера 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).

Clotaxip 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.

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

Substanter med α_2 -blockerande 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 potentiella bradyarytmier.

Det kan inte uteslutas att samtidig behandling med betablockerare skulle kunna orsaka eller potentiella 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 försämrats 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 potentiella 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 medicinsk monitorering. Noggrann övervakning av både mor och barn rekommenderas.

Klonidin passerar placentabarriären 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
Endokrina systemet	Sällsynta	Gynekomasti
Psykiska störningar	Vanliga Mindre vanliga Ingen känd frekvens	Depression, sömnstörningar Perceptionsstörningar, hallucinationer, mardrömmar Förvirringstillstånd, minskad libido
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga Vanliga Mindre vanliga	Yrsel, sedering Huvudvärk Parestesi
Ögon	Sällsynta Ingen känd frekvens	Minskat tårflöde Ackommodationsstörningar
Hjärtat	Mindre vanliga Sällsynta Ingen känd frekvens	Sinusbradykardi Atrioventrikulärt block Bradyarytmi
Blodkärll	Mycket vanliga Mindre vanliga	Ortostatisk hypotension Raynauds fenomen

<i>Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum</i>	Sällsynta	Torr näsa
<i>Magtarmkanalen</i>	Mycket vanliga Vanliga Sällsynta	Muntorrhet Förstoppning, illamående, spottkörtelsmärtor, kräkningar Pseudoileus
<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

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom:

Klonidin är ett ämne karakteriserat av ett brett spektrum av terapeutiska effekter. Symtomen vid intoxikation 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 korrigering med α -receptorblockerande 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 råtta. 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 pH-justerings),
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 destruktions 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 ska 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
6710 Esbjerg V
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

60987

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2021-09-20/2026-08-09

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-01-07