

1. LEGEMIDLETS NAVN

Clotaxip 150 mikrogram/ml injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml oppløsning (= én ampulle) inneholder 150 mikrogram klonidinhydroklorid.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning.

Fargeløs, klar oppløsning uten synlige partikler, pH 5,0-7,0.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Clotaxip er indisert til behandling av hypertensive kriser hos voksne som er 18 år eller eldre.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Behandling av hypertensive kriser krever konstant medisinsk tilsyn. Dosen av Clotaxip skal fastslås basert på blodtrykksrespons hos den enkelte pasient. Clotaxip-ampuller kan brukes ved hypertensive episoder og kun til pasienter innlagt på sykehus.

Parenteral administrering av Clotaxip skal foretas mens pasienten er i liggende stilling for å unngå sporadiske ortostatiske hendelser.

Subkutane eller intramuskulære injeksjoner av Clotaxip skal gis i doser på 150 mikrogram (= 1 ml) per injeksjon.

Til intravenøse infusjoner skal 1 ml injeksjonsvæske fortynnes i 10 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning. En dosering på 0,2 mikrog/kg/minutt er anbefalt til intravenøs infusjon. Infusjonshastigheten skal ikke overskride 0,5 mikrog/kg/minutt for å unngå forbigående blodtrykksøkning. Det skal ikke brukes mer enn 150 mikrogram per infusjon.

Ved behov kan Clotaxip brukes til parenteral administrering opptil fire ganger daglig.

For instruksjoner om fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

Nedsatt nyrefunksjon

Doseringen må justeres (se pkt. 4.4 og 5.2) basert på:

- individuell antihypertensiv respons som kan være svært variabel hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon
- grad av nedsatt nyrefunksjon.

Grundig monitorering er påkrevd.

Da kun en minimal mengde klonidin fjernes ved rutinemessig hemodialyse, er det ikke nødvendig å gi ekstra klonidin etter dialyse.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Clotaxip hos barn under 18 år har ennå ikke blitt fastslått.

Bruk av Clotaxip er derfor ikke anbefalt hos pediatriske pasienter under 18 år.

4.3 Kontraindikasjoner

Clotaxip skal ikke brukes til pasienter med:

- kjent overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene (se pkt. 6.1)
- alvorlig bradyarytmi som følge av syk sinussyndrom eller atrioventrikulærblokk av andre eller tredje grad
- hypotensjon.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Clotaxip skal brukes med forsiktighet hos pasienter med alvorlig koronarsvikt, kronisk nyresvikt, cerebrovaskulær sykdom, nylig myokardinfarkt, mild eller moderat bradyarytmi eller forstoppelse.

Administrering til pasienter med polyneuropati, Raynauds sykdom eller annen perifer vaskulær okklusiv sykdom skal foretas med største forsiktighet.

Ved hypertensjon forårsaket av feokromocytom kan det ikke forventes noen terapeutisk effekt av Clotaxip.

Som med andre antihypertensiva, skal behandling med Clotaxip monitoreres spesielt grundig hos pasienter med hjertesvikt eller alvorlig koronar hjertesykdom.

Klonidin, virkestoffet i Clotaxip, og dets metabolitter utskilles i stor grad i urin. Doseringen må justeres hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2 og 5.2).

Den første behandlingsuken kan den hypotensive virkningen til Clotaxip være forbundet med en sedativ effekt (se pkt. 4.8). Sedasjonen avtar vanligvis under behandlingen. Ved behov må doseringen reduseres under medisinsk tilsyn.

Det skal også utvises forsiktighet hos deprimerte pasienter og pasienter som har hatt depressive lidelser, da det er rapportert sjeldne tilfeller av forekomst eller forverring av slike lidelser under behandling med klonidin (se pkt. 4.8).

Pasienter skal informeres om at klonidin kan forsterke virkningen av andre hemmere av sentralnervesystemet, slik som opiatagonister, analgetika, barbiturater, sedativer, anestetika og alkohol (se pkt. 4.5).

Seponering av behandling

Behandling skal kun seponeres, hvis nødvendig, under medisinsk tilsyn, ved gradvis nedskalering av doseringen over en periode på noen dager, for å unngå en rask blodtrykksøkning med de typiske symptomene (rastløshet, palpitasjoner, nervøsitet, tremor, hodepine, kvalme, etc.). Ved seponering av behandlingen skal legen redusere doseringen gradvis over 2-4 dager. For høy blodtrykksøkning etter seponering av behandling med Clotaxip kan reverseres med intravenøs fentolamin eller tolazolin (se pkt. 4.5). Dersom langtidsbehandling med en β -blokker må avbrytes, skal β -blokkeren gradvis fases ut først, deretter klonidin.

