

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1 LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Midodrine Tillomed 2,5 mg tabletit

### 2 VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen tabletti sisältää 2,5 mg midodriinihydrokloridia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3 LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Väritään valkoisesta luonnonvalkoiseen, pyöreät, jakourteelliset tabletit, joiden jakourteen yläpuolelle on painettu ”H” ja alapuolelle ”P” ja toiselle puolelle ”504”.

Tabletin halkaisija on 7,10 mm.

Tabletit voidaan jakaa yhtä suuriin annoksiin.

### 4 KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Käytettäväksi aikuisille vakavan, autonomisen hermoston toimintahäiriöstä johtuvan ortostaattisen hypotension hoitoon, kun muut toimenpiteet ja hoidot eivät ole olleet riittäviä.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Annostus:

Aikuiset:

Tavanomainen alkuannos on 2,5 mg 2–3 kertaa päivässä. Annostusta kasvatetaan pienin portain viikon välein, kunnes optimaalinen teho on saavutettu. Useimmat potilaat tarkistetaan viimeistään 30 mg päivittäisellä tasolla, annettuna jaettuina annoksina. Ylläpitoannos säädetään yksilöllisesti kullekin potilaalle niin, että optimaalinen hoitovaikutus saavutetaan mahdollisimman vähin haittavaikutuksin.

Päivittäinen enimmäisannos on 30 mg annettuna jaettuina annoksina. Yli 30 mg päivittäisiä annoksia ei suositella. Verenpainetta on seurattava säännöllisesti selinmakuu- ja istuma-asennossa hoidon alkupuolella (vähintään kahdesti viikossa) ja midodriinin käyttö on lopetettava, jos hypertensio selinmakuulla kohoaa huomattavasti.

Midodriini otetaan päiväsaikaan, kun potilaan on oltava pystyasennossa. Suositeltava lääkkeenottoväli on 3–4 tuntia. Päivän viimeinen annos on otettava vähintään neljä tuntia ennen nukkumaanmenoa, jotta selinmakuulla tapahtuvan hypertension riski pienenesi.

Erityisryhmät

*lääkärit*

Ei ole näyttöä siitä, että annosta pitäisi muuttaa iäkkäille. Kuitenkin suositellaan aloittamaan hoito iäkkäille pienellä annoksella sekä suurentamaan annosta varovasti ja potilaan kliinistä tilaa seuraten.

Midodriinin ottaminen on lopetettava ja hoidosta vastaavalle lääkärille on ilmoitettava välittömästi, jos verenpaine kummassa tahansa asennossa ylittää 180/100 tai verenpaineen nousu on kliinisesti merkittävä.

#### *Pediatriset potilaat*

Lääkettä ei suositella lapsille.

*Munuaisten vajaatoiminta* Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tehty tutkimuksia mahdollisesta annoksen pienentämisestä. Midodriinin käyttö on vasta-aiheista potilaille, joilla on akuutti munuaissairaus tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (katso kohta 4.3).

*Maksan vajaatoiminta* Tutkimuksia ei ole tehty tällä potilasryhmällä.

#### Antotapa:

Midodrine Tillomed 2,5 mg -tabletit on otettava riittävän nestemäärän kanssa ja voidaan ottaa aterioiden yhteydessä.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Midodrine Tillomed 2,5 mg –tabletit ovat vasta-aiheisia, potilaille, joilla on:

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Hypertensio
- Vaikea elimellinen sydänsairaus tai kongestiivinen sydämen vajaatoiminta
- Tyreotoksikoosi
- Feokromosytooma
- Akuutti munuaistulehdus
- Akuutti munuaissairaus
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma <30 ml/min)
- Eturauhasen liikakasvu ja lisääntynyt jäännösvirtsamäärä
- Proliferatiivinen diabeettinen retinopatia
- Virtsaumpi
- Kilpirauhasen liikatoiminta
- Ahdaskulmaglaukooma
- Ahtauttava tai spastinen verisuonisairaus (esim. aivoverenkierron tukokset ja kouristukset)
- Vasovagaalinen hypotensio

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

On tärkeää seurata verenpainetta selinmakuu- ja istuma-asennoissa lääkkeen käytön aikana. Hypertension mahdollisuus selinmakuu- ja istuma-asennossa on arvioitava midodriinihoitoa aloitettaessa.

