

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Clonidine Olikla 150 mikrogramů/ml injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml (jedna ampulka) obsahuje 150 mikrogramů klonidin-hydrochloridu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce) pro subkutánní, intramuskulární a pomalé intravenózní použití.

Čirý, bezbarvý roztok.

pH: 5,0–7,0

Osmolalita: 270–330 mosmol/kg

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba hypertenze vyžaduje stálý lékařský dohled.

Dávku přípravku Clonidine Olikla je třeba stanovit podle hodnoty krevního tlaku u konkrétního pacienta.

Ampulky přípravku Clonidine Olikla lze použít při hypertenzních krizích a u hospitalizovaných pacientů.

Subkutánní nebo intramuskulární podání přípravku Clonidine Olikla musí být podáváno pacientovi v poloze na zádech, aby se zabránilo občasným ortostatickým jevům.

Injekci lze podat subkutánně, intramuskulárně nebo pomalu intravenózně (jedna ampule zředěná v nejméně 10 ml fyziologického roztoku, doba podání injekce 10 minut). Při intravenózní infuzi se doporučuje dávka 0,2 mikrogramů/kg/min. Rychlost infuze nemá překročit 0,5 mikrogramu/kg/min, aby se zabránilo přechodnému zvýšení krevního tlaku. Při infuzi nemá být překročena dávka 150 mikrogramů.

V případě potřeby lze ampule podávat parenterálně 4krát denně.

Porucha funkce ledvin

Dávku je třeba upravit:

- v závislosti na individuální odpovědi na antihypertenzivum, která může být u pacientů s renální insuficiencí velmi variabilní;
- v závislosti na stupni poškození ledvin.

Je nutné pečlivé sledování. Vzhledem k tomu, že běžnou hemodialýzou se vylučuje pouze velmi malá

část klonidinu, není třeba lék po dialýze dále podávat.

Děti a dospívající

Neexistují dostatečné studie podporující použití klonidinu u dětí a dospívajících mladších 18 let. Použití klonidinu se proto u dětí mladších 18 let nedoporučuje.

Způsob podání

Injekci lze podat subkutánně, intramuskulárně nebo pomalu intravenózně (jedna ampule zředěná v nejméně 10 ml fyziologického roztoku, doba podání injekce 10 minut).

4.3 Kontraindikace

Přípravek Clonidine Olikla nesmí být podáván pacientům se známou hypersenzitivitou na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku a pacientům se závažnou bradyarytmií způsobenou buď nemocí chorého sinu, nebo atrioventrikulární blokádou 2. nebo 3. stupně.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Přípravek Clonidine Olikla má být podáván s opatrností u pacientů s těžkou koronární insuficiencí, chronickou renální insuficiencí, cerebrovaskulárním onemocněním, nedávným infarktem myokardu a mírnou nebo středně těžkou bradyarytmií, zácpou. Podávání pacientům trpících polyneuropatií, Raynaudovou chorobou a dalšími obstrukčními afekcemi periferního oběhu by mělo být prováděno se zvýšenou opatrností; podobná opatření je třeba dodržovat u pacientů s depresí nebo u pacientů, kteří trpěli depresivními poruchami, protože byly hlášeny vzácné případy vzniku nebo akcentace těchto poruch.

Přípravek Clonidine Olikla není u feochromocytomové hypertenze účinný.

Klonidin, účinná látka přípravku Clonidine Olikla, a jeho metabolity se ve velké míře vylučují ledvinami. V případě renální insuficience je nutná zvláště pečlivá úprava dávkování (viz bod 4.2 „Dávkování a způsob podání“).

Léčba přípravkem Clonidine Olikla, stejně jako léčba jinými antihypertenzivy, má být sledována se zvláštní opatrností u pacientů se srdečním selháním nebo se závažným ischemickým onemocněním srdečních tepen.

Během prvního týdne léčby může být hypotenzní účinek přípravku Clonidine Olikla doprovázen sedativním účinkem. Sedace obvykle během pokračující léčby ustupuje. V případě potřeby má být pod lékařským dohledem provedeno snížení dávky.

Případné přerušování léčby musí probíhat výhradně pod lékařským dohledem a postupně se snižováním dávek v průběhu několika dnů, aby se předešlo následnému náhlému zvýšení krevního tlaku s klasickými příznaky (agitovanost, palpitace, nervozita, třes, bolest hlavy, nauzea atd.). Pacientům je proto třeba doporučit, aby nepřerušovali léčbu bez předchozí konzultace s ošetřujícím lékařem. Pokud má být léčba přerušena, lékař má postupně snižovat dávku během 2–4 dnů. Nadměrné zvýšení krevního tlaku po přerušování léčby přípravkem Clonidine Olikla lze zvrátit intravenózním podáním fentolaminu nebo tolazolinu (viz bod 4.5 „Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce“).

Pokud je nutné přerušit souběžnou dlouhodobou léčbu betablokátozem, má být nejprve ukončena léčba betablokátozem a poté klonidinem.