Pasienter som bruker kontaktlinser, skal advares om at behandling med Clotaxip kan medføre redusert lakrimasjon.

Bruk og sikkerhet av klonidin hos barn og ungdom har lite støttende dokumentasjon fra randomiserte kontrollerte studier, og derfor kan ikke bruk av klonidin anbefales til denne populasjonen (se pkt. 4.2).

Clotaxip inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver ampulle, og er så godt som "natriumfritt".

Dersom legemidlet fortynnes i 10 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske, oppløsning, inneholder den fortynnete oppløsningen 38,9 mg natrium per 10 ml, som tilsvarer 2% av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Kardiovaskulære midler

Blodtrykksreduksjon induert av klonidin kan forsterkes ved samtidig bruk av andre hypotensive midler. Dette kan være av terapeutisk nytte når det gjelder andre antihypertensiver, slik som diuretika, vasodilatorer, β -reseptorblokkere, kalsiumantagonister og ACE-hemmere, men effekten av α_1 -blokkere kan ikke forutsies.

Substanser som øker blodtrykket eller induserer en natriumion- og væskebevarende effekt, slik som ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler, kan redusere den terapeutiske effekten av klonidin.

Substanser med α_2 -adrenergreseptorblokkerende egenskaper, slik som fentolamin og tolazolin, kan oppheve klonidins α_2 -adrenergreseptormediert effekt på en doseavhengig måte (se pkt. 4.4).

Samtidig bruk av legemidler med en negativ kronotrop eller dromotrof effekt, slik som β -blokkere og digitalisglykosider, kan forårsake eller forsterke bradykarde rytmeforstyrrelser.

Det kan ikke utelukkes at samtidig bruk av en β -blokker vil forårsake eller forsterke perifere karsykdommer.

Antidepressiver og antipsykotika

Klonidins antihypertensive effekt kan reduseres eller oppheves og ortostatiske reguleringsforstyrrelser kan utløses eller forsterkes ved samtidig bruk av trisykliske antidepressiver eller nevroleptika med α -reseptorblokkerende effekter.

Basert på observasjoner hos pasienter i tilstanden alkohodelirium, har det blitt foreslått at høye intravenøse doser av klonidin kan øke det arytmogene potensialet (QT-forlengelse, ventrikkelflimmer) til høye intravenøse doser av haloperidol. Årsakssammenheng og relevans for antihypertensiv behandling har ikke blitt fastslått.

Hemmere av sentralnervesystemet og alkohol

Effektene av sentraldempende midler og alkohol kan forsterkes av klonidin (se pkt. 4.4).

Psykostimulantia

Alvorlige bivirkninger, inkludert plutselig død, har blitt rapportert ved samtidig bruk av klonidin og metylfenidat, selv om en årsakssammenheng med kombinasjonen ikke har blitt fastslått. Sikkerheten ved bruk av klonidin og metylfenidat i kombinasjon har ikke blitt evaluert systematisk.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er begrensede data på bruk av klonidin hos gravide kvinner. Clotaxip skal, som alle andre legemidler, gis til gravide kvinner kun dersom det anses strengt nødvendig og under direkte medisinsk tilsyn. Grundig monitorering av mor og barn er anbefalt.

Klonidin passerer placentabarrieren og kan redusere fosterets hjerterefrekvens. Det finnes ingen spesifikke data på langtidseffekten av prenatal eksponering av legemidlet. Under graviditet foretrekkes de orale formene av klonidin. Intravenøs bruk av klonidin bør unngås.

Prekliniske dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). En forbigående blodtrykksøkning hos nyfødte post partum kan ikke utelukkes.

Amming

Klonidin skilles ut i morsmelk hos mennesker. Det foreligger imidlertid ikke tilstrekkelig informasjon om effektene på nyfødte. Bruk av Clotaxip er derfor ikke anbefalt ved amming.

Fertilitet

Ingen kliniske studier av effekt på fertilitet hos mennesker har blitt utført med klonidin. Prekliniske studier med klonidin indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på fertilitetsindeks (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ingen studier av påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner har blitt utført. Pasienter skal imidlertid informeres om at de kan oppleve bivirkninger som svimmelhet, sedasjon og akkommodasjonsforstyrrelser under behandling med Clotaxip (se pkt. 4.8). Forsiktighet skal derfor anbefales ved bilkjøring eller bruk av maskiner.