Diabetespotilaat, joiden verenpaine on selinmakuulla korkea taustalla olevan neurologisen häiriön vuoksi (diabeettinen autonominen neuropatia) saattavat kärsiä hypertensiosta makuuasennossa midodriinihoidon aikana. Siksi erityistä varovaisuutta on noudatettava.

Potilaita on varoitettava, että heidän on välittömästi ilmoitettava mahdollisista makuuasennossa ilmaantuvan hypertensio-oireista, kuten sydänvaivoista (rintakipu, sydämentykytys, hengenahdistus), päänsäryistä ja näön sumenemisesta, sekä neuvottava lopettamaan lääkitys

välittömästi. Potilaita, joilla on aiemmin ollut serebrovaskulaarisia tapahtumia (CVA) tai joilla on tunnettuja CVA:n riskitekijöitä, on seurattava tarkasti.

Makuulla ilmaantuvaa hypertensiota voidaan usein hallita säätämällä midodriiniannosta. Selinmakuulla ilmaantuvaa hypertensiota voidaan hoitaa myös päätä nostamalla.

Midodriinitabletteja käyttävien potilaiden tulee välttää muiden adreno-sympatomimeettisten lääkkeiden samanaikaista käyttöä, mukaan lukien reseptivapaat valmisteet (katso 4.5).

Varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla on lievä tai keskivaikkea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma  $>30\text{ml/h}$  -  $<90\text{ ml/h}$ ). Potilaiden, joilla on midodriinihoidon vakautamisen jälkeen pysyvästi labiili verenpaine, on lopetettava hoito.

Midodriinin käytön jälkeen sydämen syke saattaa hidastua ensisijaisesti vagaalisen heijasteen vuoksi. Siksi tulee olla erittäin varovainen käytettäessä lääkettä yhdessä muiden suoraan tai epäsuorasti sydämen sykettä hidastavien lääkkeiden kanssa (katso myös kohta 4.5) esim. digoksiini, beetasalpaajat, psykykenlääkkeet (etenkin trisykliset masennuslääkkeet, fentiatsiinit ja toisen polven psykoosilääkkeet). Potilaita, joilla on mitä tahansa bradykardian löydöksiä tai oireita (pulsin hidastuminen, lisääntynyt huimaus, pyörtyminen, epämiellyttävä tietoisuus sydämentoiminnasta), on kehotettava lopettamaan midodriinin käyttö.

Midodriinin käyttöä on vältettävä tai sitä on seurattava hyvin tarkoin potilailla, joilla on glaukooma ja/tai suurentunut silmänpaine tai suurentunut näiden riski tai joita hoidetaan mineralokortikoideilla tai fludrokortisoniasetaatilla (jotka voivat suurentaa silmänpainetta).

Pitkäaikaista midodriinihoitoa saavilla potilailla on aina suositeltavaa seurata verenpainetta ja munuaisten toimintaa. Midodriinihoitoa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tutkittu. Tämän vuoksi on suositeltavaa tutkia maksaparametrit ennen jatkuvan midodriinihoidon aloittamista.

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

Midodriinihydrokloridi on sytokromi P450 CYP2D6 -estäjä ja saattaa siksi vaikuttaa muiden tämän isoentsyymin kautta metaboloituvien lääkkeiden (esim. perfenatsiini, amiodaroni, metoklopramidi) metaboliaan. Tämä voi johtaa suurentuneeseen systeemiseen altistukseen ja näiden lääkkeiden vaikutusten tehostumiseen.

##### Sympatomimeettiset ja muut vasopressorit

Midodriinin samanaikaista käyttöä verisuonia supistavien aineiden, sympatomimeettisten verenpainetta kohottavien aineiden, esim. dekongestantien, joidenkin ruokahalua heikentävien lääkkeiden ja muiden hypertensiota aiheuttavien lääkkeiden, kuten metyylidopa, trisykliset masennuslääkkeet, antihistamiinit, kilpirauhashormonit, MAOn estäjät, mukaan lukien reseptivapaat lääkkeet, kanssa täytyy välttää, koska se voi aiheuttaa huomattavaa hypertensiota.

Midodriinihydrokloridin aiheuttamaa verenpaineen nousua voidaan antagonisoida alfasalpaajilla kuten pratsosiinilla tai fentolamiinilla. Midodriinin samanaikainen käyttö alfa- ja beetasalpaajien (jotka hidastavat sykettä) kanssa edellyttää huolellista seurantaa.

