

13. oktober 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Clotaxip, injektionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

32173

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Clotaxip

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver ml opløsning (= 1 ampul) indeholder 150 mikrogram clonidinhydrochlorid.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Injektionsvæske, opløsning

Farveløs, klar opløsning uden synlige partikler, pH 5,0-7,0.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Clotaxip er indiceret til behandling af hypertensive kriser hos voksne over 18 år.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Behandling af hypertensive kriser kræver konstant lægeopsyn. Dosen af Clotaxip skal bestemmes på baggrund af trykresponset hos den enkelte patient. Ampullerne med Clotaxip kan administreres i forbindelse med hypertensive episoder og kun til hospitalsindlagte patienter.

Parenteral administration af Clotaxip bør ske, mens patienten ligger ned, for at undgå ortostatiske hændelser.

Subkutane eller intramuskulære injektioner af Clotaxip bør gives i doser på 150 mikrogram (= 1 ml) pr. injektion.

Ved intravenøs infusion skal 1 ml af injektionsvæsken fortyndes i 10 ml 0,9 % natriumchloridopløsning. Den anbefalede dosis til intravenøs infusion er 0,2 mikrogram/kg/minut. For at undgå forbigående blodtryksstigninger bør infusionshastigheden ikke overstige 0,5 mikrogram/kg/minut. Der bør ikke anvendes mere end 150 mikrogram pr. infusion.

Om nødvendigt kan Clotaxip administreres parenteralt op til fire gange om dagen.

For instruktioner om fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

Nedsat nyrefunktion

Doseringen skal justeres (se pkt. 4.4 og 5.2) i henhold til:

* det individuelle antihypertensive respons, som kan variere meget hos patienter med nedsat nyrefunktion.
* graden af nedsat nyrefunktion.

Nøje monitorering er påkrævet.

Eftersom hæmodialyse kun fjerner en minimal mængde clonidin, er det ikke nødvendigt at give yderligere clonidin efter dialyse.

Pædiatrisk population

Clotaxips sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er ikke klarlagt.

Det frarådes derfor at anvende Clotaxip til pædiatriske patienter under 18år.

**4.3 Kontraindikationer**

Clotaxip bør ikke anvendes til patienter med:

* overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
* svær bradyarytmi, enten som følge af syg sinus-syndrom eller atrioventrikulært blok af anden eller tredje grad.
* hypotension.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Clotaxip bør anvendes med forsigtighed hos patienter med svær koronarinsufficiens, kronisk nyresvigt, cerebrovaskulær sygdom, nyligt myokardieinfarkt, mild eller moderat bradyarytmi og obstipation.

Administration til patienter med polyneuropati, Raynauds sygdom og anden okklusiv perifer arteriesygdom skal ske med største forsigtighed.

Ved hypertension på grund af fæokromocytom kan der ikke forventes nogen terapeutisk virkning af Clotaxip.

Ligesom det er tilfældet med andre antihypertensiva, bør behandling med Clotaxip monitoreres særligt nøje hos patienter med hjertesvigt eller svær koronar hjertesygdom.

Clonidin, det aktive stof i Clotaxip, og dets metabolitter udskilles i omfattende grad i urinen. Doseringen skal justeres hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2 og 5.2)

I den første uge af behandlingen kan Clotaxips hypotensive virkning være forbundet med en sederende virkning (se pkt. 4.8). Sederingen aftager som regel i løbet af behandlingen. Om nødvendigt skal doseringen reduceres under lægeligt opsyn.

Der skal også udvises forsigtighed hos depressive patienter eller patienter, der har lidt af depressive forstyrrelser, da der er i sjældne tilfælde er rapporteret om indtræden eller forstærkning af sådanne forstyrrelser i forbindelse med clonidinbehandling (se pkt. 4.8).

Patienterne skal informeres om, at clonidin kan forstærke virkningen af andre midler, der hæmmer centralnervesystemet, såsom opioidagonister, analgetika, barbiturater, sedativa, anæstetika og alkohol (se pkt. 4.5).

Seponering af behandlingen

Hvis det er nødvendigt at afbryde behandlingen, må det kun ske under lægeopsyn ved gradvis dosisnedtrapning over en periode på nogle dage for at undgå en hurtig stigning i blodtrykket og typiske symptomer herpå (rastløshed, palpitationer, nervøsitet, tremor, hovedpine, kvalme osv.). Lægen bør reducere dosen gradvist over 2-4 dage, når behandlingen skal seponeres. Markant stigning i blodtrykket efter seponering af Clotaxip kan reverseres med intravenøst phentolamin eller tolazolin (se pkt. 4.5). Hvis langvarig behandling med en betablokker skal afbrydes, skal betablokkeren nedtrappes først, derefter clonidin.