Dersom pasienter opplever de nevnte bivirkningene skal de avstå fra potensielt farlige aktiviteter som kjøring og bruk av maskiner i minst 4-6 timer etter at de har fått Clotaxip, til den antihypertensive effekten har opphørt.

4.8 Bivirkninger

De fleste bivirkningene er milde og avtar vanligvis ved fortsatt behandling. De hyppigst forekommende bivirkningene er svimmelhet, sedasjon, ortostatisk hypotensjon og munntørrehet.

Bivirkninger er listet opp nedenfor, klassifisert etter organsystem og frekvens, i følgende kategorier: Svært vanlige ($\leq 1/10$), vanlige ($\leq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\leq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\leq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Organklasser	Frekvens	Bivirkninger sett med klonidin
Endokrine sykdommer	Sjeldne	Gynekomasti
Psykiatriske lidelser	Vanlige Mindre vanlige	Depresjon, søvnforstyrrelser Vrangforestillinger, hallusinasjoner, mareritt
	Ikke kjent	Forvirringstilstand, redusert libido
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Svimmelhet, sedasjon
	Vanlige	Hodepine
	Mindre vanlige	Parestesi
Øyesykdommer	Sjeldne	Redusert lakrimasjon
	Ikke kjent	Akkommodasjonsforstyrrelser
Hjertesykdommer	Mindre vanlige	Sinusbradykardi
	Sjeldne	Atrioventrikulærblokk
	Ikke kjent	Bradyarytmi
Karsykdommer	Svært vanlige	Ortostatisk hypotensjon
	Mindre vanlige	Raynauds fenomen
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Sjeldne	Nesetørrehet
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Munntørrehet
	Vanlige	Forstoppelse, kvalme, smerter i spyttkjertlene, oppkast

	Sjeldne	Pseudoobstruksjon av tykktarmen
Hud- og underhudssykdommer	Mindre vanlige Sjeldne	Pruritus, utslett, urticaria Alopesi
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Vanlige	Erektile dysfunksjoner
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige Mindre vanlige	Fatigue Sykdomsfølelse
Undersøkelser	Sjeldne	Økt blodglukose

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer

Klonidin kjennetegnes ved et bredt spekter av terapeutisk effekt. Manifestasjoner av intoksikasjon skyldes generalisert sympatikushemming og omfatter pupillesammentrekning, letargi, bradykardi, hypotensjon, hypotermi, søvnighet inkludert koma, samt respirasjonshemming inkludert apné. Paradoksalt hypertensjon forårsaket av stimulering av perifere α_1 -reseptorer kan forekomme.

Behandling

Det er intet spesifikt antidot mot overdosering med klonidin.

Støttende behandling kan omfatte atrofinsulfat mot symptomatisk bradykardi, og intravenøse væsker og/eller inotrope sympatomimetika mot hypotensjon. Alvorlig vedvarende hypertensjon kan kreve korrigering med alfa-adrenoseptorblokkerende midler.

Nalokson kan være gunstig tilleggsbehandling ved klonidinindusert respirasjonshemming.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antihypertensiva, imidazolinreseptoragonister, ATC-kode: C02AC01

Virkningsmekanisme

Klonidin virker primært på sentralnervesystemet, noe som resulterer i redusert sympatikusaktivitet og redusert perifer motstand, renal karmotstand, hjerterefrekvens og blodtrykk.

Farmakodynamiske effekter

Renal blodgjennomstrømning og glomerulær filtrasjonshastighet forblir hovedsakelig uendret. Normale posturale reflekser er intakte, og ortostatisk symptom er derfor milde og sjeldne. Ved langtidsbehandling returnerer hjertets minuttvolum vanligvis til kontrollverdier, mens perifer motstand forblir redusert.

Klinisk effekt og sikkerhet

Pulsreduksjon har blitt observert hos de fleste pasienter som har fått klonidin, men legemidlet påvirker ikke normal hemodynamisk respons på fysisk aktivitet.

Pediatrisk populasjon

Klonidins effekt ved behandling av hypertensjon har blitt undersøkt i fem kliniske studier hos pediatriske pasienter. Effektdata bekrefter klonidins egenskaper med hensyn til reduksjon av systolisk og diastolisk blodtrykk. På grunn av begrensede data og metodologiske mangler kan det imidlertid ikke trekkes noen endelig konklusjon om bruk av klonidin hos hypertensive barn.