##### Glykosidit

Annettaessa midodriinitabletteja potilaille, jotka kärsivät digitaalisen (tai muiden glykosidien) tai psykofarmaseuttisten lääkkeiden aiheuttamasta bradykardiasta, on noudatettava suurta varovaisuutta, sillä midodriini voi potentoida refleksibradykardiaa ja muita johtumis- tai rytmihäiriöitä.

##### Kortikosteroidivalmisteet

Potilailla, joita hoidetaan midodriinilla samanaikaisesti mineralokortikoidien tai glukokortikoidien (esim. fludrokortisoni) kanssa, saattaa olla suurentunut glaukooman tai

kohonneen silmänpaineen riski, joten heitä on seurattava tarkoin. Midodriini saattaa tehostaa tai potentoida kortikosteroidivalmisteiden mahdollista hypertensiivistä vaikutusta.

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

##### Raskaus

Midodriinin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole tietoja. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (katso kohta 5.3).

Midodriinin käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi, mutta eivät käytä ehkäisyä. Jos potilas tulee raskaaksi hoidon aikana, lääkkeen käyttö tulee lopettaa välittömästi raskauden vahvistamisen jälkeen.

##### Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö midodriini ja/tai sen metaboliitit äidinmaitoon. Vastasyntyneeseen tai vauvaan kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois. Midodriinia ei pidä käyttää imetyksen aikana.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Potilaiden, joilla on huimausta tai sekavuutta Midodrine Tillomed -valmisteen käytön aikana, on vältettävä koneiden käyttöä.

#### 4.8 Haittavaikutukset

Seuraavia yleisyyskategorioita käytetään haittavaikutusten arvioinnissa:

<b>Hyvin yleinen</b>	( $\geq 1/10$ )
<b>Yleinen</b>	( $\geq 1/100 - < 1/10$ )
<b>Melko harvinainen</b>	( $\geq 1/1\ 000 - < 1/100$ )
<b>Harvinainen</b>	( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$ )
<b>Hyvin harvinainen</b>	(< 1/10 000)
<b>Tuntematon</b>	(koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

Elimistöluokka	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
<b>Psyykkiset häiriöt</b>			Unihäiriöt Unettomuus			Ahdistus, sekavuus
<b>Hermosto</b>		Parestesia	Päänsärky, levottomuus, kiihottavuus, ärtyneisyys	kiihottavuus, ärtyneisyys		
<b>Silmät</b>				Näköhäiriöt		Lisääntynyt kyynelnesteen erityys

<b>Sydän</b>			Reflektorinen bradykardia	Takykardia, sydämentykytys, rytmihäiriöt, rintakipu		
<b>Verisuonisto</b>		Hypertensio selinmakuuasennossa (verenpaine vähintään 180/110 mmHg) päivittäisen annoksen ylittäessä 30 mg	Hypertensio selinmakuuasennossa (verenpaine vähintään 180/110 mmHg) päivittäisen annoksen ollessa enintään 7,5 mg	Aivoverenkierron häiriöt		
<b>Ruoansulatuselimistö</b>		Pahoinvointi, oksentaminen, stomatiitti, ylävatsavaivat	Vatsakipu			Ripuli
<b>Maksa ja sappi</b>				Poikkeava maksafunktio, maksaentsyymien suurentuminen		
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>	Piloerektio	Kylmänväreet, ihottuma, kutina (pääasiassa päänahan), punastuminen				
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>	Kipu virtsatessa	Virtsaumpi	Virtsaamispakko			

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon 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**

Midodriinin yliannostus aiheuttaa ihon menemistä kananlihalle, palelua, äkillistä virtsarakon tyhjentämistarvetta, hypertensiota ja bradykardiaa.

Näitä vaikutuksia voidaan vähentää oksentamalla ja antamalla alfasympatomimeettisiä lääkkeitä. Jos esiintyy merkittävää bradykardiaa, atropiinia voidaan antaa tavanomaisella annoksella. Jos esiintyy eksanteemaa, H-1-antihistamiineja on käytettävä.

Aktiivinen metaboliitti desglymidodriini on dialysoitavissa.

## 5 FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Adrenergiset ja dopaminergiset aineet.

ATC-koodi: C01CA17

#### Vaikutusmekanismi

Alfasympatomimeettinen lääke midodriinihydrokloridi on aihiolääke, joka muuttuu eri kudoksissa sen farmakologisesti aktiiviseksi metaboliitiksi, desglymidodriiniksi.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Desglymidodriini on selektiivinen alfa-1-adrenoreseptorin agonisti. Sen vaikutus sydänverenkiertojärjestelmään johtuu pääasiassa systolisen ja diastolisen verenpaineen noususta. Verenpaineen nousu johtuu valtimoiden ja laskimoiden supistumisesta. Midodriinihydrokloridi aktivoi virtsarakon alfareseptoreita, mistä puolestaan aiheutuu virtsarakon tyhjennyslihaksen jännittyminen ja virtsarakon viivästynyt tyhjeneminen.

