

Tento dokument je odbornou informací k léčivému přípravku, který je předmětem specifického léčebného programu. Odborná informace byla předložena žadatelem o specifický léčebný program. Nejedná se o dokument schválený Státním ústavem pro kontrolu léčiv.

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

CLONIDINA CLORIDRATO BIOINDUSTRIA L.I.M. 150 mikrogramů/ml injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna ampule obsahuje léčivou látku 150 mikrogramů klonidin-hydrochloridu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok pro subkutánní, intramuskulární a pomalé intravenózní podání.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Hypertenzní krize a případy hypertenze, kdy je dočasně nemožné perorální podání nebo je považováno za nedostatečné. Parenterální podání je vyhrazeno pro hospitalizované pacienty.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba hypertenze vyžaduje neustálý lékařský dohled. Dávka přípravku CLONIDINA CLORIDRATO BIOINDUSTRIA L.I.M. by měla být stanovena individuálně podle antihypertenzní reakce u pacienta. U případů hypertenzních krizí a hospitalizovaných pacientů lze použít ampule přípravku CLONIDINA CLORIDRATO BIOINDUSTRIA L.I.M. Při subkutánním nebo intramuskulárním podání přípravku CLONIDINA CLORIDRATO BIOINDUSTRIA L.I.M. musí pacient ležet, aby se zabránilo příležitostným ortostatickým jevům. Injekci lze podat subkutánně, intramuskulárně nebo pomalu intravenózně (1 ampule zředěná v nejméně 10 ml fyziologického roztoku, doba trvání injekce 10 minut). Pro podání intravenózní infuze se doporučuje dávka 0,2 mikrogramů/kg/min. Rychlost infuze by neměla překročit 0,5 mikrogramu/kg/min, aby se zabránilo přechodnému zvýšení tlaku. U infuze by neměla být překročena dávka 150 mikrogramů. V případě potřeby lze ampule podávat parenterálně 4krát denně. Roztok musí být použit ihned po otevření ampule, veškeré nespotřebované množství musí být zlikvidováno. Z mikrobiologického hlediska by měl být roztok použit ihned po naředění. Pokud se nepoužije okamžitě, za podmínky a dobu použití odpovídá uživatel, který musí přijmout veškerá nezbytná opatření, aby zabránil kontaminaci.

Renální insuficience

Dávku je třeba upravit podle individuální reakce na antihypertenzivum, která může být u pacientů s renální insuficiencí velmi variabilní, a to podle stupně poškození ledvin. Je nutné pečlivé sledování. Vzhledem k tomu, že běžnou hemodialýzou je eliminována pouze malá část klonidinu, není potřeba lék po dialýze dále podávat.

Pediatrická populace

Pro použití klonidinu u dětí a dospívajících mladších 18 let nejsou k dispozici dostatečné studie. Použití klonidinu se proto nedoporučuje u pediatrických pacientů mladších 18 let.

4.3 Kontraindikace

CLONIDINA CLORIDRATO BIOINDUSTRIA L.I.M. se nesmí podávat pacientům se zjištěnou precitlivělostí na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku a pacientům se závažnou

bradyarytmií způsobenou buď onemocněním sinoatriálního uzlu, nebo atrioventrikulární bloádou 2. nebo 3. stupně.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

