

## **VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Hypotron 10 mg tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 10 mg midodriinihydrokloridia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää 0,1 mg briljanttisininen FCF alumiinilakkaa (E133)

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Sininen, pyöreä tabletti, jonka halkaisija on 7 mm. Toisella puolella merkintä "APO" ja toisella puolella jakourteen yläpuolella merkintä "MID" ja alapuolella merkintä "10".

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

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Hypotron-tabletit 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

Aloituseros: 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-tabletit 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 Vasta-aiheet**

- Vaikea elimellinen sydänsairaus (esim. bradykardia, sydänkohtaus, kongestiivinen 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
- Kilpirauhasen liikatoiminta
- Ahdaskulmaglaukooma
- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (vaikuttaville aineille) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### 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 haittavaikutuksia. 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 abdominaaliangiinan 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 digitalisvalmisteiden) ja muiden suoraan tai epäsuorasti sydämen syketiheyttä hidastavien aineiden kanssa. Potilaita on seurattava bradykardiaan viittaavien merkkien ja oireiden varalta.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

#### Sympatomimeetit ja muut vasopressorit

Samanaikaista hoitoa sympatomimeeteillä ja muilla verisuonia supistavilla aineilla, kuten reserpiinillä, guanetidiinillä, 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

$\alpha$ -adrenergisten reseptorien salpaajat, kuten pratsosiini ja fentolamiini, estävät midodriinin ja muiden spesifisten  $\alpha$ -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

Digitalisvalmisteiden 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 mineralokortikoidien 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 metaboliaan (ks. kohta 5.2). CYP2D6:n metaboloimien lääkaineiden (esim. prometaasiini) puhdistuman vähenemistä on kuitenkin ilmoitettu.

#### Muiden lääkkeiden mahdolliset vaikutukset midodriiniin

Muiden lääkkeiden vaikutusta midodriiniin tai sen aktiivisen metaboliitin desglymidodriiniin farmakokinetiikkaan 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.

#### Midodriinin mahdollinen vaikutus muihin lääkkeisiin

Midodriini on CYP2D6:n estäjä, ja se saattaa vaikuttaa muiden lääkkeiden metaboliaan. Tällä 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 monoamiinioksidaasi B:n estäjät [MAO-B:n estäjät]), etenkin jos vaikuttavan aineen terapeutinen indeksi on kapea.

#### Virheellinen kohonnut plasman metanefrinipitoisuus

Midodriinia käyttävien potilaiden plasman metanefrinipitoisuus 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 biokemialisia tutkimuksia mahdollisen feokromosytooman tai paragangliooman vuoksi.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### 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

Midodriiniin liittyvät useimmin esiintyvät ja hyvin yleiset haittavaikutukset ovat piloerektio, päänahan kutina ja dysuria.

##### Haittavaikutustaulukko

<b>Elinjärjestelmäl uokka</b>	<b>Hyvin yleinen (<math>\geq 1/10</math>)</b>	<b>Yleinen (<math>\geq 1/100</math>, &lt; <math>1/10</math>)</b>	<b>Melko harvinainen (<math>\geq 1/1\ 000</math>, &lt; <math>1/100</math>)</b>	<b>Harvinainen (<math>\geq 1/10\ 000</math>, &lt; <math>1/1\ 000</math>)</b>	<b>Tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)</b>
Psyykkiset häiriöt			Unihäiriöt, unettomuus		Ahdistuneisuus, sekavuustila
Hermosto		Parestesia, päänahan parestesia, pänsärky	Levottomuus, kiihtyneisyys, ärtyneisyys		
Sydän			Refleksibradyka rdia	Takykardia, palpitaatiot	
Verisuonisto		Makuuhypertensio (annoksesta riippuva vaikutus)			
Ruoansulatuselimi stö		Pahoinvointi, dyspepsia, stomatiitti			Vatsakipu, oksentelu, ripuli
Maksa ja sappi				Maksan toimintahäiriö, kohonneet maksaentsyymi arvot	
Iho ja ihonalainen kudos	Piloerektio (kananliha), päänahan kutina	Kutina, vilunväristykset, punastuminen, ihottuma			
Munuaiset ja virtsatiet	Dysuria	Virtsauampi	Virtsaamispakko		

##### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://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, piloerektio (kananliha) ja kylmyyden tunne, bradykardia (refleksibradykardia) ja virtsaumpi.