Patienter, der bruger kontaktlinser, bør informeres om, at behandling med Clotaxip kan medføre nedsat tåresekretion.

Der er utilstrækkelig understøttende evidens for clonidins anvendelse og sikkerhed hos børn og unge fra randomiserede kontrollerede studier. Derfor kan clonidin ikke anbefales i denne population (se pkt. 4.2).

Clotaxip indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. ampul, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Hvis lægemidlet fortyndes i 10 ml 0,9 % NaCl injektionsvæske, indeholder den fortyndede opløsning 38,9 mg natrium pr. 10 ml, svarende til 2 % af den WHO-anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Kardiovaskulære midler

Det blodtryksfald, som clonidin forårsager, kan øges yderligere ved samtidig administration af andre hypotensive midler. Dette kan være af terapeutisk nytte i tilfælde af andre antihypertensiva, såsom diuretika, vasodilatatorer, betablokkere, calciumantagonister og ACE-hæmmere, men virkningen af alfa1-blokkere er uforudsigelig.

Midler, der øger blodtrykket eller forårsager retention af natriumion og væske, såsom non-steroide antiinflammatoriske lægemidler, kan reducere clonidins terapeutiske virkning.

Midler med alfa2-adrenoceptorblokerende egenskaber, såsom phentolamin og tolazolin, kan ophæve de alfa2-adrenoceptormedierede virkninger af clonidin på dosisafhængig vis (se pkt. 4.4).

Samtidig administration af lægemidler med negativ kronotrop eller dromotrop virkning, såsom betablokkere eller digitalisglykosider, kan forårsage eller forstærke bradyarytmi.

Det kan ikke udelukkes, at samtidig administration af en betablokker vil medføre eller forstærke perifere vaskulære forstyrrelser.

Antidepressiva og antipsykotika  
Samtidig administration af tricykliske antidepressiva eller neuroleptika med α-receptor-blokerende virkning kan reducere eller ophæve clonidins antihypertensive virkning og fremkalde eller forværre ortostatiske reguleringsforstyrrelser.

Observationer hos patienter med alkoholdelirium tyder på, at høje intravenøse doser af clonidin kan øge det arytmogene potentiale (QT-forlængelse, ventrikelflimmer) af høje intravenøse haloperidoldoser. Årsagssammenhængen og relevansen i forbindelse med antihypertensiv behandling er ikke klarlagt.

CNS-depressiva og alkohol

Clonidin kan forstærke virkningen af midler, der hæmmer centralnervesystemet, og alkohol (se pkt. 4.4).

Psykostimulantia

Der er rapporteret om alvorlige hændelser, herunder pludselig død, ved samtidig brug af clonidin og methylphenidat, selvom der ikke er klarlagt en årsagssammenhæng med kombinationen. Sikkerheden ved samtidig brug af clonidin og methylphenidat er ikke blevet systematisk undersøgt.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er begrænsede data fra anvendelse af clonidin til gravide kvinder. Ligesom alle andre lægemidler bør Clotaxip kun anvendes til gravide kvinder, hvis det vurderes at være absolut nødvendigt, og det skal ske under direkte lægeopsyn. Mor og barn bør overvåges nøje.

Clonidin krydser placentabarrieren og kan reducere fosterets hjertefrekvens. Der er ingen specifikke data vedrørende den langsigtede virkning af prænatal eksponering for lægemidlet. Orale formuleringer af clonidin er at foretrække i graviditeten. Intravenøs administration af clonidin bør undgås.

Non-kliniske dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger, hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). En forbigående stigning i blodtrykket hos det nyfødte barn post partum kan ikke udelukkes.

Amning

Clonidin udskilles i human mælk. Der er imidlertid utilstrækkelige oplysninger vedrørende virkningen hos nyfødte. Derfor bør Clotaxip ikke anvendes i ammeperioden.

Fertilitet

Der er ikke udført kliniske studier af clonidins virkning på fertiliteten hos mennesker. Non-kliniske studier med clonidin indikerer ingen indirekte skadelige virkninger, hvad angår fertilitetsindekset (se pkt. 5.3)

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Der er ikke udført studier af indvirkningen på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Patienterne skal imidlertid informeres om, at de kan opleve bivirkninger, såsom svimmelhed, sedering og akkommodationsforstyrrelser, under behandlingen med Clotaxip (se pkt. 4.8). Derfor bør patienterne rådes til at være forsigtige med at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Hvis patienterne oplever ovenfor nævnte bivirkninger, bør de undgå potentielt farlige opgaver, såsom at føre motorkøretøj og betjene maskiner, i mindst 4-6 timer efter indgivelse af Clotaxip, indtil den antihypertensive virkning er forsvundet.