### 5.2 Farmakokineetiikka

#### Imeytyminen

Suun kautta otetun 2,5 mg:n annoksen jälkeen midodriini imeytyy nopeasti ja täydellisesti ja saavuttaa huippuplasmapitoisuuden noin 20–30 minuutin kuluttua ( $C_{max}$  noin 0,01 mg/l,  $t_{max}$  < 30 min). Aihiolääke midodriinihydrokloridi muuntuu eri kudoksissa (myös maksassa) entsyymaattisesti aktiiviseksi metaboliitiksi desglymidodriiniksi. Midodriinihydrokloridin (ja desglymidodriinin) absoluuttinen hyötyosuus on 93 % suun kautta otettuna.

Pitoisuus-aikakuvaajan pinta-ala (AUC) ja plasman suurin pitoisuus ( $C_{max}$ ) kasvavat suhteessa annokseen annosvälillä 2,5–22,5 mg. Valmisteen ottaminen ruoan kanssa kasvattaa pitoisuus-AUC:ta n. 25 %:lla, ja  $C_{max}$  pienenee noin 30 %. Tämä ei vaikuta desglymidodriinin farmakokineetiikkaan.

Annettaessa 5–10 mg midodriinihydrokloridia suun kautta paastotilanteessa potilaille, joilla on ortostaattinen hypertensio, desglymidodriini saavuttaa plasman suurimman pitoisuuden (0,027 mg/l) n. 1 tunti sen jälkeen, kun sitä on otettu suun kautta ( $t_{max}$  = 1,1 h) ja suonensisäisen injektion jälkeen 60–120 minuutin kuluttua injektioista.

#### Jakautuminen

Midodriinin jakautumista ihmisellä ei ole analysoitu.

Midodriini ja desglymidodriini sitoutuminen plasman proteiineihin on alle 30 %. Eläimille tehdyissä tutkimuksissa on osoitettu, että desglymidodriini jakautuu kohde-eliimiin. Midodriinin jakautumista ihmisellä ei ole vahvistettu, se ei näytä läpäisevän veri-aivoestettä suun kautta ottamisen jälkeen.

#### Biotransformaatio

Tämä lääkevalmiste jakautuu farmakologisesti aktiiviseksi metaboliitiksi, desglymidodriiniksi, eri kudoksissa tapahtuvan entsyymaattisen hajoamisen seurauksena (mukaan lukien maksa).

## Eliminaatio

Midodriinihydrokloridi poistuu nopeasti plasmasta ( $t_{1/2} = 0,41 - 0,49$  h), ja desglymidodriini poistuu kohtalaisen hitaasti ( $t_{1/2} = 3$  h).

Midodriinihydrokloridi ja desglymidodriini poistuvat lähes täysin (91 %) munuaisten kautta 24 tunnin sisällä (n. 40–60 % aktiivisena metaboliittina, 2–5 % ei-metaboloituna midodriinihydrokloridina ja loput muina farmakologisesti ei-aktiivisina metaboliitteina). Midodriinihydrokloridin tai desglymidodriinin poistuminen ulosteen kautta on erittäin vähäistä. Suonensisäisesti otettuna 53 % otetusta määrästä poistui ensimmäisten 4 tunnin sisällä ja 47 % virtsan mukana peroraalisesti. Poistuminen ulosteen kautta on 2,1 %.

## Eryiset potilasryhmät

Tällä hetkellä ei ole olemassa farmakologista tietoa midodriinista tai sen metaboliitista desglymidodriinista iäkkäillä potilailla tai potilailla, joilla on munuaisten ja/tai maksan toimintahäiriöitä.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Farmakologista turvallisuutta ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

#### *Lisääntymistoksisuus*

Rotilla ja kaneilla tehdyissä tutkimuksissa on havaittu sikiötoksisuutta, mutta teratogeenisiä vaikutuksia ei ole raportoitu.

#### *Genotoksisuus*

Midodriinihydrokloridilla suoritettut *in-vitro* ja *in-vivo*-tutkimukset eivät osoittaneet mitään merkkejä mutageenisestä tai genotoksisesta potentiaalista.