Hoito: Pääasiallisten yleisten elvytystoimien lisäksi oksennuttamista ja  $\alpha$ -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 lääkkeet, ATC-koodi: C01CA17

Midodriini on farmakologisesti aktiivisen aineen, desglymidodriinin, nopeasti imeytyvä aihiolääke. Desglymidodriini on sympatomimeettinen aine, jolla on suora ja selektiivinen vaikutus perifeerisiin  $\alpha_1$ -adrenergisiin reseptoreihin. Tämä  $\alpha_1$ -reseptoreita stimuloiva vaikutus saa aikaan laskimoiden supistumisen, joka johtaa veren pakkautumisen vähenemiseen laskimoissa. Desglymidodriinin  $\alpha_1$ -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  $\alpha$ -adrenergisten reseptorien stimulaatio lisää sulkijalihaksen tonusta.

Desglymidodriinilla ei ole  $\beta$ -adrenergista 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 annosvälillä 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 lohkeaa ja muodostuu aktiivista metaboliittia, desglymidodriinia. Desglymidodriinin metabolia 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 puoliintumisaika plasmassa on noin 30 minuuttia ja desglymidodriinin noin 3 tuntia. Desglymidodriinin aktiivisen (–)-enantiomeerin eliminaatio on hitaampaa kuin inaktiivisen (+)-enantiomeerin.

## **5.3 Prekliiniset 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  
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön  
Briljanttisininen FCF alumiinilakka (E133)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**



3 vuotta

#### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

#### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

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

Kaikkia pakkauskokoja 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](mailto:enquiries@brancasterpharma.com)

### **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

37870

### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 17.11.2021

### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

10.12.2021

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Fimean kotisivuilta [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi).

## **PRODUKTRESUMÉ**

## 1 LÄKEMEDLETS NAMN

Hypotron 10 mg tabletter

## 2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 10 mg midodrinhydroklorid.

### Hjälpämne med känd effekt:

Varje tablett innehåller 0.1 mg briljantblått FCF aluminiumlack (E133).

For the full list of excipients, see section 6.1.

## 3 LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Blå, rund tablett med en diameter på 7 mm. Märkt med "APO" på ena sidan och på den andra sidan märkt med "MID" ovanför brytskåran och "10" nedanför brytskåran.

Brytskåran är inte till för att dela tabletten i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning.

## 4 KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Hypotron är avsett för behandling av vuxna med svår ortostatisk hypotoni på grund av autonom dysfunktion när andra åtgärder och behandlingar är otillräckliga.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

Startdos: 2,5 mg tre gånger dagligen (Hypotron 2,5 mg tabletter finns också tillgängliga). Beroende på svaret av blodtrycksmätningar liggande och stående kan dosen ökas veckovis upp till en dos om 10 mg tre gånger dagligen. Detta är den vanliga underhållsdosen.

Noggrann utvärdering av behandlingssvaret och balansen mellan den förväntade nyttan och riskerna ska utföras före eventuell dosökning eller behandling under en längre tid.

Dagens sista dos bör tas minst 4 timmar före sänggående för att förhindra hypertoni i liggande (se även avsnitt 4.4).

Hypotron tabletter kan tas med mat (se avsnitt 5.2).

#### *Pediatrik population*

Säkerhet och effekt för midodrin för barn har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

#### *Äldre patienter*

Det finns begränsade data om dosering till äldre patienter och inga specifika studier med fokus på en eventuell dosminskning för äldre patienter har utförts. En försiktig dositering rekommenderas.

#### *Patienter med nedsatt njurfunktion*

Inga specifika studier med fokus på en eventuell dosminskning till patienter med nedsatt njurfunktion har utförts. Midodrin är vanligtvis kontraindicerat för patienter med akut nedsatt njurfunktion eller svårt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.3).

#### *Patienter med nedsatt leverfunktion*

Inga specifika studier har utförts i denna patientgrupp (se även avsnitt 4.4).

