

VALMISTEYHTEENVETO

1 LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Midodrine Tillomed 5 mg tabletit

2 VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen tabletti sisältää 5 mg midodriinihydrokloridia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Jokainen tabletti sisältää 0,1 mg paraoranssia FCF-alumiinilakkaa (E110).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3 LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Vaaleanoranssin väriset, pyöreät, jakourteelliset tabletit, joiden jakourteen yläpuolelle on painettu ”H” ja alapuolelle ”P” ja toiselle puolelle ”505”. Tabletin halkaisija on 7,10 mm.

Tabletti 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 pieneneisi. Verenpainetta on seurattava säännöllisesti selinmakuu- ja istuma-asennossa hoidon alkupuolella (vähintään

kahdesti viikossa). Midodrine Tillomed 2,5 mg -tablettilääkitys tulee lopettaa, jos selinmakuulla esiintyy huomattavaa hypertensiota.

Erityisryhmät

Iäkkäät

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 5 mg -tabletit on otettava riittävän nestemäärän kanssa ja voidaan ottaa aterioiden yhteydessä.

4.3 Vasta-aiheet

Midodrine Tillomed 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 (kreatiinipuhdistuma <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 kaikista 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 keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma >30 ml/h - <90 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, psykenlääkkeet (etenkin trisykliset masennuslääkkeet, fentiatsiinit ja toisen polven psykoosilääkkeet). Potilaita, joilla on mitä tahansa bradykardian löydöksiä tai oireita (pulssin hidastuminen, lisääntynyt huimaus, pyörtyminen, epämiellyttävä tietoisuus sydämentoiminnasta), on kehoitettava 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.

Midodrine Tillomed 5 mg -tabletit sisältävät paraoranssia FCF-lakkaa (E110), joka voi aiheuttaa allergisia reaktioita.

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. dekongestanttien, 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 aiheuttama verenpaineen nousu voidaan antagonisoida alfasalpaajilla kuten pratsosiinilla tai fentolamiinilla. Midodriinin samanaikainen käyttö alfa- ja beetasalpaajien (jotka hidastavat sykettä) kanssa edellyttää huolellista seuranta.

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 -valmisteiden käytön aikana, on vältettävä koneiden käyttöä.

4.8 Haittavaikutukset

Seuraavia yleisyyskategorioita käytetään haittavaikutusten arvioinnissa:

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

Elimistöluokka	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon

Psyykkiset häiriöt			Unihäiriöt Unettomuus			Ahdistus, sekavuus
Hermosto		Parestesia	Päänsärky, levottomuus, kiihottuvuus,, ärtyneisyys	Heitehuimaus tai pyörrytys		
Silmät				Näköhäiriöt		Lisääntynyt kyynelnesteen eritys
Sydän			Reflektorinen bradykardia	Takykardia, sydämentykyt ys, rytmihäiriöt, rintakipu		
Verisuonisto		Hypertensio selinmakuuasen nossa (verenpaine vähintään 180/110 mmHg) päivittäisen annoksen ylittäessä 30 mg	Hypertensio selinmakuuasen nossa (verenpaine vähintään 180/110 mmHg) päivittäisen annoksen ollessa enintään 7,5 mg	Aivoverenkiert ohäiriö		
Ruoansulatuselimistö		Pahoinvointi, oksentaminen, stomatiitti, ylävatsavaivat	Vatsakipu			Ripuli
Maksa ja sappi				Poikkeava maksafunktio, maksaeentsyymien suurentuminen		
Iho ja ihonalainen kudos	Piloerektio	Kylmänväreet, ihottuma, kutina (pääasiassa päänahan), punastuminen				
Munuaiset ja virtsatiet	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

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 tyhjenyslihaksen jännittyminen ja virtsarakon viivästynyt tyhjeneminen.

5.2 Farmakokinetiikka

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 farmakokinetiikkaan.

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 %.

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

Karsinogeenisuus

Karsinogeenisuustutkimuksissa havaittiin lisääntynyttä kasvainten esiintyvyyttä kivenesten välisoluisissa. Tämän havainnon merkitys ihmisille ei ole selvä.