**4.8 Bivirkninger**

De fleste bivirkninger er milde og forsvinder som regel ved fortsat behandling. De hyppigste bivirkninger er svimmelhed, sedering, ortostatisk hypotension og mundtørhed.

Bivirkningerne er anført nedenfor efter systemorganklasse og følgende hyppighedskategorier:

Meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000), meget sjælden (< 1/10.000) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasser** | **Hyppighed** | **Bivirkninger, der er set med clonidin** |
| **Det endokrine system** | Sjælden | Gynækomasti. |
| **Psykiske forstyrrelser** | Almindelig  Ikke almindelig  Ikke kendt | Depression, søvnforstyrrelser  Vrangforestillinger, hallucinationer, mareridt.  Forvirring, nedsat libido. |
| **Nervesystemet** | Meget almindelig  Almindelig  Ikke almindelig | Svimmelhed, sedering.  Hovedpine.  Paræstesi. |
| **Øjne** | Sjælden  Ikke kendt | Nedsat tåresekretion.  Akkommodationsforstyrrelser. |
| **Hjerte** | Ikke almindelig  Sjælden  Ikke kendt | Sinusbradykardi.  Atrioventrikulært blok.  Bradyarytmi. |
| **Vaskulære sygdomme** | Meget almindelig  Ikke almindelig | Ortostatisk hypotension.  Raynauds fænomen. |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** | Sjælden | Nasal tørhed. |
| **Mave-tarm-kanalen** | Meget almindelig  Almindelig  Sjælden | Mundtørhed.  Obstipation, kvalme, smerter i spytkirtlerne, opkastning.  Pseudoobstruktion af colon. |
| **Hud og subkutane væv** | Ikke almindelig  Sjælden | Pruritus, udslæt, urticaria.  Alopeci. |
| **Det reproduktive system og mammae** | Almindelig | Erektil dysfunktion. |
| **Almene symptomer og reaktioner administrationsstedet** | Almindelig  Ikke almindelig | Fatigue.  Utilpashed. |
| **Undersøgelser** | Sjælden | Forhøjet blodglucose. |

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Symptomer

Clonidin er kendetegnet ved et bredt terapeutisk virkningsspektrum. Manifestationerne ved intoksikation skyldes generel hæmning af det sympatiske nervesystem og omfatter pupilforsnævring, letargi, bradykardi, hypotension, hypotermi, døsighed inklusive koma samt respirationsdepression inklusive apnø. Paradoksal hypertension som følge af stimulering af perifere α1-receptorer kan forekomme.

Behandling

Der er ingen specifik antidot mod overdosering af clonidin.

Understøttende behandling kan omfatte atropinsulfat for symptomatisk bradykardi og intravenøse væsker og/eller inotrope sympatomimetika for hypotension. Svær, vedvarende hypertension kan kræve korrigering med alfa-adrenoceptor-blokerende midler.

Naloxon kan være et nyttigt supplement til behandling af clonidin-forårsaget respirationsdepression.

**4.10 Udlevering**

A

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antihypertensiva; imidazolinreceptoragonister.

ATC-kode: C02AC01.

Virkningsmekanisme

Clonidin virker primært på centralnervesystemet, hvilket resulterer i reduceret sympatisk outflow og nedsat perifer modstand, renal vaskulær modstand, hjertefrekvens og blodtryk

Farmakodynamisk virkning

Den renale blodgennemstrømning og den glomerulære filtrationshastighed forbliver stort set uændrede.

Normale posturale reflekser er intakte, og derfor er ortostatiske symptomer milde og sjældne. Under langvarig behandling vender minutvolumen som regel tilbage til kontrolværdien, hvorimod den perifere modstand forbliver reduceret.

Klinisk virkning og sikkerhed

Der er set langsommere puls hos de fleste patienter, der har fået clonidin, men lægemidlet ændrer ikke det normale hæmodynamiske respons på motion.

Pædiatrisk population

Clonidins virkning ved behandling af hypertension er blevet undersøgt i fem kliniske studier med pædiatriske patienter. Virkningsdataene bekræfter clonidins egenskaber med hensyn til reduktion af det systoliske og diastoliske blodtryk. På grund af begrænsede data og metodologiske mangler kan der imidlertid ikke drages nogen endelig konklusion vedrørende brug af clonidin hos hypertensive børn.