CLONIDINA CLORIDRATO BIOINDUSTRIA L.I.M. by měl být podáván s opatrností u pacientů s těžkou koronární insuficiencí, chronickou renální insuficiencí, cerebrovaskulárním onemocněním, nedávným infarktem myokardu a mírnou až středně těžkou bradyarytmií a zácpou. Podávání pacientům trpícím polyneuropatií, Raynaudovou chorobou a jinými obstrukčními onemocněními periferního oběhu by mělo být prováděno se zvýšenou opatrností; podobná opatření je třeba dodržovat u pacientů s depresí nebo u těch, kteří trpěli depresivními poruchami, protože během léčby klonidinem byly hlášeny vzácné případy nástupu nebo zhoršení těchto depresivních poruch (viz bod 4.8 „Nežádoucí účinky“). Přípravek CLONIDINA CLORIDRATO BIOINDUSTRIA L.I.M. není účinný u hypertenze způsobené feochromocytomem. Klonidin, léčivá látka přípravku CLONIDINA CLORIDRATO BIOINDUSTRIA L.I.M., a jeho metabolity jsou ve velké míře vylučovány ledvinami. V případě renální insuficience je nutná zvláště pečlivá úprava dávkování (viz bod 4.2 „Dávkování a způsob podání“). Léčba přípravkem CLONIDINA CLORIDRATO BIOINDUSTRIA L.I.M., stejně jako léčba jinými antihypertenzivy, by měla být zvláště pečlivě sledována u pacientů se srdečním selháním nebo se závažným onemocněním koronárních tepen. Během prvního týdne léčby může být hypotenzní působení přípravku CLONIDINA CLORIDRATO BIOINDUSTRIA L.I.M. doprovázeno sedativním účinkem. Sedace obvykle odezní během pokračující terapie. Pokud je to nutné, snížení dávky by mělo být provedeno pod lékařským dohledem. Pacienti by měli být upozorněni, že klonidin může zvyšovat účinek jiných látek tlumících CNS, jako jsou agonisté opioidů, analgetika, barbituráty, sedativa, anestetika nebo alkohol. Jakékoli přerušení léčby musí probíhat výhradně pod lékařským dohledem a s postupným snižováním dávek v průběhu několika dnů, aby se předešlo následnému prudkému zvýšení krevního tlaku s klasickými příznaky (neklid, bušení srdce, nervozita, třes, bolest hlavy, nevolnost atd.). Pacienti by proto měli být upozorněni, aby nepřerušovali léčbu bez předchozí konzultace s lékařem. Pokud má být léčba přerušena, lékař by měl postupně snižovat dávku během 2–4 dnů. Nadměrné zvýšení krevního tlaku po přerušení léčby přípravkem CLONIDINA CLORIDRATO BIOINDUSTRIA L.I.M. lze zvrátit intravenózním podáním fentolaminu nebo tolazolinu (viz bod 4.5 „Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce“). Pokud je nutné přerušit dlouhodobou souběžnou léčbu β -blokátory, β -blokátor by měl být vysazen několik dní před postupným ukončením podávání klonidinu. U pacientů, u kterých se vyskytly lokální kožní reakce po podání transdermální náplasti obsahující léčivou látku klonidin-hydrochlorid, může přechod na perorální léčbu klonidinem vést k rozsáhlé vyrážce. Pacienti používající kontaktní čočky, by měli být upozorněni, že léčba přípravkem CLONIDINA CLORIDRATO BIOINDUSTRIA L.I.M. může snížit slzení očí. Použití a bezpečnost klonidinu u dětí a dospívajících nebyla v randomizovaných kontrolovaných studiích dostatečně prokázána, a proto nelze jeho použití u této populace pacientů doporučit (viz bod 4.2 „Dávkování a způsob podání“). Zejména byly pozorovány závažné nežádoucí účinky, včetně úmrtí, když byl klonidin používán „off-label“ v kombinaci s methylfenidatem u dětí s ADHD (porucha pozornosti s hyperaktivitou). Proto se použití klonidinu v této kombinaci nedoporučuje. Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné ampuli, tj. v podstatě „neobsahuje sodík“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Snížení krevního tlaku vyvolané klonidinem může být zesíleno současným podáváním jiných hypotenziv. Toho lze terapeuticky využít podáváním jiných typů antihypertenziv, jako jsou diuretika, vazodilatancia, β -blokátory, blokátory kalciových kanálů a inhibitory ACE, nikoli však α_1 -blokátory. Léky, které vyvolávají zvýšení krevního tlaku nebo retenci vody a sodíkových iontů, jako jsou nesteroidní protizánětlivé léky, mohou snížit účinnost klonidinu. Látky s α_2 -blokující aktivitou, jako jsou fentolamin a tolazolin, mohou inhibovat účinky klonidinu zprostředkované α_2 -receptorem v závislosti na dávce. Současné podávání látek s negativně chronotropní nebo dromotropní aktivitou, jako jsou β -blokátory nebo digitalisové glykosidy, může způsobit nebo zesílit poruchy rytmu u bradykardií. Nelze vyloučit, že současné podávání β -blokátoru může způsobit nebo zesílit periferní vaskulární dysfunkci. Současné podávání tricyklických antidepresiv nebo neuroleptik s α -blokátorem

