

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Catapresan 150 mikrog tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Klonidiinihydrokloridi 150 mikrog

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää laktoosia (36 mg laktoosimonohydraattia, ks. kohta 4.4).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Valkoinen, litteä, pyöreä, viistoreunainen tabletti, jonka halkaisija on 8 mm. Tabletin toisella puolella on Boehringer Ingelheimin logo ja toisella puolella jakouurre sekä vahvuusmerkintä 15C.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Hypertensio, kaikki muodot. Hoito voidaan toteuttaa monoterapiana tai yhdistelmähoitona muiden antihypertensiivisten lääkeaineiden kanssa.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Annos määritetään yksilöllisesti potilaan hoitovasteen mukaan.

Lievässä ja kohtalaisessa hypertensiossa tavallinen aloitusannos on 75 - 200 µg kaksi kertaa vuorokaudessa. 2 - 4 hoitoviikon jälkeen annosta voidaan tarvittaessa nostaa 600 µg:aan vuorokaudessa.

Hyvin vaikeassa hypertensiossa vuorokausiannos voidaan nostaa 900 µg:aan (= 300 µg x 3/vrk).

Munuaisten vajaatoiminta:

Annos tulee säätää:

- yksilöllisesti antihypertensiivisen vasteen mukaan
- munuaisten vajaatoiminnan asteen mukaan.

Näitä potilaita pitää seurata huolellisesti, sillä vaste saattaa vaihdella paljonkin. Tavallisen hemodialyysin aikana klonidiinia poistuu verenkierrosta vain erittäin pieniä määriä, joten korvaavaa klonidiinia ei tarvitse antaa dialyysin jälkeen.

Pediatriset potilaat

Klonidiinin käytöstä lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille ei ole riittävästi näyttöä. Sen vuoksi klonidiinin käyttöä ei suositella alle 18-vuotiaille lapsipotilaille.

4.3 Vasta-aiheet

- yliherkkyys klonidiinille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- "sick sinus" -oireyhtymästä tai 2. tai 3. asteen AV-katkoksesta johtuva bradyarytmia.
- Harvinaiset perinnölliset sairaudet, joiden takia potilas ei siedä valmisteen apuaineita (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa Catapresan valmisteita potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen bradyarytmia kuten hidas sinusrytmi, serebraalisia tai perifeerisiä perifeerisiä perfuusiohäiriöitä, depressio, polyneuropatia ja ummetus.

Klonidiini ei vaikuta antihypertensiivisesti feokromosytoomasta johtuvassa hypertensiossa. Klonidiini ja sen metaboliitit erittyvät lähes täysin virtsaan, joten munuaisten vajaatoiminnassa annoksen huolellinen säätäminen on erityisen tärkeää (ks. Annostus ja antotapa).

Kuten kaikkia antihypertensiivisiä lääkkeitä myös Catapresan valmisteita käytettäessä tulee hoitoa valvoa erityisen tarkkaan sydämen vajaatoimintaa tai vaikeaa sepelvaltimotautia sairastavilla potilailla.

Catapresan hoito pitää keskeyttää ainoastaan lääkärin valvonnassa, ja annosta tulee pienentää vähitellen 2 - 4 päivän aikana. Pitkäaikaisen suuriannoksisen Catapresan hoidon äkillinen keskeyttäminen saattaa aiheuttaa rauhattomuutta, palpitaatiota, nopeaa verenpaineen nousua, hermostuneisuutta, vapinaa, päänsärkyä tai pahoinvointia.

Liiallinen verenpaineen nousu Catapresan-hoidon keskeytyksen jälkeen voidaan 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.

Klonidiini saattaa vähentää kyynelnesteen erittymistä, mistä on kerrottava piilolinssien käyttäjille.

Valmisteen käytöstä ja turvallisuudesta lapsille ja nuorille on vähän näyttöä randomoiduista kontrolloiduista tutkimuksista. Tämän vuoksi valmistetta ei suositella näille ikäryhmille.

Vakavia häirtäviä vaikutuksia kuolema mukaan lukien on raportoitu erityisesti lasten ADHD:n off-label käytössä yhdessä metyylylifenidaatin kanssa. Tämän vuoksi yhteiskäyttöä ei suositella.

Suosittelun enimmäisannos vuorokaudessa sisältää 205,5 mg laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, laktaasin puutos tai glukoosi-galaktoosin imeytymishäiriö ei pitäisi käyttää valmistetta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Klonidiinin yhteisvaikutusta muiden antihypertensiivisten lääkkeiden kanssa voidaan käyttää terapeuttisesti hyväksi. Klonidiinin verenpainetta alentava vaikutus lisääntyy esim. diureettien, vasodilataattoreiden, beetasalpaajien, kalsium-antagonistien ja ACE-estäjien, mutta ei alfa₁-salpaajien kanssa.

