

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Catapresan® 150 mikrog tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Catapresan tabletit sisältävät vaikuttavana aineena klonidiinihydrokloridia 150 mikrog

Apuaineet, ks. 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

Annos määritetään yksilöllisesti potilaan hoitovasteen mukaan.

Lievässä ja kohtalaisessa hypertensiossa tavallinen aloitusannos on 75 - 200 µg 2 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:

Munuaisten vajaatoimintapotilailla annos tulee säätää yksilöllisesti antihypertensiivisen vasteen 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.

Lapset ja nuoret:

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 muille valmisteeseen sisällyttäville aineille; "sick sinus" -oireyhtymästä tai 2. tai 3. asteen AV-katkoksesta johtuva bradyarytmia.

Harvinaiset perinnölliset sairaudet, joiden takia potilas ei siedä valmisteeseen 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 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.

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 haittavaikutuksia kuolema mukaan lukien on raportoitu erityisesti lasten ADHD:n off-label käytössä yhdessä metyyliifenidaatin kanssa. Tämän vuoksi yhteiskäyttöä ei suositella.

Suosittelun enimmäisannos vuorokaudessa sisältää 216,3 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 bradykardisia rytmihäiriöitä.

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 kammiovärinä). Syysuhdetta tai relevanssia antihypertensiiviseen hoitoon ei ole todettu. Klonidiini saattaa lisätä sentraalisesti vaikuttavien aineiden sekä alkoholin vaikutuksia.

4.6 Raskaus ja imetys

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. Mahdollista synnytyksen jälkeistä lyhytaikaista verenpaineen nousua ei voida sulkea pois.

Mikäli raskauden aikana käytetään Catapresania, se tulisi annostella tabletteina, ja välttää iv-annostelua. Klonidiinin prenataalikäytön pitkäaikaisvaikutuksista ei ole riittävästi kokemusta. Catapresan valmisteiden käyttöä imetyksen aikana ei suositella puuttuvien tietojen johdosta.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Catapresan valmisteiden käyttö saattaa aiheuttaa väsymystä ja siten heikentää autolla ajokykyä ja kykyä käyttää koneita.

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 erityys

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 kudος

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

4.9 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
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 refleksiin, 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 hypertensiopotilailla, joilla on obstruktiivinen keuhkosairaus, sydäninsuffiensi, diabetes tai perifeerisiä verenkiertohäiriöitä. Pitkäaikaishoidossa sydämen minuuttitilavuus palautuu yleensä lähtötasolle perifeerisen vastuksen säilyessä alentuneena. Sykkeen hidastumista on havaittu useimmilla klonidiinia saavilla potilailla, mutta se ei kuitenkaan muuta normaalia hemodynaamista vastetta rasitukselle.

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.

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 Farmakokinetiikka

Klonidiinin farmakokinetiikka on verrannollinen annokseen annosvälillä 100 - 600 µg. Klonidiini imeytyy hyvin, eikä sillä ole ensikierron metaboliaa. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 1 -3 tunnin kuluessa oraalisen annon jälkeen. Klonidiini jakaantuu nopeasti ja laajasti kudoksiin ja läpäisee veri-aivo-esteen sekä istukan. Klonidiinin sitoutumisaste plasman proteiineihin on 30 - 40 %. Klonidiinin keskimääräinen puoliintumisaika plasmassa on noin 13 tuntia vaihdellen 10 ja 20 tunnin välillä. Potilaan sukupuoli tai rotu eivät 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 farmakokinetiikkaan. Antihypertensiivinen vaikutus saavutetaan plasmapitoisuudella 0,2 - 1,5 ng/ml potilailla, joilla on normaali eritystoiminta. Plasmapitoisuuden nousu edellä mainitun arvon yläpuolelle ei enää merkitsevästi lisää antihypertensiivistä vaikutusta.

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) >30 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 26 mg/kg (hiiri), 69 mg/kg (rotta), 45 mg/kg (kani) ja koirilla 6,25 mg/kg.

Toksiset oireet eri lajeilla klonidiinialistuksen 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), salivaatiotaja 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 0,1 mg/kg (4 viikkoa) ja kaneilla 0,01 mg/kg (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. Rottien hedelmällisyys ei heikentynyt aina annokseen 0,075 mg/kg asti. Annokset aina 0,15 mg/kg asti eivät vaikuttaneet jälkeläisten peri- ja postnataaliseen 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, liukeneva 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(-tyypit) ja pakkauskoko(-koot)

100 tablettia läpipainopakkauksessa (PVC/PVDC/alumiini).

6.6 Käyttö- ja käsittely- (sekä hävittämis)ohjeet

Ei erityisohjeita

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

5038

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

22.11.1967 / 06.06.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20.05.2011