### Administreringssätt

Oral användning.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Svår organisk hjärtsjukdom (t.ex. bradykardi, hjärtinfarkt, hjärtsvikt, störningar i hjärtats retledning eller aortaaneurysm)
- Hypertoni
- Svår ateroskleros, cerebrovaskulär ocklusion och kärlspasm
- Akut njursjukdom
- Svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance under 30 ml/min)
- Allvarlig prostatasjukdom
- Urinretention
- Proliferativ diabetesretinopati
- Feokromocytom
- Hypertyreos
- Trångvinkelglaukom
- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Svår ortostatisk hypotoni med hypertoni i liggande

På grund av risken för hypertoni i liggande (t.ex. på natten) krävs regelbunden övervakning av liggande och stående blodtryck. Patienter ska uppmanas att omedelbart rapportera symtom på hypertoni i liggande såsom bröstsmärta, palpitationer, andnöd, huvudvärk och dimsyn, samt övervakas för dessa biverkningar av behandlande läkare. Hypertoni i liggande kan ofta kontrolleras genom justering av dosen. Om hypertoni i liggande inträffar och inte avtar genom dosminskning måste midrodrinbehandlingen avbrytas.

Administreringstidpunkten är av betydelse i detta sammanhang. Administrering sent på kvällen ska undvikas. Dagens sista dos bör tas minst 4 timmar före sänggående för att förhindra hypertoni i liggande. Risken för hypertoni i liggande kan minskas genom att ha huvudet i upphöjt läge under natten.

#### Svåra störningar i det autonoma nervsystemet

Hos patienter med svåra störningar i det autonoma nervsystemet kan administrering av midodrin leda till en ytterligare sänkning av blodtrycket i stående. Om detta sker ska midodrinbehandlingen sättas ut.

#### Ateroskleros

Försiktighet ska iakttas hos patienter med ateroskleros, särskilt om patienten har symtom på tarmischemi eller klaudikation.

#### Prostatasjukdom

Försiktighet rekommenderas hos patienter med prostatasjukdom. Användning av läkemedlet kan orsaka urinretention.

#### Njur- och leverfunktion

Detta läkemedel är kontraindicerat till patienter med akut nedsatt njurfunktion eller svårt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.3). Behandling med midodrin har inte studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion. Det rekommenderas därför att njur- och leverfunktionen utvärderas före midodrinbehandlingen påbörjas och därefter regelbundet.

#### Hjärtfrekvens

Administrering av midodrin kan leda till en sänkning av hjärtfrekvensen på grund av vasovagal reflex. Försiktighet rekommenderas om midodrin används samtidigt med hjärtglykosider (såsom digitalispreparat) och andra medel som direkt eller indirekt minskar hjärtfrekvensen. Patienterna bör övervakas med avseende på tecken eller symtom på bradykardi.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

#### Sympatomimetika och andra vasopressorer

Samtidig behandling med sympatomimetika och andra vasokonstriktorer såsom reserpin, guanetidin, tricykliska antidepressiva läkemedel, antihistaminer, sköldkörtelhormon och MAO-hämmare, inklusive behandlingar som är tillgängliga utan recept, ska undvikas eftersom samtidig användning kan orsaka en kraftig förhöjning av blodtrycket.

#### Alfa-adrenerga antagonister

I likhet med andra specifika alfa-adrenerga agonister blockeras effekten av midodrin av alfa-adrenerga antagonister såsom prazosin och fentolamin.

#### Läkemedel som sänker hjärtfrekvensen

Övervakning rekommenderas om midodrin kombineras med andra läkemedel som direkt eller indirekt minskar hjärtfrekvensen.

#### Glykosider

Samtidig användning av digitalispreparat rekommenderas inte, eftersom midodrin kan förstärka den hjärtfrekvenssänkande effekten och det kan uppstå hjärtblock.

#### Kortikosteroider

Midodrin kan förstärka eller öka kortikosteroidernas hypertensiva effekter. Patienter som behandlas med midodrin i kombination med mineralkortikoider eller glukokortikoider (t.ex. fludrokortison) kan löpa ökad risk för glaukom/förhöjt ögontryck, och ska övervakas noga.

### Eventuella farmakokinetiska interaktioner

Risken för farmakokinetiska interaktioner är begränsad, eftersom läkemedlet inte metaboliseras via cytokrom P450-enzym (se avsnitt 5.2). Minskat clearance för läkemedel som metaboliseras via CYP2D6 (t.ex. prometazin) har dock rapporterats.