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

Sellaiset aineet, joilla on alfa₂-reseptoreja salpaava ominaisuus (esim. fentolamiini tai tolatsoliini), saattavat kumota klonidiinin alfa₂-reseptorien välittämät vaikutukset annoksesta riippuvaisella tavalla.

Samanaikainen käyttö negatiivisten kronotrooppisten tai dromotrooppisten aineiden kuten beetasalpaajien tai sydänglykosidien kanssa saattaa aiheuttaa tai voimistaa bradykardiaa rytmihäiriötä.

Beetasalpaajien samanaikaisesta käytöstä aiheutuvien tai voimistuvien perifeerisen verenkierron häiriöiden mahdollisuutta ei voida sulkea pois.

Trisyklisten antidepressiivien tai alfareseptoreja salpaavien neuroleptien samanaikaisen käytön yhteydessä saattaa esiintyä ortostaattinen reaktio tai se saattaa pahentua, vaikka samaan aikaan klonidiinin verenpainetta alentava vaikutus voi vähentyä tai hävitä kokonaan.

Alkoholideliriumtilassa olevilla potilailla tehtyjen havaintojen perusteella epäillään, että klonidiini suurina iv-annoksina saattaa lisätä suurten iv-haloperidoliannosten arytmoogeenista vaikutusta (QT-ajan pidentyminen, sydämen kammioväriä). Syysuhdetta tai relevanssia antihypertensiiviseen hoitoon ei ole todettu.

Klonidiini saattaa lisätä sentraalisesti vaikuttavien aineiden sekä alkoholin vaikutuksia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

On vain vähän tietoja klonidiinin käytöstä raskaana oleville naisille. Catapresan-valmisteiden raskauden aikainen käyttö tulee olla hyvin perusteltua. Äidin ja lapsen tilaa tulee seurata tarkkaan. Klonidiini läpäisee istukan ja saattaa alentaa sikiön sydämen lyöntitiheyttä. Klonidiinin prenataalikäytön pitkäaikaisvaikutuksista ei ole riittävästi kokemusta. Mikäli raskauden aikana käytetään klonidiinia, se tulisi annostella tabletteina, ja välttää iv-annostelua.

Non-kliinisissä kokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kappale 5.3).

Mahdollista synnytyksen jälkeistä lyhytaikaista verenpaineen nousua ei voida sulkea pois.

Imetys

Klonidiini erittyy ihmisen rintamaitoon. Ei ole kuitenkaan riittävästi tietoja klonidiinin vaikutuksesta vastasyntyneeseen. Catapresan-valmisteen käyttöä ei suositella käytettäväksi rintaruokinnan aikana.

Hedelmällisyys

Kliinisiä tutkimuksia klonidiinin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tehty. Klonidiinilla tehdyissä non-kliinisissä kokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria vaikutuksia hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Potilaille pitää kuitenkin kertoa, että he saattavat kokea hoidon aikana haittavaikutuksena heitehuimausta, sedaatiota ja akkommodaatiohäiriötä. Tämän vuoksi suositellaan varovaisuutta tarkkuutta vaativissa tehtävissä, kuten auton ajossa tai koneiden käytössä.

4.8 Haittavaikutukset

Useimmat klonidiinin haittavaikutuksista ovat lieviä ja ne vähenevät yleensä hoidon jatkuessa.

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä: 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).

Umpieritys

Harvinainen: gynekomastia

Psyykkiset häiriöt

Yleinen:	depressio, unihäiriöt
Melko harvinainen:	hallusinaatiot, havaintokyvyn häiriöt, painajaisunet
Tuntematon:	sekavuus, libidon väheneminen

Hermosto

Hyvin yleinen:	sedaatio, heitehuimaus
Yleinen:	päänsärky
Melko harvinainen:	parestesia

Silmät

Harvinainen:	vähentynyt kyynelnesteen erity
Tuntematon:	akkommodaatiohäiriö

Sydän

Melko harvinainen:	sinusbradykardia
Harvinainen:	AV-katkos
Tuntematon:	bradyarytmia

Verisuonisto

Hyvin yleinen:	ortostaattinen hypotensio
Melko harvinainen:	Raynaud'n oireyhtymä

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Harvinainen:	nenän kuivuus
--------------	---------------