Pacienti používající kontaktní čočky mají být upozorněni, že léčba přípravkem Clonidine Olikla může snížit slzení očí.

O použití a bezpečnosti podávání klonidinu u dětí a dospívajících bylo v kontrolovaných, randomizovaných studiích nalezeno jen málo důkazů, proto nelze použití u této populace pacientů doporučit.

Obzvláště závažné nežádoucí reakce, včetně úmrtí, byly pozorovány při použití klonidinu „off-label“ v kombinaci s methylfenidátem u dětí s ADHD (syndrom hyperaktivity s poruchou pozornosti). Proto se použití klonidinu v této kombinaci nedoporučuje.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné injekční lahvičce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

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, betablokátory, blokátory kalciových kanálů a inhibitory ACE, nikoli však α_1 -blokátory. Léky, které vyvolávají zvýšený krevní tlak 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 betablokátory nebo digitalisové glykosidy, může způsobit nebo zesílit poruchy rytmu při bradykardii. Nelze vyloučit, že současné podávání betablokátoru může způsobit nebo potencovat periferní cévní dysfunkci.

Současné podávání tricyklických antidepresiv nebo neuroleptik s α -blokátorem může snížit nebo zrušit antihypertenzní účinek klonidinu a způsobit nebo zhoršit fenomén alterace ortostatické regulace.

Pozorování pacientů ve stavu alkoholového deliria ukazuje, že intravenózní podání vysokých dávek klonidinu může zvýšit arytmogenní potenciál (prodloužení QT segmentu EKG a fibrilace komor) vysokých dávek intravenózního haloperidolu. Příčinná souvislost a význam antihypertenzní léčby nebyly stanoveny.

Současné podávání klonidinu může posílit depresivní účinky drog a alkoholu na centrální nervový systém.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje týkající se použití klonidinu u těhotných žen jsou omezené.

Během těhotenství má být přípravek Clonidine Olikla, stejně jako jakýkoli jiný lék, podáván pouze v případě skutečné potřeby a pod přímým dohledem lékaře. Doporučuje se pečlivé sledování matky a dítěte.

Klonidin prochází placentární bariérou a může snížit srdeční frekvenci plodu. O dlouhodobém účinku prenatální expozice léku nejsou k dispozici dostatečné údaje.

V těhotenství se dává přednost perorálním formám klonidinu. Intravenóznímu podávání klonidinu je třeba se vyhnout.

Po porodu může dojít k přechodnému zvýšení krevního tlaku novorozence.

Kojení

Klonidin se vylučuje do mateřského mléka. O účincích klonidinu na novorozence však nejsou k dispozici dostatečné informace. Použití přípravku Clonidine Olikla se proto během kojení nedoporučuje.

Plodnost

Nebyly provedeny žádné klinické studie vlivu klonidinu na lidskou fertilitu. Studie s klonidinem na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky na index fertility (viz bod 5.3 „Předklinické

údaje vztahující se k bezpečnosti").

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly provedeny žádné studie týkající se schopnosti řídit a používat stroje.

Pacienti však mají být upozorněni na možný výskyt nežádoucích účinků, jako jsou závratě, sedace a poruchy akomodace, během léčby přípravkem Clonidine Olikla. Proto je třeba doporučit opatrnost při řízení motorových vozidel nebo používání strojů. Pokud se u pacientů vyskytnou výše uvedené nežádoucí účinky, mají 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 tříd orgánových systému MedDRA a podle četnosti.

Seskupení frekvencí je definováno podle následující konvence:

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).

V rámci každé skupiny frekvencí jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí podle klesající závažnosti.

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
Endokrinní poruchy				gynekomastie	
Psychiatrické poruchy		deprese, porucha spánku	bludné vnímání, halucinace, noční můry		zmatenost, snížené libido
Poruchy nervového systému	závrať, sedace	bolest hlavy	parestezie		
Oční porucha				snížené slzení	porucha akomodace
Srdeční poruchy			sinusová bradykardie	atrioventrikulární blokáda	bradyarytmie
Cévní poruchy	ortostatická hypotenze		Raynaudův syndrom		
Respirační, hrudní a mediastinální onemocnění				suchost nosní sliznice	
Gastrointestinální poruchy	sucho v ústech	zácpa, nauzea, bolest slinných žláz, zvracení		pseudoobstrukce tlustého střeva	
Poruchy kůže a podkožní tkáň			svědění, vyrážka, kopřivka	alopecie	
Poruchy reprodukčního systému a prsu		erektilní dysfunkce			

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		únava	malátnost		
Diagnostické testy				zvýšená hladina glukózy v krvi	

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku 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, tento útlum zahrnuje zúžení zornic, letargii, bradykardii, hypotenzi, hypotermii, somnolenci až koma, respirační útlum s tendencí k apnoe. Po stimulaci periferních α_1 -receptorů může dojít také k paradoxní hypertenzi.

Léčba:

Léčba akutního stavu spočívá v podání analeptik a/nebo vazopresorů.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antihypertenziva. Agonisté imidazolinových receptorů. ATC kód: C02AC01.

Mechanismus účinku

Účinek klonidin-hydrochloridu se odehrává především na úrovni centrálního nervového systému a způsobuje snížení tonu sympatiku a periferního a renálního odporu, srdečního rytmu a tlaku. Průtok plazmy ledvinami a rychlost glomerulární filtrace zůstávají v podstatě nezměněny. Normální posturální reflexy nejsou změněny, proto jsou ortostatické fenomény 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 byla hodnocena v pěti klinických studiích u dětské populace. Údaje o účinnosti potvrzují vlastnosti klonidinu při snižování systolického a diastolického krevního tlaku.

Vzhledem k omezenému množství údajů a metodickým nedostatkům však nelze o použití klonidinu u dětí s hypertenzí učinit žádné definitivní závěry.

Účinnost klonidinu byla rovněž hodnocena v některých klinických studiích u dětských pacientů s ADHD, Touretteovým syndromem a koktavostí. Účinnost klonidinu v těchto situacích nebyla

prokázána.

Ve dvou malých pediatrických klinických studiích nebyla prokázána účinnost klonidinu při léčbě migrény.

V pediatrických klinických studiích byly nejčastějšími nežádoucími účinky somnolence, sucho v ústech, bolest hlavy, závratě a nespavost. Tyto nežádoucí účinky mohou mít závažný dopad na každodenní aktivity dětí.

Bezpečnost a účinnost klonidinu u dětí a dospívajících nebyly celkově stanoveny (viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce a distribuce

Farmakokinetika klonidinu je úměrná dávce v rozmezí 75–300 mikrogramů. Klonidin se rychle a ve velké míře 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 nejsou k dispozici dostatečné informace.

Biotransformace a eliminace

Terminální eliminační poločas klonidinu se pohyboval od 6 do 20 hodin. U pacientů s těžkou renální dysfunkcí může být prodloužen až na 41 hodin. Přibližně 70 % podané dávky se vylučuje močí, především v nezměněné formě (40–60 % dávky). Hlavní metabolit (p-hydroxyklonidin) je farmakologicky neaktivní. Přibližně 20 % celkové podané dávky se vylučuje stolicí.

Farmakokinetika klonidinu není ovlivněna pohlavím ani rasou pacienta. Antihypertenzního účinku je dosaženo při plazmatických koncentracích v rozmezí od 0,2 do 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 po jednorázové dávce klonidinu byly provedeny u různých druhů zvířat při perorálním a parenterálním podání a výsledkem byly hodnoty LD50 při perorálním podání přibližně 70 mg/kg (myš), 190 mg/kg (potkan), > 30 mg/kg (pes) a 150 mg/kg (opice). Po subkutánním podání byly zjištěny následující hodnoty LD50: > 3 mg/kg u psa a 153 mg/kg u potkana. Po intravenózním podání byla smrtelná dávka 26 mg/kg (myš), 69 mg/kg (potkan), 45 mg/kg (králík) a 6,25 mg/kg (pes). Ve studiích toxicity po perorálních dávkách podávaných opakovaně po dobu 18 měsíců byl klonidin dobře snášen v perorálních 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 toxicity (NOAEL) po subkutánním podání dávky 0,05 mg/kg.

Při intravenózním podání snášel pes dávky 0,1 mg/kg po dobu 4 týdnů a králík dávky 0,01 mg/kg po dobu 5 týdnů. Vyšší dávky způsobují hyperaktivitu, agresivitu, snížení příjmu potravy a přírůstek hmotnosti (potkan), sedaci (králík) nebo kardiomegalii a hepatomegalii se zvýšením plazmatických hladin GPT, alkalické fosfatázy a α -globulinu a fokální nekrózu jater (pes).

Po podání 2,0 mg/kg p.o. u myši a potkanů, 0,09 mg/kg p.o. u králíků, 0,015 mg/kg s.c. u potkanů a 0,15 mg/kg i.v. u králíka nebyl prokázán teratogenní potenciál.

Fertilita u potkanů není narušena až do perorálních dávek 0,075 mg/kg. Vyšší dávky 0,15 mg/kg nemají vliv na perinatální a postnatální vývoj potomků.

V Amesově testu a mikrojadrovém testu na myších nebyl zjištěn žádný mutagenní potenciál. Ve studii karcinogenity na potkanech nebyl klonidin karcinogenní. Po intravenózním a intraarteriálním podání u morčat a králíků nebyla zjištěna tendence k lokálnímu podráždění nebo senzibilizaci.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný, kyselina chlorovodíková (k úpravě pH), voda pro injekci.

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek se nesmí mísit s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky skladování v průběhu používání jsou v odpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Podmínky uchovávání rekonstituovaného a naředěného léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Bezbarvé ampulky z neutrálního skla.

Velikost balení: 5 ampulek × 1 ml, 10 ampulek × 1 ml

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Olikla s.r.o.

Náměstí Smiřických 42

281 63 Kostelec nad Černými lesy

Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

58/225/22-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 13. 8. 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

13. 8. 2024