

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Vempadix 25 mikrogram tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller klonidinhydroklorid 25 mikrogram.

Hjälpämne med känd effekt:

En tablett innehåller cirka 78 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Vit till benvit, rund obelagd bikonvex tablett med släta sidor och en diameter på cirka 6,0 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vempadix är avsett för vuxna för

- profylax av migrän när andra behandlingar är olämpliga eller inte tolereras
- vasomotoriska symtom under klimakteriet när östrogenbehandling inte är ett alternativ.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Vuxna (inklusive äldre patienter):

Profylax av migrän: Rekommenderad startdos är 2 tabletter (vanligtvis 25 mikrogram vardera) två gånger dagligen. Om det inte sker någon klinisk förbättring efter två veckor kan dosen ökas till 3 tabletter två gånger dagligen. Maximal dos: 150 mikrogram per dag i uppdelade doser. Patienter ska informeras om att det kan ta 2–4 veckor för fullständig terapeutisk effekt. Behandlingslängden ska individanpassas baserat på behandlingssvar.

Behandling av vasomotoriska symtom associerade med klimakteriet (t.ex. värmevallningar): Den vanliga dosen är 2 tabletter två gånger dagligen. Om symtom kvarstår kan dosen ökas till 3 tabletter två gånger dagligen. Maximal dos: 150 mikrogram per dag i uppdelade doser. Behandlingslängden beror på svårighetsgrad av symtom och behandlingssvar.

Pediatrisk population

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

Nedsatt njurfunktion

Vempadix ska användas med försiktighet till patienter med nedsatt njurfunktion. Noggrann övervakning av blodtryck krävs. (Se avsnitt 4.4.)

Utsättande av behandling

Vid utsättande av behandling med klonidin ska läkaren minska dosen gradvis under 2–4 dagar (se avsnitt 4.4).

Administreringssätt

Oralt.

Tabletterna ska sväljas hela med ett glas vatten.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Vempadix ska inte användas hos patienter med svår bradyarytmi på grund av antingen sjuk sinusknuta eller AV-block av 2:a eller 3:e graden. (Se avsnitt 4.4.)

4.4 Varningar och försiktighet

Klonidin ska användas med försiktighet hos patienter med cerebrovaskulär sjukdom, hjärtinsufficiens, hjärtsvikt, oklusiv perifer kärlsjukdom, såsom Raynauds sjukdom, polyneuropati, förstopning eller patienter med depression eller en anamnes därav.

Vid doser högre än de som rekommenderas ovan är klonidin ett effektivt blodtryckssänkande medel. Försiktighet ska därför iaktas när blodtryckssänkande medel används eftersom den hypotensiva effekten kan förstärkas. Ingen svårighet med lågt blodtryck bör uppstå under rutinmässig hantering av patienter med antingen migrän eller värmevallningar under klimakteriet, förutsatt att den rekommenderade dosregimen för klonidin följs.

Klonidin kan orsaka bradykardi, beroende på given dos. Hos patienter med befintliga retledningsavvikelser har arytmier observerats efter höga doser av klonidin.

Patienter med njursvikt kräver extrem försiktighet (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Patienter ska informeras om att inte avbryta behandling utan att tala med läkare. Efter plötsligt utsättande av klonidin efter en längre tids behandling med höga doser har rastlöshet, palpitationer, snabb ökning av blodtryck, nervositet, tremor, huvudvärk eller illamående rapporterats.

Patienter som använder kontaktlinser ska förvarnas om att behandling med klonidin kan orsaka minskad lakrimation.

Användning av och säkerhet för klonidin för barn och ungdomar har ringa stöd i randomiserade kontrollerade prövningar och därför kan det inte rekommenderas för användning i denna population.

Information om hjälpämnen med känd effekt

Detta läkemedel innehåller laktos.

Patienter med ärftliga problem såsom galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption ska inte ta detta läkemedel.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig administrering av blodtryckssänkande medel, kärlvidgande medel eller diuretika kan leda till en ökad hypotensiv effekt.

Substanser med alfa₂-receptorblockerande egenskaper, t.ex. mirtazapin, kan upphäva de alfa₂-receptormedierade effekterna av klonidin på ett dosberoende sätt.