Ruoansulatuselimistö

Hyvin yleinen:	suun kuivuminen
Yleinen:	ummetus, pahoinvointi, sylkirauhaskipu, oksentelu
Harvinainen:	paksusuolen valetukkeuma

Iho ja ihonalainen kudokset

Melko harvinainen:	kutina, ihottuma, urtikaria
Harvinainen:	alopekia

Sukupuolielimet ja rinnat

Yleinen:	erektiohäiriö
----------	---------------

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Yleinen:	uupumus
Melko harvinainen:	huonovointisuus

Tutkimukset

Harvinainen:	kohonneet verensokeriarvot
--------------	----------------------------

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 FIMEA4.9 Yliannostus

Oireet: Klonidiinilla on suuri terapeuttinen leveys. Intoksikaation oireet johtuvat yleisestä sympaattisen hermoston depressiosta. Oireita ovat 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: Potilaan tilan huolellinen seuranta ja oireenmukainen hoito. Hypotensioon: nesteytys ja tarvittaessa esim. dopamiini-infuusio. Bradykardiaan: atropiini.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä, ATC-koodi: antiadrenergiset verenpainelääkkeet, ATC-koodi:C02AC01

Farmakodynaamiset vaikutukset

Klonidiini alentaa pääasiassa keskushermoston sympaattista aktiivisuutta, mistä on seurauksena perifeerisen ja renaalisen vastuksen aleneminen sekä sydämen lyöntitiheyden ja verenpaineen lasku. Munuaisten verenvirtauksessa ja glomerulusfiltraatiossa ei tapahdu olennaisia muutoksia. Klonidiini ei vaikuta normaaleihin posturaalisiin reflekseihin, minkä vuoksi ortostaattiset oireet ovat lieviä ja harvinaisia.

Klonidiini alentaa systolista ja diastolista verenpainetta kaikentyypisissä verenpainetaudeissa, ei kuitenkaan feokromosytoomassa. Se vaikuttaa jo pieninä annoksina ja sen terapeuttinen leveys on suuri. Catapresania voidaan käyttää myös hypertensiotilalla, joilla on obstruktiivinen keuhkosairaus, sydäninsuffiensiä, diabetes tai perifeerisiä verenkiertohäiriöitä.

Pitkäaikaishoidossa sydämen minuuttitulavuus palautuu yleensä lähtötasolle perifeerisen vastuksen säilyessä alentuneena. Sykkeen hidastumista on havaittu useimmilla klonidiinia saavilla potilailla, mutta se ei kuitenkaan muuta normaalia hemodynaamista vastetta rasitukselle.

Kliininen teho ja turvallisuus

Klonidiinin tehoa verenpainetaudin hoidossa on tutkittu viidessä kliinisessä tutkimuksessa lapsipotilailla. Tehokkuustiedot vahvistavat klonidiinin ominaisuudet systolisen ja diastolisen verenpaineen laskussa. Lopullista johtopäätöstä klonidiinin käytöstä verenpainetaudista kärsivien lasten hoidossa ei kuitenkaan voida tehdä johtuen rajallisesta tutkimusaineistosta sekä metodologisista puutteista.

Pediatriset potilaat

Klonidiinin tehoa on selvitetty myös muutamassa kliinisessä tutkimuksessa ADHD:sta, Touretten syndroomasta tai änkytyksestä kärsivillä lapsipotilailla. Klonidiinin tehoa näiden sairauksien hoidossa ei ole osoitettu.

Lisäksi lapsipotilaille on tehty kaksi pienempää tutkimusta liittyen migreeniin, joista kumpikaan ei osoittanut klonidiinin tehoa.

Pediatrisissa tutkimuksissa yleisimmät haittavaikutukset olivat uneliaisuus, suun kuivuminen, päänsärky, heitehuimaus sekä unettomuus. Näillä haittavaikutuksilla saattaa olla vakavia vaikutuksia lapsipotilaiden päivittäiseen toimintakykyyn. Kaiken kaikkiaan klonidiinin turvallisuutta ja tehoa lapsilla ja nuorilla ei ole osoitettu (ks. kohta 4.2).