může snížit nebo eliminovat antihypertenzní účinek klonidinu a způsobit nebo zhoršit fenomén změněné ortostatické regulace. Pozorování pacientů trpících alkoholovým delíriem ukazuje, že intravenózní podání vysokých dávek klonidinu může zvýšit arytmogenní potenciál (prodloužení intervalu QT na EKG a fibrilace komor) vysokých dávek intravenózního haloperidolu. Příčinná souvislost a význam antihypertenzní léčby nebyly stanoveny. Současné podávání klonidinu může zesílit tlumivé účinky léků i alkoholu na CNS.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o použití klonidinu u těhotných žen jsou omezené. Během těhotenství by měl být přípravek CLONIDINA CLORIDRATO BIOINDUSTRIA L.I.M., stejně jako jakýkoli jiný lék, podáván pouze v nezbytných případech a pod přímým dohledem lékaře. Doporučuje se pečlivé sledování matky a dítěte. Klonidin prochází placentární bariérou a může snížit srdeční frekvenci plodu. Údaje o dlouhodobém účinku prenatální expozice léku jsou nedostatečné. Během těhotenství se upřednostňují perorální formy klonidinu. Intravenóznímu podání klonidinu je třeba se vyhnout. Studie na zvířatech nenaznačují žádné přímé ani nepřímé škodlivé účinky reprodukční toxicity (viz bod 5.3 „Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti“). Po porodu může dojít k přechodnému zvýšení krevního tlaku novorozenců.

Kojení

Klonidin se vylučuje do mateřského mléka. O účincích klonidinu na kojence však nejsou k dispozici dostatečné informace. Použití CLONIDINA CLORIDRATO BIOINDUSTRIA L.I.M. se proto během kojení nedoporučuje.

Fertilita

Klinické studie vlivu klonidinu na lidskou plodnost nebyly provedeny. Studie s klonidinem u zvířat nenaznačují žádné přímé ani nepřímé škodlivé účinky na index plodnosti (viz bod 5.3 „Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti“).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící schopnost řídit a používat stroje nebyly provedeny. Pacienti by však měli být během léčby přípravkem CLONIDINA CLORIDRATO BIOINDUSTRIA L.I.M. upozorněni na možný vznik nežádoucích účinků, jako jsou závratě, sedace a poruchy akomodace. Při řízení nebo obsluze strojů je proto třeba dbát zvýšené opatrnosti.

Pokud se u pacientů vyskytnou výše uvedené nežádoucí účinky, měli by se vyhnout potenciálně nebezpečným činnostem, jako je řízení motorových vozidel nebo obsluha strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Většina nežádoucích účinků je mírná a v průběhu léčby obvykle ustupují. Nežádoucí účinky jsou uvedeny níže podle klasifikace tříd orgánových systémů a četnosti výskytu:

Velmi časté $\geq 1/10$; Časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$; Méně časté $\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$; Vzácné $\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$; Velmi vzácné $< 1/10\,000$; Není známo – četnost nelze na základě dostupných údajů určit.

Endokrinní poruchy:

Vzácné: Gynekomastie.

Psychiatrické poruchy:

Časté: Deprese, poruchy spánku.

Méně časté: Bludné vnímání, halucinace, noční můry.

Není známo: Zmatenost, snížené libido.

Poruchy nervového systému:

Velmi časté: Závratě, sedace.

Časté: Bolest hlavy.

Méně časté: Parestezie.

Oční poruchy:

Vzácné: Snížené slzení.

Není známo: Porucha akomodace.

Srdeční poruchy:

Méně časté: Sinusová bradykardie.

Vzácné: Atrioventrikulární blokáda.

Není známo: Bradyarytmie.