Samtidig användning av betablockerare och/eller hjärtglykosider kan orsaka bradykardi eller dysrytmi (AV-block) i isolerade fall.

Det kan inte uteslutas att samtidig administrering av en betablockerare kan orsaka eller förvärra perifer kärlsjukdom.

Om det under kombinerad behandling med en betablockerare finns behov av att avbryta eller sätta ut blodtryckssänkande behandling måste betablockeraren alltid sättas ut först (minska dosen gradvis för att undvika sympatisk hyperaktivitet) och sedan klonidin som också ska minskas gradvis under flera dagar om det tidigare har givits i höga doser.

Ortostatisk hypotoni kan framkallas eller förvärras av samtidig administrering av tricykliska antidepressiva medel eller neuroleptika med alfa-receptorblockerande egenskaper.

Det kan bli nödvändigt att justera dosen av klonidin om klonidin och tricykliska antidepressiva medel administreras samtidigt eftersom effekterna av klonidin kan motverkas av tricykliska antidepressiva medel.

Effekten av lugnande medel, hypnotika eller alkohol kan teoretiskt öka på grund av klonidin, även om det inte finns någon erfarenhet från kliniska prövningar.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användningen av klonidin hos gravida kvinnor. Klonidin ska inte användas under graviditet, särskilt inte under den första trimestern, såvida inte läkaren anser att det är nödvändigt och den förväntade nyttan uppväger eventuell möjlig risk för fostret.

Icke-kliniska studier på råttor har visat effekter på fosterutveckling vid kliniskt relevanta doser, huvudsakligen i form av fosterresorption. Noggrann övervakning av kvinna och barn rekommenderas.

Klonidin passerar placenta och kan sänka fostrets hjärtfrekvens. Efter förlossning kan en övergående höjning av blodtrycket hos det nyfödda barnet inte uteslutas.

Det finns inte tillräckligt med erfarenhet av de långsiktiga effekterna av prenatal exponering.

Amning

Klonidin utsöndras i bröstmjolk. Det finns otillräcklig information angående effekterna av klonidin på nyfödda/spädbarn. Därför rekommenderas inte användning av klonidin under amning.

Inga typiska biverkningar av klonidin (t.ex. muntorrhet, sedering) påvisades hos nio spädbarn vars mödrar tog klonidin, trots att spädbarnens serumnivåer var cirka två tredjedelar av mödrarnas serumnivåer. En fallstudie rapporterade effekterna av klonidin hos ett spädbarn vars moder tog klonidin 0,15 mg dagligen under graviditet och efter förlossning. Under andra levnadsdagen uppvisade spädbarnet dåsighet, hypotoni och misstänkta generaliserade anfall. Under dag 9 efter förlossningen avbröts dock amningen och alla symtom försvann inom 24 timmar.

Fertilitet

Inga kliniska studier av effekten på mänsklig fertilitet har utförts med klonidin. Icke-kliniska studier har uppvisat erektil dysfunktion (ED) hos hanrättor och -hundar vid kliniskt relevanta doser. I fertilitetsstudier på honrättor observerades ingen effekt på fertilitet vid doser upp till 12 gånger den högsta rekommenderade dosen till människa, medan högre doser har visat sig påverka fertiliteten

negativt i andra studier. Icke-kliniska studier med klonidin anger inga direkta eller indirekta skadliga effekter med avseende på fertilitetsindexet.

Fertilitet för honråttor påverkades negativt vid doser från 500 µg/kg till 2 000 µg/kg eller 10 till 40 gånger den högsta rekommenderade dosen till människa.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts gällande förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Patienter ska dock informeras om att biverkningar såsom yrsel, sedering och ackommodationsproblem kan förekomma under behandling med Vempadix. Om patienter upplever ovanstående biverkningar ska de undvika potentiellt farliga aktiviteter såsom att framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

De flesta biverkningarna är lindriga och brukar avta vid fortsatt behandling.