Generell sikkerhet og effekt av klonidin hos barn og ungdom har ikke blitt fastslått (se pkt. 4.2).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon og distribusjon

Klonidins farmakokinetikk er doseproporsjonal i området 75-300 mikrogram. Klonidin har rask og omfattende distribusjon til vev og passerer blod-hjernebarrieren og placentabarrieren. Gjennomsnittlig distribusjonsvolum for klonidin er ca. 3,2-3,5 l/kg. Plasmaproteinbindingen er 30-40 %. Klonidin skilles ut i morsmelk hos mennesker. Det foreligger imidlertid ikke tilstrekkelige data om effektene på nyfødte.

Biotransformasjon og eliminasjon

Terminal eliminasjonshalveringstid for klonidin er funnet å være i området 5-25,5 timer. Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon kan den være forlenget opptil 41 timer. Omtrent 70 % av administrert dose utskilles i urin, hovedsakelig i form av uendret modersubstans (40-60 % av dosen). Hovedmetabolitten (p-hydroksyklonidin) er farmakologisk inaktiv. Omtrent 20 % av total mengde utskilles i feces.

Klonidins farmakokinetikk påvirkes ikke av pasientens kjønn eller etnisitet.

Den antihypertensive effekten oppnås ved plasmakonsentrasjoner i området 0,2 til under 2,0 ng/ml hos pasienter med normal nyrefunksjon. Den hypotensive effekten svekkes eller reduseres ved plasmakonsentrasjoner over 2,0 ng/ml.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksisitetsstudier har blitt utført med enkeltdoser av klonidin hos ulike dyrearter ved oral og parenteral administrering, som ga DL50-verdier for oral administrering på ca. 70 mg/kg (mus), 70 mg/kg (rotte), > 15 mg/kg (hund) og 150 mg/kg (ape). Følgende DL50-verdier ble funnet ved subkutan administrering: > 3 mg/kg hos hund og 153 mg/kg hos rotte. Etter intravenøs administrering var letal dose i området 6 mg/kg (hund) og < 21 mg/kg (rotte).

Tegn på toksisitet på tvers av arter etter eksponering av klonidin omfattet eksoftalmus, ataksi og tremor, uavhengig av administrasjonsvei. Tonisk-kloniske anfall ble manifestert ved letale doser. Eksitasjon og aggressivitet alternerende med sedasjon (mus, rotte, hund), salivasjon og takypné (hund), hypotermi og apati (ape) har også blitt observert.

I toksisitetsstudier med gjentatte orale doser i 18 måneder, ble klonidin godt tolerert i orale doser på 0,1 mg/kg (rotte), 0,03 mg/kg (hund) og 1,5 mg/kg (ape). I en 13-ukersstudie på rotte var nivået uten toksiske effekter (NOAEL) etter subkutan administrering, 0,05 mg/kg. Ved intravenøs administrering tolererte kaniner og hunder 0,01 mg/kg i henholdsvis 5 og 4 uker. Høyere doser forårsaket hyperaktivitet, aggressivitet, redusert fødeinntak og vektøkning (rotte), sedasjon (kanin) eller kardio- og hepatomegali med økte plasmanivåer av GPT, alkalisk fosfatase og α -globuliner samt fokal levernekrose (hund).

Teratogent potensial ble ikke observert etter oral administrering av 2,0 mg/kg hos mus og rotte, 0,09 mg/kg ved oral administrering hos kanin, 0,015 mg/kg ved subkutan administrering hos rotte og 0,15 mg/kg ved intravenøs administrering hos kanin. En økning i reabsorpsjon ved orale doser > 0,015 mg/kg/døgn har blitt observert hos rotte, men avhengig av varighet av administrering. Fertilitet hos rotte reduseres ikke ved orale doser opptil 0,15 mg/kg. Doser opptil 0,075 mg/kg påvirker ikke peri- og postnatal utvikling av avkom. Det ble ikke observert mutagent potensial ved Ames test eller mikronukleustest. Én karsinogenitetsstudie på rotte rapporterte at klonidin ikke var

karsinogent. Etter intravenøs og intraarteriell administrering til marsvin og kanin, ble det ikke observert noen tendens til lokal irritasjon eller sensibilisering.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Natriumklorid
Saltsyre, konsentrert (til pH-justering)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

5 år.

Skal brukes umiddelbart etter åpning av ampullen, og ikke anvendt oppløsning skal kastes.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Fargeløse glassampuller à 1 ml i pakningsstørrelser på 5 og 10 ampuller.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Legemidlet skal sjekkes visuelt før bruk. Legemidlet skal ikke brukes dersom det er synlige tegn på forringelse (f.eks. partikler eller misfarging).

Én ampulle kan fortynnes i minst 10 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning. Oppløsningen skal brukes umiddelbart etter fortynning.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

20-13571

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 22. september 2021

10. OPPDATERINGSDATO

03.03.2023