#### *Karsinogeenisuus*

Karsinogeenisuustutkimuksissa havaittiin lisääntynyttä kasvainten esiintyvyyttä kiven välisoluissa. Tämän havainnon merkitys ihmisille ei ole selvä.

## **6 FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Hydrofobinen kolloidinen vedetön piidioksidi  
Mikrokiteinen selluloosa  
Esigelatinoitu tärkkelys  
Magnesiumstearaatti

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta

HDPE- purkin niiden avaamisen jälkeen: 100 päivää.

#### **6.4 Säilytys**

HDPE- purkki: Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.  
Läpipainopakkaus: Säilytä alle 25°C.

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

Midodrine Tillomed 2,5 mg tabletit ovat saatavissa pakkauskokona 30 x 1, 90 x 1 100 x 1 tablettia perforoiduissa yksittäispakatuissa PVC-/PVDC-/alumiiniläpipainopakkauksessa.

Lisäksi se on saatavissa HDPE- purkkipakkauksessa (suurtheyspolyeteeni), joka sisältää 100 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

#### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisiä vaatimuksia.

#### **7 MYYNTILUVAN HALTIJA**

Tillomed Pharma GmbH

Mittelstraße 5/5a

12529 Schönefeld

Saksa

#### **8 MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

41603

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

#### **10 TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

23.04.2024

## PRODUKTRESUMÉ

### 1 LÄKEMEDLETS NAMN

Midodrine Tillomed 2,5mg tabletter

### 2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 2,5 mg midodrinhydroklorid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1

### 3 LÄKEMEDELSFORM

Tablett

Vita till benvita, runda, skårade tabletter präglade med "H" ovanför brytskåran och "P" nedanför brytskåran på den ena sidan och "504" på den andra sidan. Tablettens diameter är 7,10 mm .

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

### 4 KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

För behandling av vuxna med svår ortostatisk hypotoni på grund av dysfunktion i det autonoma nervsystemet när andra åtgärder och behandlingar är otillräckliga.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering:

Vuxna: Den vanliga startdosen är 2,5 mg två till tre gånger per dag. Dosen bör ökas med veckovisa intervall i små steg tills ett optimalt svar erhålls. De flesta patienter kontrolleras vid eller under 30 mg givet per dag i uppdelade doser. Underhållsdosen bör bestämmas enskilt för varje patient för att uppnå optimal terapeutisk effekt samtidigt som effekterna från biverkningar reduceras.

Den maximala dagliga dosen är 30 mg, given i uppdelade doser. Doser över 30 mg per dag rekommenderas inte. Blodtrycket i liggande och stående ställning bör övervakas regelbundet i början av behandlingen (minst två gånger i veckan) och användningen av midodrin ska avslutas om hypertoni i liggande ställning ökar för mycket.

Dosering av midodrin ska ske under dagtid när patienten är i upprätt läge. Ett doseringsschema med 3–4 timmars intervall rekommenderas. Den sista dosen ska tas minst fyra timmar före sänggåendet för att förhindra hypertoni i liggande ställning.

##### Speciella populationer

*Äldre*

Även om det inte finns några evidens för att dosbehovet skiljer sig åt hos äldre, rekommenderas att en liten startdos används och att dosökningar titreras mot patientens kliniska tillstånd med försiktighet.

Administreringen av midodrin ska avslutas och den behandlande läkaren omedelbart meddelas om blodtrycket i endera positionen överstiger 180/100 eller anses vara kliniskt signifikant.

*Pediatrik population.*

Rekommenderas inte för barn.

*Patienter med nedsatt njurfunktion*

Inga specifika studier har utförts avseende en eventuell dosreduktion hos patienter med nedsatt njurfunktion. Midodrin är kontraindicerat för patienter med akut njursjukdom eller svårt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.3).

*Patienter med nedsatt leverfunktion*

Inga specifika studier har utförts på denna patientpopulation.

Administreringssätt:

Midodrine Tillomed 2,5 mg tabletter ska tas med en tillräcklig mängd vätska och i samband med måltider.