Biverkningar ordnas under frekvenskategorier 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 ($< 1/10\,000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Endokrina systemet				Gynekomasti	
Psykiatriska tillstånd		Depression, sömnstörning	Vanföreställningar, hallucinationer, mardrömmar		Förvirring, minskad libido
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel, sedering	Huvudvärk	Parestesi		
Ögon				Minskad lakrimation	Ackommodationsproblem
Hjärtat			Sinusbradykardi	Atrioventrikulärt block	Bradyarytmi
Blodkärl	Ortostatisk hypotoni	Raynauds fenomen			
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum				Torr nässlemhinna	
Magtarmkanalen	Muntorrhet	Förstopning, illamående, smärta i spottkörtlar, kräkningar		Kolonpseudoobstruktion	

Organsystem	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Hud och subkutan vävnad			Pruritus, utslag, urtikaria	Alopeeci	
Reproduktionso rgan och bröstkörtel		Erektile dysfunktion			
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings stället		Trötthet	Sjukdomskänsla		
Undersökningar och provtagningar				Förhöjt blodglukos	

I händelse av muntorrhet är det viktigt att bibehålla god munhälsa. Patienter som använder kontaktlinser ska förvarnas om att behandling med Vempadix kan orsaka ögontorrhet.

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

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom:

Manifestationer av förgiftning beror på generaliserad sympatisk depression och omfattar pupillsammandragning, somnolens inklusive koma, hypotoni, ortostatisk hypotoni, bradykardi, hypotermi, andningsdepression inklusive apné, tillfälliga kräkningar, mycket tillfällig hypertoni och muntorrhet.

Behandling:

I de flesta fall krävs endast allmänna stödjande åtgärder. Magsköljning och/eller administrering av aktivt kol ska användas om lämpligt.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid migrän, ATC-kod: N02CX02

Klonidin är ett imidazolinderivat med selektiv agonistaktivitet vid centrala α_2 -adrenerga receptorer. Stimulering av dessa receptorer i hjärnstammen minskar sympatiskt utflöde, vilket resulterar i minskad perifer kärlresistens, minskad hjärtfrekvens och sänkt blodtryck.

Klinisk effekt och säkerhet

Vasomotoriska symtom associerade med klimakteriet: Effekten av klonidin vid hantering av vasomotoriska symtom (värmevallningar) har påvisats i pivotala, randomiserade, dubbelblinda och placebokontrollerade studier. I dessa prövningar minskade klonidin vid doser på 50–75 mikrogram två gånger dagligen frekvensen och svårighetsgraden av värmevallningar signifikant jämfört med placebo.

- I en pivotal studie med postmenopausala kvinnor ($n \approx 100$) minskade klonidin den genomsnittliga dagliga frekvensen av värmevallningar med cirka 20–30 % jämfört med baslinjen, medan placebo uppvisade minimal ändring.
- Svårighetsgraden av symtom förbättrades också signifikant i klonidiningruppen.
- Den terapeutiska effekten observerades generellt inom 2–4 veckor efter inledning av behandling.

Den övergripande kliniska nyttan var måttlig men konsekvent över studier, vilket stödjer klonidin som ett icke-hormonellt alternativ för hantering av vasomotoriska symtom hos kvinnor då hormonbehandling är kontraindicerad eller inte tolererad.

Pediatrisk population

Effekten av klonidin vid behandling av hypertoni har undersökts i fem kliniska studier på pediatriska 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.

Effekten av klonidin har också undersökts i några kliniska studier med pediatriska patienter med ADHD, Tourettes syndrom och stamning. Effekten av klonidin för dessa tillstånd har inte uppvisats.

Det har också utförts två små pediatriska studier av migränbehandling men ingen av dem uppvisade effekt. I de pediatriska studierna var de vanligaste biverkningarna dåsighet, muntorrhet, huvudvärk, yrsel och sömnlöshet. Dessa biverkningar kan ha allvarlig inverkan på hur pediatriska patienter fungerar i det dagliga livet.

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption och distribution

Klonidins farmakokinetik är dosproportionell i intervallet 75–300 mikrogram. Över detta intervall har doslinjäritet inte påvisats fullständigt. Klonidin absorberas i hög grad och genomgår en mindre förstapassageeffekt. Högsta plasmakoncentrationer uppnås inom 1–3 timmar efter oral administrering.

Proteinbindningsgraden i plasma är 30–40 %. Klonidin distribueras snabbt och omfattande till vävnader och passerar såväl blod-hjärnbarriären som placenta. Klonidin utsöndras i bröstmjolk. Det finns otillräcklig information angående effekterna av klonidin på nyfödda/spädbarn.