6 FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Hydrofobinen kolloidinen vedetön piidioksidi
Mikrokiteinen selluloosa
Esigelatinoitu tärkkelys
Magnesiumstearaatti
Paraoranssi FCF-alumiinilakka (E110)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta

HDPE-purkin 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 5 mg tabletit ovat saatavissa pakkauskokona 100 x 1 tablettia perforoiduissa yksittäispakatuissa PVC-/PVDC-/alumiiniläpipainopakkauksessa.

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

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7 MYYNTILUVAN HALTIJA

Tillomed Pharma GmbH

Mittelstraße 5/5a

12529 Schönefeld

Saksa

8 MYYNTILUVAN NUMERO(T)

41602

9 MYYNTILUVAN

MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10 TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

23.04.2024

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Midodrine Tillomed 5mg tabletter

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 5 mg midodrinhydroklorid.

Hjälpämnen med känd effekt:

Varje tablett innehåller 0,1 mg para-orange FCF aluminiumlack (E110).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1

3 LÄKEMEDELFORM

Tablett

Ljust orangefärgade, runda, skårade tabletter med ”H” ovanför brytskåran och ”P” nedanför brytskåran på den ena sidan och ”505” 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 innan du går och lägger dig för att minska risken för 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. *Pediatrisk population.*

Rekommenderas inte för barn.

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

Patienter med nedsatt leverfunktion

Inga specifika studier har utförts på denna patientpopulation.

Administreringssätt:

Midodrine Tillomed 5 mg tabletter ska tas med en tillräcklig mängd vätska och kan tas 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 rådås 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. Hypertoni 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 rådask 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 alltid att 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.

Midodrine Tillomed innehåller para-orange (E110) som kan orsaka allergiska reaktioner.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

Mycket vanliga	($\geq 1/10$)
Vanliga	($\geq 1/100$ to $< 1/10$)
Mindre vanliga	($\geq 1/1000$ to $< 1/100$)
Sällsynta	($\geq 1/10000$ to $< 1/1000$)
Mycket sällsynta	($< 1/10000$)

Ingen känd frekvens kan inte beräknas från tillgängliga data

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

		(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			
Magtarmkanalen		Illamående, kräkningar, stomatit, dyspepsi	Magsmärtor			Diarré
Lever och gallvägar				Onormal leverfunktion, förhöjda leverenzzymer		
Hud och subkutan vävnad	Piloerektion	Frossa, hudutslag, klåda (främst i hårbotten), rodnad				
Njurar och urinvägar	Dysuri	Urinretention	Urinrängningar			

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

4.9 Överdoser

Överdoser 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 dopaminerga medel, exklusive hjärtglykosider.

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 timmarna och 47 % via urinen efter peroral administrering. Elimineringen via avföringen är 2,1 %.

Speciella populationer

Det finns inga farmakologiska uppgifter om midodrin eller dess metabolit desglymidodrin för äldre patienter eller patienter med nedsatt njur- och/eller leverfunktion

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi och upprepad dosering visade inte några särskilda risker för människa.

Reproduktionstoxicitet

Studier på råttor och kanin visade på embryotoxicitet, men inga teratogena effekter har rapporterats.

Genotoxicitet

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

Karcinogenicitet

Ökad tumörincidens i interstitialcellerna i testiklarna observerades i karcinogenicitetsstudier. Relevansen av denna observation hos människan är inte klar.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Hydrofob vattenfri kolloidal kiseldioxid
Mikrokristallin cellulosa
Förgelatinerad stärkelse
Magnesiumstearat
Para-orange -aluminiumlack (E110)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

För HDPE-burken efter första öppning: 100 dagar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

För HDPE-burken: Inga särskilda förvaringsanvisningar.
För blisterförpackning: Förvars vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Midodrine Tillomed 5 mg tabletter finns i perforerade endosblister av PVC/PVDC/aluminium i förpackningsstorlekar innehållande 100 x 1 tabletter.

De finns också i burkförpackningar av högdensitetspolyeten (HDPE) med 100 tabletter.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktions

Inga särskilda anvisningar

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Tillomed Pharma GmbH

Mittelstrasse 5/5a

12529 Schönefeld

Tyskland

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

41602

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

23.04.2024