### **4.3 Kontraindikationer**

Midodrine Tillomed är kontraindicerat hos patienter med:

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- hypertoni
- svår organisk hjärtsjukdom eller hjärtsvikt
- tyreotoxikos
- feokromocytom
- akut nefrit
- akut njursjukdom
- svår njursvikt (kreatin clearance <30 ml/min)
- hypertrofi av prostatakörteln med ökad resturinvolym
- proliferativ diabetesretinopati
- urinretention
- hypertyreodism
- trångvinkelglaukom
- obliterativ eller spastisk kärlsjukdom (t.ex. cerebrovasikulära ocklusioner och spasmer)
- vasovagal hypotoni

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Det är nödvändigt med regelbunden övervakning av blodtrycket i liggande och sittande ställning vid användning av läkemedlet. Risken för hypertoni i liggande och sittande ställning ska utvärderas i början av behandlingen med midodrin.

. Patienter med diabetes mellitus som uppvisar höga blodtrycksnivåer i liggande ställning på grund av underliggande neurologiska störningar (autonom diabetesneuropati) kan drabbas av liggande högt blodtryck av midodrintabletter. Därför måste extra försiktighet iakttas.

Patienterna ska uppmanas att omedelbart rapportera symtom på högt blodtryck i liggande läge, såsom hjärtmedvetenhet (bröstmärta, hjärtklappning, andnöd), huvudvärk, dimsyn, och

patienten ska rådas att avbryta läkemedelsbehandlingen omedelbart. Patienter med en anamnes på stroke eller med kända riskfaktorer för stroke ska övervakas noggrant.

Hypertoni i liggande ställning kan ofta kontrolleras med en justering av doseringen av midodrin. i liggande ställning kan också kontrolleras genom att ha huvudet i upphöjt läge.

Patienter som tar midodrin bör undvika samtidig användning av andra adreno-sympatomimetiska läkemedel inklusive receptfria läkemedel (se 4.5).

Försiktighet ska vidtas hos patienter med lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance > 30 ml/min och < 90 ml/min).

Patienter med ihållande labilt blodtryck efter stabilisering på midodrin ska avbryta behandlingen.

Långsammare hjärtfrekvens kan uppstå efter administrering av midodrin, främst på grund av vagal reflex. Därför ska stor försiktighet iaktas vid användning tillsammans med andra läkemedel som direkt eller indirekt sänker hjärtfrekvensen (se också avsnitt 4.5). t.ex. digitalis, betablockerare, psykofarmaka (särskilt tricykliska antidepressiva läkemedel, fentiaziner och atypiska antipsykotika). Patienter som upplever tecken eller symtom som tyder på bradykardi (långsam puls, ökad känsla av yrsel, synkopé, hjärtkänningar) bör rådas att avbryta behandling med midodrin.

Användning av midodrin hos patienter som har en ökad risk för eller har glaukom/ökat intraokulärt tryck eller som behandlas med mineralkortikoider/fludrokortisonacetat (vilket kan öka intraokulärt tryck) ska undvikas eller övervakas mycket noggrant.

Det rekommenderas att alltid övervaka blodtrycket och njurfunktionen hos patienter som genomgår långtidsbehandling med midodrin.

Behandling med midodrin hos patienter med nedsatt leverfunktion har inte undersökts. Det rekommenderas därför att levervärden utvärderas kontinuerligt före behandling med midodrin.

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

Midodrin är en hämmare av cytokrom P450 CYP2D6 och kan därför påverka metabolismen av andra som metaboliseras av detta -isoenzym (t.ex. perfenazin, amiodaron, metoklopramid). . Detta kan leda till ökad systemisk exponering och ökade effekter av dessa läkemedel.

##### Sympatomimetika och andra vasopressorer

Samtidig användning av midodrin med kärksammandragande, sympatomimetiska medel, t.ex. avsvällande medel, vissa aptitdämpande medel och andra läkemedel som orsakar hypertoni såsom metyldopa, tricykliska antidepressiva läkemedel, antihistaminer, sköldkörtelhormoner, MAO-hämmare, inklusive receptfria läkemedel, ska undvikas eftersom det kan orsaka för hög hypertoni.

Effekterna av midodrin kan motverkas av adrenerga alfablockerare, t.ex. prazosin och fentolamin. Samtidig användning av alfa- och betablockerare (som minskar hjärtfrekvensen) och midodrin kräver noggrann övervakning.

##### Glykosider

Stor försiktighet ska iaktas vid administrering av midodrintabletter till patienter som upplever bradykardi på grund av digitalis (eller andra glykosider) eller psykofarmaka eftersom midodrin kan förstärka reflexbradykardi och andra typer av retledningsrubbningar och arytmier.