Cévní poruchy:

Velmi časté: Ortostatická hypotenze.

Méně časté: Raynaudův syndrom.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:

Vzácné: Suchost nosní sliznice.

Gastrointestinální poruchy:

Velmi časté: Sucho v ústech.

Časté: Zácpa, nevolnost, bolest slinných žláz, zvracení.

Vzácné: Pseudoobstrukce tlustého střeva.

Poruchy kůže a podkožní tkáně:

Méně časté: Svědění, vyrážka, kopřivka.

Vzácné: Alopecie.

Poruchy reprodukčního systému a prsu:

Časté: Erektální dysfunkce.

Systémová onemocnění a reakce v místě aplikace:

Časté: Únava.

Méně časté: Malátnost.

Diagnostické testy:

Vzácné: Zvýšená hladina glukózy v krvi.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Příznaky: Klonidin se vyznačuje širokým terapeutickým spektrem. Intoxikace klonidinem se projevuje celkovým útlumem sympatického systému, včetně zúžení zornic, letargie, bradykardie, hypotenze, hypotermie, ospalosti až komatu a útlumu dýchání směřujícího k apnoe. Po stimulaci periferních receptorů α_1 může dojít také k paradoxní hypertenzi.

Terapie: Léčba akutního stavu spočívá ve výplachu žaludku a podání analeptik a/nebo vazopresorů.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antihypertenziva. Agonisté imidazolinových receptorů.

Kód ATC: C02AC01.

Klonidin-hydrochlorid působí převážně na centrální nervový systém, což vede ke snížení tonu sympatiku, periferní a renální rezistence, snížení srdeční frekvence a tlaku. Průtok plazmy ledvinami a rychlost glomerulární filtrace zůstávají v podstatě nezměněny. Normální posturální reflexy nejsou změněny, takže ortostatické jevy jsou mírné a vzácné. Během dlouhodobé léčby má srdeční výdej tendenci vrátit se ke standardním hodnotám, zatímco periferní rezistence zůstává nízká. U většiny pacientů bylo pozorováno snížení srdeční frekvence, ale lék nemění normální hemodynamickou odpověď na zátěž.

Pediatrická populace

Účinnost klonidinu v léčbě hypertenze u dětské populace byla hodnocena v 5 klinických studiích. Údaje o účinnosti potvrzují vlastnosti klonidinu snižovat systolický a diastolický krevní tlak. Vzhledem k omezenému množství údajů a metodickým nedostatkům však nelze vyvodit žádné konečné závěry o použití klonidinu u dětí s hypertenzí. Účinnost klonidinu byla rovněž hodnocena v některých klinických studiích u pediatrických pacientů s ADHD, Touretteovým syndromem a koktavostí. Účinnost klonidinu v těchto situacích nebyla prokázána. Ve dvou malých pediatrických klinických studiích při léčbě migrény se klonidin neprokázal jako účinný. V pediatrických klinických studiích byly nejčastějšími nežádoucími účinky ospalost, sucho v ústech, bolest hlavy, závratě a nespavost. Tyto nežádoucí účinky mohou mít závažný dopad na každodenní aktivitu dětí. Celkově nebyla bezpečnost a účinnost klonidinu u dětí a dospívajících stanovena (viz bod 4.2 „Dávkování a způsob podání“).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce a distribuce

Farmakokinetika klonidinu je úměrná dávce v rozmezí 75–300 mikrogramů.

Klonidin se rychle a ve velkém množství distribuuje do tkání a prochází hematoencefalickou bariérou i placentou. Vazba na plazmatické bílkoviny je 30–40 %. Klonidin se vylučuje do mateřského mléka. O účincích na novorozence však není dostatek informací.

Metabolismus a eliminace

Terminální eliminační poločas klonidinu je uváděn v rozmezí 6 až 20 hodin. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin může být prodloužen až na 41 hodin. Přibližně 70 % podané dávky se vylučuje močí, především v nezměněné formě (40–60 % dávky). Hlavní metabolit (p-hydroxy-klonidin) je farmakologicky neaktivní. Přibližně 20 % celkového podaného množství se vyloučí stolicí.