### Eventuell påverkan av andra läkemedel på midodrin

Inga studier avseende påverkan av andra läkemedel på midodrins eller den aktiva metaboliten desglymidodrins farmakokinetik har utförts. Baserat på in vitro data är desglymidodrin ett substrat för CYP2D6. Samtidig administrering av läkemedel som hämmar detta enzym (t ex kinidin, paroxetin, fluoxetin och bupropion) kan leda till ökad koncentration av desglymidodrin i plasma med en ökad risk för biverkningar som följd.

### Eventuell påverkan av midodrin på andra läkemedel

Midodrin är en hämmare av CYP2D6 och kan påverka metabolismen av andra läkemedel. Detta kan vara av klinisk relevans för aktiva substanser som i huvudsak metaboliseras av CYP2D6, t.ex. tricykliska antidepressiva, betablockerare, selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), antiarytmika (inklusive klass 1A, 1B och 1C) och monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare) typ B, speciellt om dessa dessutom har ett snävt terapeutiskt fönster.

### Falskt förhöjda plasmanivåer av metanefrin

Som följd av analytiska störningar vid HILIC-baserad HPLC-MS/MS analys kan patienter som tar midodrin ha falskt förhöjd plasmanivå av metanefrin. Risken för störning ska beaktas då patienter som tar midodrin behöver genomgå biokemiska undersökningar för eventuellt feokromocytom och paragangliom.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

Det finns inga data från användningen av midodrinhydroklorid hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter vid doser som är toxiska för moderdjuret.

Hypotron rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

### Amning

Det är okänt om midodrin eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk.

En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Hypotron bör inte användas under amning.

### Fertilitet

Djurstudier är otillräckliga vad gäller bedömning av fertilitet.

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Hypotron har försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Patienter som upplever yrsel eller ostadighetskänsla ska dock avstå från att framföra fordon eller använda maskiner.

## 4.8 Biverkningar

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De oftast förekommande och mycket vanliga biverkningarna relaterade till midodrinbehandling är piloerektion, klåda i hårbotten och dysuri.

### Tabell över biverkningar

<b>Organsystem</b>	<b>Mycket vanliga (≥1/10)</b>	<b>Vanliga (≥1/100, &lt;1/10)</b>	<b>Mindre vanliga (≥1/1 000, &lt;1/100)</b>	<b>Sällsynta (≥1/10 000, &lt;1/1 000)</b>	<b>Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)</b>
<b>Psyksiska störningar</b>			Sömnstörningar Sömlöshet		Ångest Förvirrings- tillstånd
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>		Parestesi Parestesi i hårbotten Huvudvärk	Rastlöshet Lättretlighet Irritabilitet		
<b>Hjärtat</b>			Reflex- bradykardi	Takykardi Palpitationer	
<b>Blodkärl</b>		Hypertoni i liggande ställning (dosberoende effekt)			
<b>Magtarmkanalen</b>		Illamående Dyspepsi Stomatit			Buksmärta Kräkningar Diarré
<b>Lever och gallvägar</b>				Onormal leverfunktion Ökning av leverenzymmer	
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	Piloerektion (gåshud) Klåda i hårbotten	Klåda Frossa Rodnad Hudutslag			
<b>Njurar och urinvägar</b>	Dysuri	Urinretention	Urinträngningar		

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

webbplats: www.fimea.fi  
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea  
Biverkningsregistret  
PB 55  
00034 FIMEA

#### **4.9 Överdoser**

Symtomen vid överdosering är desamma som vid biverkningar. Särskilt följande symtom kan förekomma: hypertoni, piloerektion (gåshud) och köldkänsla, bradykardi (reflexbradykardi) och urinretention.

Behandling: Utöver allmänna livsstödjande åtgärder rekommenderas framkallande av kräkning och administrering av ett alfasympatolytisk medel (t.ex. nitroprussid, fentolamin, nitroglycerin), baserat på läkemedlets farmakologiska egenskaper.

Bradykardi och bradykardiska retledningsstörningar kan upphävas med atropin.

Den aktiva metaboliten desglymidodrin kan avlägsnas med dialys.