##### Kortikosteroidpreparat

Patienter som behandlas med midodrin i kombination med mineralkortikoider eller glukokortikoider (t.ex. fludrokortison) kan löpa ökad risk för glaukom/förhöjt intraokulärt tryck

och ska övervakas noga. Midodrin kan förstärka eller öka kortikosteroidernas hypertensiva effekter.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

##### Graviditet

Det finns inga data från användningen av midodrin hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Midodrin rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel. Om en kvinna blir gravid under behandlingen ska behandlingen avbrytas omedelbart efter konstaterad graviditet.

##### Amning

Det är okänt om midodrin eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjölk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Midodrin ska inte användas under amning.

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

Patienter som upplever yrsel eller svimfärdighet under behandling med Midodrine Tillomed bör avstå från att framföra fordon eller använda maskiner.

#### 4.8 Biverkningar

Följande frekvenskategorier används för att bedöma biverkningarna:

<b>Mycket vanliga</b>	( $\geq 1/10$ )
<b>Vanliga</b>	( $\geq 1/100$ to $< 1/10$ )
<b>Mindre vanliga</b>	( $\geq 1/1000$ to $< 1/100$ )
<b>Sällsynta</b>	( $\geq 1/10000$ to $< 1/1000$ )
<b>Mycket sällsynta</b>	( $< 1/10000$ )
<b>Ingen känd frekvens</b>	kan inte beräknas från tillgängliga data

Klassificering av organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
<b>Psykiska störningar</b>			Sömnstörningar insomni			Ångest, förvirringstillstånd
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>		Parestesi	Huvudvärk, rastlöshet, lättretlighet, irritabilitet	Yrsel eller svimfärdighet		
<b>Ögon</b>				Synrubbning		Ökad tårbildning
<b>Hjärtat</b>			Reflexbradykardi,	Takykardi, palpitationer, arytmier, bröstsmärta		
<b>Blodkärl</b>		Hypertoni i liggande	Hypertoni i liggande ställning	Cerebrovaskulär händelse		

		ställning (blodtryck över eller lika med $\geq$ 180/110 mmHg) med daglig dos över 30 mg	(blodtryck över eller lika med $\geq$ 180/110 mmHg) med daglig dos upp till 7,5 mg			
<b>Magtarmkanalen</b>		Illamående, kräkningar, stomatit, dyspepsi	Magsmärtor			Diarré
<b>Lever och gallvägar</b>				Onormal leverfunktion, förhöjda leverenzymmer		
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	Piloerektion	Frossa, hudutslag, klåda (främst i hårbotten), rodnad				
<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 via

Sverige	Finland
Läkemedelsverket Box 26 751 03 Uppsala Webbplats: <a href="http://www.lakemedelsverket.se">www.lakemedelsverket.se</a>	webbplats: <a href="http://www.fimea.fi">www.fimea.fi</a> Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea Biverkningsregistret PB 55 00034 FIMEA

#### **4.9 Överdosing**

Överdosing av midodrin orsakar piloerektion, känsla av att frysa, akut kissnödighet, hypertoni och bradykardi.

Dessa effekter kan motverkas genom framkallande av kräkning och administrering av alfa-sympatolytika. Vid uttalad bradykardi kan atropin ges i vanlig dos. Vid exantem ska H-1-antihistaminer administreras.

Den aktiva metaboliten desglymidodrin är dialysbar.

## 5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Adrenerga och dopaminergera medel

ATC-kod: C01CA17

#### Verkningsmekanism

Det alfa-sympatomimetiska läkemedlet midodrinhydroklorid är en prodrug som omvandlas till den farmakologiskt aktiva metaboliten desglymidodrin i olika vävnader.

#### Farmakodynamisk effekt

Desglymidodrin är en selektiv alfa-1-adrenoreceptoragonist. Dess effekt på hjärtat och blodomloppet beror främst på en ökning av systoliskt och diastoliskt blodtryck. Blodtrycksökningen uppstår på grund av arteriell och venös vasokonstriktion. Midodrinhydroklorid triggas alfareceptorer vid urinblåsan som i sin tur ökar muskeltonus i slutarmuskeln och leder till en fördröjd tömning av urinblåsan.