Metabolism och eliminering

Klonidins terminala halveringstid varierar från 5 till 25,5 timmar. Den kan förlängas hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion i 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. Det finns inga definitiva data om effekter gällande föda och etnicitet på klonidins farmakokinetik.

Antihypertensiv effekt uppnås vid plasmakoncentrationer från cirka 0,2 till 2,0 ng/ml hos patienter med normal njurfunktion. Den hypotensiva effekten dämpas eller försvagas vid plasmakoncentrationer över 2,0 ng/ml.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Okulär toxicitet

Vävnadsdistributionsstudier hos hundar och apor visade klonidinkoncentrationer i åderhinnan. I studier med oralt klonidinhydroklorid påvisades en dosberoende ökning av förekomst och svårighetsgrad av spontan näthinneförändring hos albinoråttor som behandlades under 6 månader eller längre med en 34 gånger så stor dos som MRHD. Klonidin inducerade även förändringar i hornhinna och bindhinna hos råttor, tolkade som keratoconjunctivitis sicca, efter 7 dagars oral behandling vid doser $\geq 0,3$ mg/kg, vilket motsvarar 24 gånger MRHD.

Neurotoxicitet

En mer aktuell studie undersökte effekterna av kontinuerlig intratekal administrering av klonidin hos råttor under 14 dagar i följd. I denna studie tilldelades 12 Wistar-hanråttor att slumpmässigt få antingen klonidin (21,4 mikrogram/dag) eller koksaltlösning via en osmotisk minipump. Den neurohistopatologiska undersökningen av ryggmärgen påvisade inga tecken på neurotoxisk skada i någon grupp. Det antyder att kontinuerlig intratekal administrering av klonidin vid denna dos inte inducerar neurotoxiska effekter, vilket antyder i sin tur att klonidin kan anses vara säkert vid lägre kontinuerliga doser. I studien drogs slutsatsen att kontinuerlig intratekal administrering av klonidin kan vara ett säkert behandlingsalternativ för kronisk smärthantering, även om ytterligare studier krävs för att utvärdera effekterna av olika doser och behandlingstider.

Reproduktions- och utvecklingstoxicitet

Studier har påvisat att α_2 -adrenoceptoragonister, t.ex. klonidin, kan leda till erektil dysfunktion (ED) hos hanråttor och -hundar vid kliniskt relevanta doser ($\geq 0,4$ gånger den högsta rekommenderade dosen till människa). Hos hanråttor resulterade klonidin (≥ 5 $\mu\text{g/kg}$) i signifikant erektil dysfunktion, inklusive minskad penisreflex samt försämrad penetration och ejakulation. Liknande resultat observerades hos hundar där intravenösa doser $\geq 1,6$ $\mu\text{g/kg}$ undertryckte ökat intrakorporealt tryck som är nödvändigt för peniserektion utan att signifikant påverka systemiskt blodtryck.

Inga effekter på fertilitet observerades hos honråttor vid doser upp till en NOAEL-nivå (nivå där ingen skadlig effekt observeras) på 150 $\mu\text{g/kg}$, vilket motsvarar en säkerhetsmarginal på 12 gånger. I en annan studie på råttor påverkades kvinnlig fertilitet negativt från doser på ≥ 500 $\mu\text{g/kg}$, vilket motsvarar ≥ 40 gånger den högsta rekommenderade dosen till människa.

Djurstudier på dräktiga tackor har påvisat ökat intraamniotiskt tryck och minskat uterint blodflöde vid en intravenös dos på 300 μg (3 gånger den kliniskt rekommenderade dosen genom direkt jämförelse), vilket potentiellt leder till hypoxemi hos fostret.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat

Majsstärkelse

Povidon

Talk

Magnesiumstearat (E470b)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackningar av PVC/PVdC/aluminiumfolie i kartonger med 30, 90 eller 112 tabletter.
Perforerade endosblisterförpackningar av PVC/PVdC/aluminiumfolie i kartonger med 112 x 1 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion <och övrig hantering>

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Macure Pharma ApS
Hejrevej 39
2400 Köpenhamn NV
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

66966

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 2026-05-12

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-07-09