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen ja jakautuminen

Klonidiinin farmakokineetiikka on verrannollinen annokseen annosvälillä 75–300 µg. Klonidiini imeytyy hyvin ja se läpikäy vähäisen ensikierron metabolian. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 1–3 tunnin kuluessa oraalisen annon jälkeen. Klonidiinin sitoutumisaste plasman proteiineihin on 30 - 40 %. Klonidiini jakaantuu nopeasti ja laajasti kudoksiin ja läpäisee veri-aivo-esteen sekä istukan. Klonidiini erittyy ihmisen rintamaitoon. Klonidiinin vaikutuksesta vastasyntyneeseen ei ole kuitenkaan riittävästi tietoja.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Klonidiinin terminaalisen eliminaation puoliintumisajan plasmassa on havaittu vaihtelevan 5 tunnista 25,5 tuntiin. Potilaan sukupuoli tai rotu ei vaikuta puoliintumisaikaan, mutta vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, se voi olla pidentynyt jopa 41 tuntiin. Annoksesta noin 70 % erittyy virtsaan, suurin osa (40 - 60 % annoksesta) muuttumattomana klonidiinina. Päämetaboliitti p-hydroksiklonidiini on farmakologisesti inaktiivinen. Arviolta 20 % kokonaisannoksesta erittyy ulosteeseen. Ruoka tai rotu ei vaikuta klonidiinin farmakokineetiikkaan. Antihypertensiivinen vaikutus saavutetaan plasmapitoisuudella 0,2 - 2,0 ng/ml potilailla, joilla on normaali munuaistoiminta. Verenpainetta alentava vaikutus heikkenee tai laskee, kun pitoisuus plasmassa on yli 2,0 ng/ml.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Akuutti toksisuus:

Oraalisia ja parenteraalisia kerta-annostoksisuustutkimuksia on tehty eri eläinlajeilla. Arvioitu oraalinen LD₅₀-arvo oli 70 mg/kg (hiiri), 190 mg/kg (rotta) >15 mg/kg (koira) ja apinoilla 150 mg/kg. Subkutaaninen LD₅₀-arvo oli koirilla >3 mg/kg ja rotilla 153 mg/kg. Intravenoosinen LD₅₀-arvo oli välillä 6 mg/kg (koira) ja < 21 mg/kg (rotta).

Toksiset oireet eri lajeilla klonidiinialtistuksen jälkeen, jotka olivat yhteneväisiä kaikille eläinlajeille antoreitistä riippumatta olivat eksoftalmia, ataksia ja vapina. Kuolettavalla annoksella esiintyi tooniskloonisia kouristuksia. Lisäksi havaittiin eläinlajista riippuen kiihtyneisyyttä, aggressiivisuutta ja sedaatiota (hiiri, rotta, koira), salivaatiota ja takypneaa (koira), hypotermiaa ja apatiaa (apina).

Krooninen toksisuus:

Oraalisissa toksisuustutkimuksissa, aina 18 kk:een asti, klonidiini oli hyvin siedetty annoksella 0,1 mg/kg (rotta), 0,03 mg/kg (koira) ja 1,5 mg/kg (apina). 13 viikon tutkimuksessa rotalla NOAEL-annos (No observed Adverse Effect Level) subkutaanisesti oli 0,05 mg/kg.

Intravenoosisen annon jälkeen 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 seerumin transaminaasit, alkalinen fosfataasi ja alfa-globuliinitasot sekä fokaalinen maksanekroosi (koira).

Teratologia:

Klonidiinilla ei havaittu olevan teratogeenista potentiaalia hiirillä ja rotilla annoksella 2,0 mg/kg per os tai kaneilla annoksella 0,09 mg/kg per os eikä sc-annon (0,015 mg/kg rotta) tai iv-annon (0,15 mg/kg kani) jälkeen. Annostelun kestosta riippuvaisen takaisinimeytymisen huomattiin lisääntyvän rotilla oraalilla annoksella > 0,015 mg/kg/vrk. Rottien hedelmällisyys ei heikentynyt aina annokseen 0,15 mg/kg asti. Annokset aina 0,075 mg/kg asti eivät vaikuttaneet jälkeläisten peri- ja postnataaliseseen kehitykseen.

Klonidiinilla ei havaittu mutageenisia ominaisuuksia Ames-testissä tai mikronukleustestissä hiirellä. Klonidiini ei ollut tuumorigeeninen karsinogeenisuustutkimuksessa rotalla. Paikallisesti herkistävää potentiaalia ei havaittu marsuilla ja kaneilla tehdyissä iv ja ia tutkimuksissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti 36 mg, kalsiumvetyfosfaatti, maissitärkkelys, vedetön kolloidinen piidioksidi, povidoni, muunneltu tärkkelys, steariinihappo

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko

100 tablettia läpipainopakkausessa (PVC/PVDC/alumiini).

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisohjeita.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Glenwood GmbH
Pharmazeutische Erzeugnisse
Arabellastr.17
81925 München
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

5038

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22.11.1967

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 06.06.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.06.2020