

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Hypotron 2,5 mg 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.

Vit, rund tablett med en diameter på 6 mm. Slät på ena sidan och på den andra sidan märkt med "MID" ovanför brytskåran och "2.5" 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 administreringssätt

Dosering

Startdos: 2,5 mg tre gånger dagligen. Beroende på svaret av blodtrycksmätningar liggande och stående kan dosen ökas veckovis upp till en dos om 10 mg tre gånger dagligen (Hypotron 5 mg tabletter finns också tillgängliga). 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 sänggåendet för att förhindra hypertoni i liggande (se även avsnitt 4.4).

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

Pediatrisk 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 midodrinbehandlingen 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 iakttagas 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 midodrin eller den aktiva metaboliten desglymidodrin 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

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

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

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 α_1 -adrenerga receptorer. Denna α_1 -stimulerande effekt framkallar sammandragning av venerna, vilket leder till att blodstockningen i venerna minskar. Desglymidodrins α_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 α -adrenerga receptorer i urinblåsa och urinledare ökar muskeltonus i slutarmuskeln.

Desglymidodrin saknar β -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 $C_{\max}$ 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.

Distribution

Varken midrodrin 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 bröstmjölk.

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 moderdjuret. 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 (cirka 0,5 mg/kg/dygn).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Cellulosa, mikrokristallin
Majsstärkelse
Magnesiumstearat
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri

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/aluminiumblistor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktions och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

tfn: +44 (0) 1737 243 407

e-post: enquiries@brancasterpharma.com

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

56760

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2017-12-18

Datum för förnyat godkännande: 2020-02-25

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2022-05-18

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Läkemedelsverkets webbplats
www.lakemedelsverket.se