Overordnet set er clonidins sikkerhed og virkning hos børn og unge ikke blevet klarlagt (se pkt. 4.2).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption og fordeling

Clonidins farmakokinetik er dosisproportional i intervallet 75-300 mikrogram. Clonidin fordeles hurtigt og i omfattende grad til vævene og krydser blod-hjerne-barrieren og placentabarrieren. Clonidins gennemsnitlige fordelingsvolumen er cirka 3,2-3,5 l/kg. Plasmaproteinbindingen er 30-40%. Clonidin udskilles i human mælk. Der er imidlertid utilstrækkelige data vedrørende virkningen hos nyfødte.

Biotransformation og elimination

Clonidins terminale eliminationshalveringstid ligger i området 5-25,5 timer. Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion kan den være forlænget til op til 41 timer. Cirka 70 % af den indgivne dosis bliver udskilt via urinen, primært i form af uomdannet moderstof (40-60 % af dosen). Hovedmetabolitten (p-hydroxy-clonidin) er farmakologisk inaktiv. Cirka 20 % af den totale mængde udskilles via fæces.

Patientens køn og race har ingen indvirkning på clonidins farmakokinetik.

Den antihypertensive virkning opnås ved en plasmakoncentration i intervallet fra 0,2 til mindre end 2,0 ng/ml hos patienter med normal nyrefunktion. Den hypotensive virkning svækkes eller falder ved plasmakoncentrationer over 2,0 ng/ml.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Der er gennemført toksicitetsstudier med enkeltdoser af clonidin hos diverse dyrearter via oral og parenteral administration, hvor der blev opnået DL50-værdier ved oral administration på cirka 70 mg/kg (mus), 70 mg/kg (rotter), > 15 mg/kg (hunde) og 150 mg/kg (aber). Der blev opnået følgende DL50-værdier ved subkutan administration: > 3 mg/kg hos hunde og 153 mg/kg hos rotter. Den dødelige dosis ved intravenøs administration lå i intervallet fra 6 mg/kg (hunde) til < 21 mg/kg (rotter).

Tegnene på toksicitet på tværs af arterne efter eksponering for clonidin omfattede eksoftalmi, ataksi og tremor, uanset administrationsvej. Ved dødelige doser ses der tonisk-kloniske anfald. Der er også set ekscitation og aggressivitet skiftevist sedering (mus, rotter, hunde), spytdannelse og takypnø (hunde), hypotermi og apati (aber).

I toksicitetsstudier af 18 måneders varighed med gentagne orale doser var clonidin veltolereret i orale doser på 0,1 mg/kg (rotter), 0,03 mg/kg (hunde) og 1,5 mg/kg (aber). Niveauet uden toksiske virkninger (NOAEL) efter subkutan administration hos rotter i et 13-ugers studie var 0,05 mg/kg. Ved intravenøs administration blev 0,01 mg/kg tolereret hos kaniner og hunde i henholdsvis 5 og 4 uger. Højere doser forårsager hyperaktivitet, aggressivitet og nedsat fødeindtag og forårsager vægtøgning (rotter), sedering (kaniner) eller kardio- og hepatomegali med øgede plasmaniveauer af GPT, basisk fosfatase og α-globuliner samt fokal levernekrose (hunde).

Der blev ikke set teratogent potentiale efter oral administration af 2,0 mg/kg hos mus og rotter, oral administration af 0,09 mg/kg hos kaniner, subkutan administration af 0,015 mg/kg hos rotter og intravenøs administration af 0,15 mg/kg hos kaniner. Der er set øget reabsorption ved orale doser > 0,015 mg/kg/dag hos rotter, dog afhængigt af administrationsvarigheden. Der er ingen indvirkning på fertiliteten hos rotter ved orale doser op til 0,15 mg/kg. Doser op til 0,075 mg/kg påvirker ikke den peri- og postnatale udvikling. Der blev ikke set mutagent potentiale ved Ames’ test eller mikronukleustest. I ét karcinogenicitetsstudie hos rotter blev det rapporteret, at clonidin ikke var karcinogent. Der blev ikke set nogen tendens til lokal irritation eller sensibilisering efter intravenøs og intraarteriel administration hos marsvin og kaniner.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Natriumchlorid

Saltsyre, koncentreret (til pH-justering)

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

**6.3 Opbevaringstid**

5 år.

Skal anvendes umiddelbart efter åbning af ampullen. Overskydende opløsning skal kasseres.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Farveløse glasampuller med 1 ml.

Pakningsstørrelser: 5 og 10 ampuller.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Lægemidlet skal gennemses inden brug. Lægemidlet må ikke anvendes, hvis der er synlige tegn på nedbrydning (f.eks. partikler eller misfarvning).

Én ampul kan fortyndes i minimum 10 ml natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9 %). Opløsningen skal anvendes umiddelbart efter fortynding.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

2care4 Generics ApS

Stenhuggervej 12-14

6710 Esbjerg

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

64890

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

15. september 2021

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

13. oktober 2023