### 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

#### Absorption

Efter oral administrering av en dos om 2,5 mg absorberas midodrinhydroklorid snabbt och i sin helhet. Maximala koncentrationer i plasma uppnås efter cirka 20–30 minuter ( $C_{max}$  cirka 0,01 mg/l,  $t_{max} < 30$  min). Prodrugen midodrinhydroklorid omvandlas enzymatiskt i olika vävnader (även i levern) till sin aktiva metabolit desglymidodrin. Den absoluta biotillgängligheten för midodrinhydroklorid (och desglymidodrin) uppgår till 93 % efter oral administrering.

AUC och  $C_{max}$  ökar proportionellt mot dosen i doseringsintervallet 2,5–22,5 mg. Administrering med mat ökar AUC med cirka 25 %, och leder till att  $C_{max}$  minskar med cirka 30 %. Farmakokinetiken för desglymidodrin påverkas inte.

Efter oral administrering av en dos om 5–10 mg midodrinhydroklorid till fastande patienter med ortostatisk hypertoni, uppnår desglymidodrin sin maximala koncentration i plasma (0,027 mg/l) cirka 1 timme efter oral administrering ( $t_{max} = 1,1$  timmar) och 60–120 min efter intravenös injektion.

#### Distribution

Distributionen av midodrin hos människor har inte analyserats.

Midodrin och desglymidodrin binder mindre än 30 % till plasmaproteiner. Djurstudier visar att desglymidodrin distribueras till målorganen. Distributionen av midodrin hos människor har inte fastställts, men det verkar inte som det passerar blod-hjärnbarriären efter oral administrering.

#### Metabolism

Detta läkemedel delas till sin farmakologiskt aktiva metabolit desglymidodrin genom enzymatisk nedbrytning i olika vävnader (inklusive levern)

#### Eliminering

Midodrinhydroklorid elimineras snabbt från plasma ( $t_{1/2} = 0,41–0,49$  timmar) och desglymidodrin elimineras något långsammare ( $t_{1/2} = 3$  timmar).

Midodrinhydroklorid och desglymidodrin elimineras nästan helt i urinen (91 %) inom 24 timmar (cirka 40–60 % som aktiv metabolit, 2–5 % som icke-metaboliserad midodrinhydroklorid och resterande som andra farmakologiskt inaktiva metaboliter). Elimineringen av midodrinhydroklorid och desglymidodrin via avföringen är försumbar. Efter intravenös administrering eliminerades 53 % av den applicerade mängden under de första 4

timrnarna och 47 % via urinen efter peroral administrering. Elimineringen via avf6ringen 4r 2,1 %.

#### Speciella populationer

Det finns inga farmakologiska uppgifter om midodrin eller dess metabolit desglymidodrin f6r 4ldre patienter eller patienter med nedsatt njur- och/eller leverfunktion

### **5.3 Prekliniska s4kerhetsuppgifter**

G4ngse studier avseende s4kerhetsfarmakologi och upprepad dosering visade inte n4gra s4rskilda risker f6r m4nniska.

#### *Reproduktionstoxicitet*

Studier p4 r4tta och kanin visade p4 embryotoxicitet, men inga teratogena effekter har rapporterats.

#### *Genotoxicitet*

*In-vitro*- och *in-vivo*-studier av midodrinhydroklorid uppvisade inga tecken p4 mutagen eller genotoxisk potential.

#### *Karcinogenicitet*

6kad tum6rincidens i interstitialcellerna i testiklarna observerades i karcinogenicitetsstudier. Relevansen av denna observation hos m4nniskan 4r inte klar.

## **6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 F6rteckning 6ver hj4lp4mnen**

Hydrofob vattenfri kolloidal kiseldioxid  
Mikrokristallin cellulosa  
F6rgelatinerad st4rkelse  
Magnesiumstearat

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 H4llbarhet**

2 4r.

F6r HDPE-burken efter f6rsta 6ppning: 100 dagar.

### **6.4 S4rskilda f6rvaringsanvisningar**

F6r HDPE-burken: Inga s4rskilda f6rvaringsanvisningar.

F6r blisterf6rpackning: F6rvaras vid h6gst 25 6C.

### **6.5 F6rpackningstyp och inneh4ll**

Midodrine Tillomed 2,5 mg tabletter finns i perforerade endosblister av PVC/PVDC/aluminium i f6rpackningsstorlekar inneh4llande 30x1, 90x1 och 100x1 tabletter.

De finns också i burkförpackningar av högdensitetspolyeten (HDPE) med 100 tabletter.  
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar.

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

Tillomed Pharma GmbH

Mittelstrasse 5/5a

12529 Schönefeld

Tyskland

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

41603

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

Datum för det första godkännandet:

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

23.04.2024