Farmakokinetika klonidinu není ovlivněna pohlavím ani rasou pacienta.

Antihypertenzní účinek je dosažen při plazmatických koncentracích mezi 0,2 a méně než 2,0 ng/ml u pacientů s normální funkcí ledvin. Hypotenzní účinek je oslaben nebo snížen při plazmatických koncentracích nad 2,0 ng/ml.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie toxicity jednotlivých dávek klonidinu byly provedeny u různých druhů zvířat při perorálním a parenterálním podání, přičemž byly zjištěny hodnoty LD₅₀ při perorálním podání přibližně 70 mg/kg (myš), 70 mg/kg (potkan), > 15 mg/kg (pes) a 150 mg/kg (opice). Subkutánně byly zjištěny následující hodnoty LD₅₀: > 3 mg/kg u psa a 153 mg/kg u potkana. Po intravenózním podání byla smrtelná dávka v rozmezí 6 mg/kg (pes) a < 21 mg/kg (potkan).

Příznaky mezidruhov toxicity po expozici klonidinu byly exoftalmus, ataxie a třes bez ohledu na způsob podání. Při letálních dávkách se objevují tonicko-klonické křeče. Dále bylo pozorováno

vzrušení a agrese střídající se se sedací (myš, potkan a pes), slinění a tachypnoe (pes) a hypotermie a apatie (opice).

V opakovaných studiích toxicity trvajících 18 měsíců byl po perorálním podání klonidin dobře snášen v dávkách 0,1 mg/kg (potkan), 0,03 mg/kg (pes) a 1,5 mg/kg (opice). Ve 13týdenní studii na potkanech byla hladina bez toxického účinku (NOAEL) po subkutánním podání 0,05 mg/kg. Při intravenózním podání snášeli králíci 0,01 mg/kg po dobu 5, resp. 4 týdnů. Vyšší dávky způsobovaly hyperaktivitu, agresivitu, snížený příjem potravy a přibývání na váze (potkan), sedaci (králík) nebo kardiomegalii a hepatomegalii se zvýšenou hladinou GPT, alkalické fosfatázy a α -globulinu v plazmě a fokální nekrózu jater (pes).

Po p.o. podání 2,0 mg/kg (potkan, myš), 0,09 mg/kg (králík), s.c. podání 0,015 mg/kg (potkan) a i.v. podání 0,15 mg/kg (králík) nebyl zjištěn teratogenní potenciál. Při podávání perorálních dávek > 0,015 mg/kg/den bylo u potkanů pozorováno zvýšení rychlosti reabsorpce, které však záviselo na délce podávání. Plodnost potkanů nebyla ovlivněna až do perorálních dávek 0,15 mg/kg. Dávky do 0,075 mg/kg nemají vliv na perinatální a postnatální vývoj mláďat. V Amesově testu a v mikrojádrovém testu u myši nebyl zjištěn žádný mutagenní potenciál. Ve studii karcinogenity na potkanech nebyla zjištěna karcinogenita klonidinu. Po intravenózním a intraarteriálním podání u morčat a králíků nebyla pozorována tendence vyvolávat lokální podráždění nebo senzibilizaci.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný, 37% kyselina chlorovodíková (regulátor pH) a voda pro injekci.

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek se nesmí mísit s jinými přípravky s výjimkou přípravků uvedených v bodě 4.2 „Dávkování a způsob podání“.

6.3 Doba použitelnosti

5 let v neporušeném obalu.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Žádné zvláštní podmínky pro uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Bezbarvé ampule z neutrálního skla; hydrolytická třída I
CLONIDINA CLORIDRATO BIOINDUSTRIA L.I.M. 150 mikrogramů/ml injekční roztok –
10 ampulí po 1 ml

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Neuplatňuje se.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bioindustria Laboratorio Italiano Medicinali S.p.A.,
Via De Ambrosiis n. 2 - 15067 Novi Ligure (Alessandria)

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

A.I.C. n. 042418018

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

14/03/2014 / 14/03/2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

10/2019