### **5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

#### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid hjärtsjukdomar, Adrenerga och dopaminerga medel, ATC-kod: C01C A17

Midodrin är absorberas snabbt och är en prodrug till den farmakologiskt aktiva substansen desglymidodrin. Desglymidodrin är ett sympatomimetikum med direkt och selektiv effekt på perifera  $\alpha_1$ -adrenerga receptorer. Denna  $\alpha_1$ -stimulerande effekt framkallar sammandragning av vena, vilket leder till att blodstockningen i vena minskar. Desglymidodrins  $\alpha_1$ -adrenerga effekter kan nästan helt och hållet tillskrivas dess (-)-enantiomer. Efter intag av midodrin, som är en racemisk blandning, finns det även (+)-desglymidodrin i kroppen, men denna enantiomer bidrar nästan inte alls till den önskade effekten.

Desglymidodrin ökar motståndet i perifera artärer, vilket resulterar i en ökning av artärtrycket.

Det finns endast begränsade data om de långsiktiga effekterna av midodrinbehandling.

Stimulering av  $\alpha$ -adrenerga receptorer i urinblåsa och urinledare ökar muskeltonus i slutarmuskeln.

Desglymidodrin saknar  $\beta$ -adrenerga effekter.

#### **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

##### Absorption

Efter oral administrering absorberas midodrin snabbt. Maximala koncentrationer i plasma uppnås efter cirka 30 minuter och koncentrationen av den aktiva metaboliten desglymidodrin i plasma är som högst efter cirka 1 timme.



AUC och C<sub>max</sub> ökar proportionellt mot dosen i doseringsintervallet 2,5–22,5 mg. Administrering med mat ökar AUC med cirka 25 % och leder till att C<sub>max</sub> minskar med cirka 30 %. Farmakokinetiken för desglymidodrin påverkas inte.

### Distribution

Varken midodrin eller desglymidodrin är bundna till plasmaproteiner i någon betydande utsträckning (under 30 %). Desglymidodrin har låg passage över blod-hjärnbarriären. Placentapassage har rapporterats. Det är okänt om läkemedlet utsöndras i bröstmjolk.

### Metabolism

Midodrin hydrolyseras delvis före absorption (i tarmen) och delvis efter absorption (i plasma) genom separering av glycin, vilket resulterar i uppkomst av den aktiva metaboliten desglymidodrin. Desglymidodrin elimineras främst via oxidativ metabolism, åtföljt av (partiell) konjugering.

### Eliminering

Midodrin (8 %), desglymidodrin (40 %) och deras nedbrytningsprodukter (55 %) utsöndras till mer än 90 % i urinen inom 24 timmar i antingen konjugerad eller icke-konjugerad form. Elimineringshalveringstiden i plasma är cirka 30 minuter för midodrin och cirka 3 timmar för desglymidodrin. Elimineringen av desglymidodrins aktiva (-)-enantiomer är långsammare än elimineringen av den inaktiva (+)-enantiomeren.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Studier avseende säkerhetsfarmakologi och toxicitet vid upprepad dosering på djur tyder inte på någon säkerhetsrisk hos människa vid terapeutiska doser. Studier på råttor och kanin visade att midodrin är embryotoxiskt vid doser som är toxiska för moderjuret. Det finns inga bevis för teratogenicitet.

Midodrin är inte gentoxiskt och efter långtidsstudier på råttor (104 veckor) och möss (78 veckor) sågs inga bevis för att midodrin skulle vara karcinogent vid doser upp till 10 mg/kg/dygn hos råttor och upp till 15 mg/kg/dygn hos möss. Den maximala dygnsdosen till patienter är 30 mg (circa 0,5 mg/kg/dygn).

## **6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Cellulosa, mikrokristallin  
Majsstärkelse  
Magnesiumstearat  
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri  
Briljantblått FCF aluminiumlack (E133)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

#### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Kartong innehållande 50 eller 100 tabletter i aluminium/aluminiumblister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

### **7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Brancaaster Pharma Ireland Ltd.  
Garadice House  
3-4 Fairview  
Dublin 3, D03X0Y5  
Irland

tfn: +44 (0) 1737 243 407

e-post: [enquiries@brancaasterpharma.com](mailto:enquiries@brancaasterpharma.com)

### **8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

37870

### **9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 17.11.2021

### **10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

10.12.2021

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Fimeas webbplats [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi).