

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Hypotron 5 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 5 mg midodriinihydrokloridia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää 0,2 mg paraoranssia alumiinilakkaa (E 110)

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Oranssi, pyöreä tabletti, jonka halkaisija on 7 mm. Toinen puoli on sileä ja toisella puolella on jakourteen yläpuolella merkintä ”MID” ja alapuolella merkintä ”5”.

Jakouurre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä jakamiseksi yhtä suurin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Hypotron-tabletti on tarkoitettu aikuisille vaikean ortostaattisen hypotension hoitoon, kun se aiheutuu autonomisesta toimintahäiriöstä, korjattavissa olevat aiheuttajat on suljettu pois ja muiden hoitokeinojen teho on riittämätön.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Alitusannos: 2,5 mg kolme kertaa vuorokaudessa (Hypotron 2,5 mg -tabletteja on myös saatavilla). Makuulla ja pystyasennossa tehtyjen verenpainemittausten tuloksista riippuen annosta voidaan suurentaa viikoittain annokseen 10 mg:aan kolme kertaa vuorokaudessa saakka, joka on tavanomainen ylläpitoannos.

Huolellinen hoitovasteen ja odotettavissa olevien hyötyjen ja riskien tasapainon arviointi on tehtävä ennen jokaista annoksen suurentamista sekä kehotusta jatkaa hoitoa pitkäaikaisesti.

Päivän viimeinen annos on otettava viimeistään 4 tuntia ennen nukkumaanmenoa, jotta vältetään hypertensio makuuasennossa (ks. myös kohta 4.4).

Hypotron-tabletti voidaan ottaa ruoan kanssa (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Midodriinin turvallisuutta ja tehoa lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Iäkkäät potilaat

Annostuksesta iäkkäille potilaille on vain vähän tietoja saatavilla, eikä iäkkäille potilaille mahdollisesti tehtävää annoksen pienentämistä koskevia spesifisiä tutkimuksia ole tehty. Varovainen annoksen titraaminen on suositeltavaa.

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille mahdollisesti tehtävää annoksen pienentämistä koskevia spesifisiä tutkimuksia ei ole tehty. Midodriini on tavallisesti vasta-aiheista potilaille, joilla on akuutti munuaisten vajaatoiminta tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

Tätä potilasryhmää koskevia spesifisiä tutkimuksia ei ole tehty (ks. myös kohta 4.4).

Antotapa

Suun kautta.

4.3 Vastaaiheet

- Vaikea elimellinen sydänsairaus (esim. bradykardia, sydänkohtaus, kongestivinen sydämen vajaatoiminta, sydämen johtumishäiriöt tai aortan aneurysma)
- Hypertensio
- Vakava ahtauttava verisuonisairaus, aivoverisuonitukokset ja verisuonten spasmit
- Akuutti munuaissairaus
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min)
- Vakava eturauhashäiriö
- Virtsaumpi
- Proliferatiivinen diabeettinen retinopatia
- Feokromosytooma
- Kipirauhasen liikatoiminta
- Ahdaskulmaglaukooma
- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (vaikuttaville aineille) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset

Vaikea ortostaattinen hypotensio, johon liittyy makuuhypertensio

Makuu- ja seisoma-asennossa mitattavan verenpaineen säännöllinen seuranta on välttämätöntä makuuasennossa, esim. öisin, ilmenevän hypertension riskin vuoksi. Potilaita pitää kehottaa ilmoittamaan välittömästi makuuhypertension oireista, joita ovat rintakipu, palpitaatiot, hengenahdistus, päänsärky ja näön sumeneminen. Hoitavan lääkärin on seurattava näitä haittavakutuksia. Makuuhypertensiota voidaan usein hallita muuttamalla annosta. Jos makuuhypertensiota ilmenee eikä sitä saada annosta pienentämällä hallintaan, midodriinihoito on lopetettava.

Annosteluajankohdalla on tässä yhteydessä merkitystä. Annostelua myöhään illalla tulee välttää. Päivän viimeinen annos on otettava viimeistään 4 tuntia ennen nukkumaanmenoa makuuhypertension välttämiseksi. Yöllä ilmenevän makuuhypertension riskiä voidaan pienentää pääpuolta kohottamalla.

Vaikeat autonomisen hermoston häiriöt

Vaikeista autonomisen hermoston häiriöistä kärsivillä potilailla midodriinin annostelu voi johtaa seisoma-asennossa verenpaineen alenemiseen edelleen. Jos näin tapahtuu, midodriinihoito pitää lopettaa.

Valtimonkovettumatauti

Valtimonkovettumatauti sairastavien potilaiden hoidossa on noudatettava varovaisuutta, erityisesti jos siihen liittyy abdominaalangiinan tai jalkojen klaudikaation oireita.

Eturauhashäiriöt

Eturauhashäiriötä sairastavien potilaiden hoidossa on noudatettava varovaisuutta. Lääkkeen käyttö voi aiheuttaa virtsaumpea.

Munuaisten ja maksan toiminta

Tämä lääkevalmiste on vasta-aiheinen potilaille, joilla on akuutti munuaisten vajaatoiminta tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.3). Midodriinihoitoa ei ole tutkittu potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta. Siksi on suositeltavaa arvioida munuais- ja maksa-arvot ennen midodriinihoidon aloittamista ja säännöllisesti hoidon aikana.

Sydämen syketiheys

Midodriinin annostelun jälkeen voi ilmetä sydämen syketiheyden hidastumista vagusrefleksin vuoksi. Varovaisuutta on noudatettava, kun midodriinia käytetään samanaikaisesti sydänglykosidien (kuten digitaalisvalmisteiden) ja muiden suoraan tai epäsuorasti sydämen syketiheyttä hidastavien aineiden kanssa. Potilaita on seurattava bradykardiaan viittaavien merkkien ja oireiden varalta.

Apuaineet

Hypotron 5 mg tabletit sisältävät atsoväriaine paraoranssi alumiinilakkaa (E 110), joka saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Sympatomimeetit ja muut vasopressorit

Samanaikaista hoitoa sympatomimeeteillä ja muilla verisuonia supistavilla aineilla, kuten reserpiinillä, guanetidinillä, trisyklisillä masennuslääkkeillä, antihistamiineilla, kilpirauhashormoneilla ja MAO:n estäjillä, myös valmisteilla, joita on saatavilla ilman reseptiä, on vältettävä. Yhteiskäytössä voi ilmetä voimakasta verenpaineen nousua.

Alfa-adrenergisten reseptorien salpaajat

α -adrenergisten reseptorien salpaajat, kuten prazosiini ja fentolamiini, estävät midodriinin ja muiden spesifisten α -adrenergisten reseptorien agonistien vaikutukset.

Sydämen syketiheys

Sydämen syketiheyden seuranta suositellaan, jos midodriinia annetaan yhdistelmänä muiden sellaisten lääkeaineiden kanssa, jotka suoraan tai epäsuorasti hidastavat sydämen syketiheyttä.

Glykosidit

Digitaalisvalmisteiden samanaikaista käyttöä ei suositella, koska midodriini saattaa potentoida sydämen syketiheyttä hidastavaa vaikutusta ja seurauksena voi olla sydänkatkos.

Kortikosteroidivalmisteet

Midodriini voi potentoida tai vahvistaa kortikosteroidivalmisteiden verenpainetta nostavaa vaikutusta. Potilailla, joita hoidetaan midodriinin ja mineralkortikoidien tai glukokortikoidien (esim.

fludrokortisoni) yhdistelmällä, voi olla suurentunut glaukooman / kohonneen silmänpaineen riski ja heitä tulee seurata huolellisesti.

Mahdolliset farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Farmakokineettisten yhteisvaikutusten mahdollisuus on vähäinen, koska sytokromi P450 -entsyymit eivät osallistu metabolaan (ks. kohta 5.2). CYP2D6:n metaboliinien lääketeiden (esim. prometasiini) puhdistuman vähenemistä on kuitenkin ilmoitettu.

Muiden lääkkeiden mahdolliset vaikutukset midodriiniin

Muiden lääkkeiden vaikutusta midodriiniin tai sen aktiivisen metaboliin desglymidodriiniin farmakokineetiikkaan selvittäviä tutkimuksia ei ole tehty. *In vitro* -tiedot osoittavat, että desglymidodriini on CYP2D6:n substraatti. Tätä entsyymiä estävien lääkkeiden (esim. kinidiini, paroksetiini, fluoksetiini ja bupropioni) samanaikainen anto saattaa suurentaa plasman desglymidodriinipitoisuutta, mihin liittyy mahdollinen lisääntyneiden haittatapahtumien riski.

Midodriiniin mahdollinen vaikutus muihin lääkkeisiin

Midodriini on CYP2D6:n estäjä, ja se saattaa vaikuttaa muiden lääkkeiden metabolaan. Tämä saattaa olla kliinistä merkitystä sellaisten vaikuttavien aineiden osalta, jotka metaboloituvat pääasiassa CYP2D6:n kautta (esim. trisykliset masennuslääkkeet, beetasalpaajat, selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät [SSRI], rytmihäiriölääkkeet [mukaan lukien luokkiin 1A, 1B ja 1C kuuluvat] ja monoamiinioksidiaasi B:n estäjät [MAO-B:n estäjät]), etenkin jos vaikuttavan aineen terapeuttinen indeksi on kapea.

Virheellinen kohonnut plasman metanefriinipitoisuus

Midodriinia käyttävien potilaiden plasman metanefriinipitoisuus saattaa olla analyysin häiriintymisen vuoksi virheellisesti kohonnut, kun mittaukseen käytetään HILIC-kromatografiaan perustuvaa HPLC-MS/MS-menetelmää. Analyysin häiriintymisen mahdollisuus on otettava huomioon, jos potilas käyttää midodriinia ja hänelle on tehtävä biokemiallisia tutkimuksia mahdollisen feokromosytooman tai paragangliooman vuoksi.

4.6 He delmällisyys, raskaus ja ime tys

Raskaus

Midodriinihydrokloridin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole tietoja. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta emolle toksisilla annoksilla.

Hypotron-tabletteja ei suositella raskauden aikana eikä naisille, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö midodriini ja sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon.

Vastasyntyneisiin/imeväisiin kohdistuvaa riskiä ei voida poissulkea. Hypotron-tabletteja ei saa käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Eläimillä tehdyt tutkimukset eivät riitä hedelmällisyyden arviointiin.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Hypotron-tableteilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Potilaiden, jotka tuntevat heitehuimausta tai heikotusta, pitää kuitenkin välttää ajamista tai koneiden käyttöä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Midodraaniin liittyvät useimmin esiintyvät ja hyvin yleiset haittavaikutukset ovat pilorektio, päänahan kutina ja dysuria.

Haittavaikutustaulukko

Elinjärjestelmäloukkaus	Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)	Yleinen ($\geq 1/100$, < $1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1000$, < $1/100$)	Harvinainen ($\geq 1/10000$, < $1/1000$)	Tuntematon (saatavissa olevat tiedot ei riitä arviointiin)
Psykkiset häiriöt			Unhäiriöt, unettomuus		Ahdistuneisuus, sekavuustila
Hermosto		Parestesia, päänahan parestesia, päänsärky	Levottomuus, kiihtyneisyys, ärtyneisyys		
Sydän			Refleksibradykardia	Takykardia, palpitaatiot	
Verisuonisto		Makuuhypertensio (annoksesta riippuva vaikutus)			
Ruoansulatuselimi- stö		Pahoinvointi, dyspepsia, stomatiitti			Vatsakipu, oksentelu, ripuli
Maksa ja sappi				Maksan toimintahäiriö, kohonneet maksaentsyymiarvot	
Iho ja ihonalainen kudos	Pilorektio (kananliha), päänahan kutina	Kutina, vilunväristykset, punastuminen, ihottuma			
Munuaiset ja virtsatiet	Dysuria	Virtsaampi	Virtsaamispa-		

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon 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 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostuksen oireet ovat samoja kuin haittavaikutukset. Erityisesti seuraavia voi ilmetä: hypertensio, piberektio (kananliha) ja kylmyyden tunne, bradykardia (refleksibradykardia) ja virtsaampi.

Hoido: Pääasiallisten yleisten elvytystoimien lisäksi oksennuttamista ja α -sympatolyttien (esim. nitroprussidi, fentolamiini, nitroglyseridi) antamista suositellaan lääkeaineen farmakologisten ominaisuuksien perusteella.

Bradykardia ja bradykardiset johtumishäiriöt voidaan kumota atropiinilla.

Aktiivinen metaboliitti desglymidodriini on dialysoitavissa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Sydänlääkkeet, Adrenergiset ja dopaminergiset lääkeaineet, ATC-koodi C01CA17

Midodriini on farmakologisesti aktiivisen aineen, desglymidodriinin, nopeasti imeytyvä aiholiääke. Desglymidodriini on sympatomimeettinen aine, jolla on suora ja selektiivinen vaikutus perifeerisiin α_1 -adrenergisiin reseptoreihin. Tämä α_1 -reseptoreita stimuloiva vaikutus saa aikaan laskimoiden supistumisen, joka johtaa veren pakkautumisen vähenemiseen laskimoissa. Desglymidodriinin α_1 -adrenergiset vaikutukset liittyvät lähes kokonaan desglymidodriinin (-)-enantiomeeriin. Midodriini on raseeminen seos, jonka ottamisen jälkeen elimistössä on myös (+)-desglymidodriinia. Sillä ei kuitenkaan ole juuri lainkaan merkitystä toivotun vaikutuksen kannalta.

Desglymidodriini lisää perifeeristen valtimoiden vastusta, mistä seuraa valtimopaineen nousu.

Midodriinin käytön pitkäaikaisvaikutuksista on vain vähän tietoa.

Virtsarakon ja virtsaputken α -adrenergisten reseptorien stimulaatio lisää sulkualihaksen tonusta.

Desglymidodriinilla ei ole β -adrenergistä vaikutusta.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Midodriini imeytyy nopeasti suun kautta otettuna. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin 30 minuutissa ja aktiivisen metaboliitin, desglymidodriinin, pitoisuus on huipussaan noin 1 tunnin kuluttua.

AUC ja C_{max} suurenevät suhteessa annokseen annosväillä 2,5–22,5 mg. Annostelu ruoan kanssa suurentaa AUC:ta noin 25 % ja pienentää C_{max} :ia noin 30 %. Desglymidodriinin farmakokinetiikka ei muutu.

Jakautuminen

Midodriini tai desglymidodriini eivät sitoudu plasman proteiineihin merkittävässä määrin (alle 30 %). Desglymidodriini kulkeutuu huonosti veri-aivoesteen läpi. Diffuusiota istukan läpi on raportoitu. Ei tiedetä, imeytyykö tämä lääkeaine ihmisen rintamaitoon.

Biotransformaatio

Midodriini hydrolysoituu osittain ennen imeytymistä (suolistossa) ja osittain imeytymisen jälkeen (plasmassa) siten, että glysiini hakeaa ja muodostuu aktiivista metaboliittia, desglymidodriinia. Desglymidodriinin metabola perustuu pääasiassa hapettumiseen, jota seuraa (osittainen) konjugaatio.

Eliminaatio

Midodriini (8 %), desglymidodriini (40 %) ja niiden hajoamistuotteet (55 %) erittyvät yli 90 %:sti virtsaan 24 tunnin kuluessa konjugoituneessa tai konjugoitumattomassa muodossa. Midodriinin eliminaation puolintumisaika plasmassa on noin 30 minuuttia ja desglymidodriinin noin 3 tuntia. Desglymidodriinin aktiivisen (-)-enantiomeerin eliminaatio on hitaampaa kuin inaktiivisen (+)-enantiomeerin.

5.3 Pre kliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille terapeuttisilla annoksilla. Rotilla ja kaniineilla tehdyt tutkimukset osoittavat, että midodriini on alkiotoksinen emolle toksisilla annoksilla. Teratogeenisyydestä ei ole näyttöä.

Midodriini ei ole geenitoksinen, ja rotilla (104 viikkoa) ja hiirillä (78 viikkoa) tehdyissä pitkäaikaistutkimuksissa ei saatu näyttöä siitä, että midodriini olisi karsinogeeninen korkeintaan 10 mg/kg vuorokausiannoksilla rotilla ja korkeintaan 15 mg/kg vuorokausiannoksilla hiirillä. Vertailun vuoksi potilaiden maksimivuorokausiannos on 30 mg (noin 0,5 mg/kg/vrk).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Selluloosa, mikrokiteinen
Maissitärkkelys
Magnesiumstearaatti
Päidioksidi, koloidinen, vedetön
Paraoranssi alumiinilakka (E 110)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaus tyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoost)

Kartonkipakkaus, jossa on 50 tai 100 tablettia alumiini/alumiini- läpipainopakkauksissa.

Kaikkia pakkauskoostia ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Brancaster Pharma Ireland Ltd.
Garadice House
3-4 Fairview
Dublin 3, D03X0Y5
Irlanti

Puh.: +44 (0) 1737 243 407

Sähköposti: enquiries@brancasterpharma.com

8. MYYNTILUVAN NUMERO

35455

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 02.02.2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.03.2019

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Finean kotisivuilta www.fimea.fi