

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELST NAMN

Midodrin Evolan 2,5 mg tabletter

Midodrin Evolan 5 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 2,5 mg midodrinhydroklorid.

Varje tablett innehåller 5 mg midodrinhydroklorid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett.

Vita, plana, runda tabletter präglade med "2.5" 7 mm i diameter.

Vita, plana, runda tabletter präglade med "5" 10 mm i diameter.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Midodrin Evolan är indicerat för behandling av vuxna med svår ortostatisk hypotension på grund av autonom dysfunktion, då andra behandlingar och åtgärder är otillräckliga.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Startdos: 2,5 mg tre gånger dagligen. Beroende på det individuella behandlingssvaret kan dosen ökas stegvis en gång i veckan upp till maximum 10 mg tre gånger dagligen.

Blodtrycket ska mätas upprepade gånger vid behandlingsstart och följas upp noggrant efter varje dosökning. En ambulatorisk 24 timmars blodtrycksmätning kan övervägas för att optimera doseringsschemat.

Den sista dagliga dosen kan vara lägre och bör tas minst 4 timmar före sänggåendet för att förhindra hypertoni i liggande (se även avsnitt 4.4).

Midodrin Evolan kan tas med eller utan mat (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

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

Äldre patienter

Data om dosering för äldre patienter är begränsade 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 för patienter med nedsatt njurfunktion har utförts. En försiktig dositering rekommenderas. Generellt är midodrin 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 (se även avsnitt 4.4). En försiktig dositering rekommenderas.

Administreringssätt

För oral användning.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Svår organisk hjärtsjukdom (t.ex. bradykardi, hjärtattack, hjärtsvikt/stas, störningar i hjärtledningssystemet eller aortaaneurism).
- Hypertoni.
- Svår ateroskleros, cerebrovaskulära ocklusioner och spasmer i blodkärlen.
- Akut njursjukdom.
- Svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance mindre än 30 ml/min.).
- Prostatahypertrofi.
- Urinretention.
- Proliferativ diabetesretinopati.
- Feokromocytom.
- Hypertyreoidism.
- Trångvinkelglaukom.

4.4 Varningar och försiktighet

Svår ortostatisk hypotoni med hypertoni i liggande

Regelbunden monitorering av liggande och stående blodtryck är nödvändig på grund av risken för hypertoni i liggande, t.ex. på natten. Patienterna ska informeras om att omedelbart rapportera symtom på hypertoni i liggande, t.ex. bröstvärk, palpitationer, andnöd, huvudvärk och dimsyn, och ska monitoreras för dessa biverkningar av den behandlande läkaren. Hypertoni i liggande kan ofta kontrolleras genom justering av dosen. Om hypertoni i liggande inträffar, och inte avtar genom dosreducering, måste behandlingen med midodrin avbrytas.

Administreringstiden för läkemedlet är viktig i detta sammanhang. Undvik administrering sent på kvällen. Den sista dagliga dosen bör tas minst 4 timmar före sänggåendet för att förhindra hypertoni i liggande. Risken för hypertoni i liggande som inträffar under natten kan minskas genom att höja upp huvudet.

Markant förhöjning av det arteriella blodtrycket i liggande är en riskfaktor för stroke, hjärtinfarkt, hjärtsvikt, njursvikt eller liknande störningar som enskilt eller sammantaget kan vara livshotande.

Svåra störningar i det autonoma nervsystemet

Hos patienter som lider av en svår störning i det autonoma nervsystemet kan administrering av midodrin leda till att blodtrycket sjunker ytterligare vid stående. Om detta inträffar ska behandlingen med midodrin avbrytas.

Aterosklerotisk sjukdom

Midodrin har huvudsakligen alfa-agonist egenskaper och kan därför leda till kärlsammandragning. Försiktighet måste därmed iakttas för patienter med aterosklerotisk sjukdom, i synnerhet vid symtom på intestinal angina eller claudicatio i benen. Om symtom på aterosklerotisk sjukdom förekommer måste behandlingen med midodrin avbrytas.

Prostatasjukdom

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

Njur- och leverfunktion

Detta läkemedel är kontraindicerat för patienter med akut eller svårt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.3). Behandling med midodrin har inte studerats för patienter med nedsatt leverfunktion. Utvärdering av njur- och leverparametrarna rekommenderas därför före insättande av behandling med midodrin samt därefter regelbundet. Försiktighet bör iakttas hos patienter med mild till måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance > 30 ml/min och <90 ml/min).

Hjärtfrekvens

Hjärtfrekvensen kan sjunka efter administrering av midodrin, på grund av vagal reflex. Försiktighet rekommenderas vid samtidig användning av midodrin med hjärtglykosider (t.ex. digitalispreparat) och andra medel som direkt eller indirekt reducerar hjärtfrekvensen. Patienterna bör monitoreras för tecken eller symtom som tyder på bradykardi.

Patienter som upplever några tecken eller symtom som tyder på bradykardi (långsam puls, ökad yrsel, synkope, hjärtmedvetenhet) bör uppmanas att avbryta behandlingen med midodrine.

Patienter som tar midodrine bör undvika samtidig användning av andra adreno-sympatomimetiska läkemedel (se även avsnitt 4.5).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedel som kan påverka Midodrin Evolan

Sympatomimetika och andra vasopressorer

Samtidig behandling med sympatomimetika och andra vasokonstriktorer, t.ex. reserpin, guanetidin, tricykliska antidepressiva, antihistaminer, tyreoidhormoner och MAO-hämmare, inklusive behandlingar som finns tillgängliga utan receptförskrivning, bör undvikas eftersom blodtrycket kan öka markant.

Alfaadrenerga antagonister

Som med andra specifika alfaadrenerga agonister blockeras midodrins effekt av alfaadrenerga antagonister, t.ex. prazosin och fentolamin.

Hjärtfrekvensreducerande läkemedel

Monitorering rekommenderas om midodrin kombineras med andra läkemedel som direkt eller indirekt reducerar hjärtfrekvensen.

Potentiella farmakokinetiska interaktioner

Inga studier avseende effekten av andra läkemedels effekt 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 ökade plasmanivåer av desglymidodrin med en ökad risk för biverkningar som följd.

Läkemedel som påverkas av Midodrin Evolan

Glykosider

Samtidig användning av digitalispreparat rekommenderas inte, eftersom den hjärtfrekvensreducerande effekten kan förstärkas av midodrin och orsaka AV-block.

Kortikosteroider

Midodrin kan förstärka eller höja de hypertensiva effekterna av kortikosteroider. Patienter som står på behandling med midodrin i kombination med mineralkortikoider eller glukokortikoider (t.ex. fludrokortison) kan ha en förhöjd risk för glaukom/ökat intraokulärt tryck, och bör monitoreras noggrant.

Potentiella farmakokinetiska interaktioner

Midodrin är en hämmare av cytokrom P450 CYP2D6 och kan därför påverka metabolismen av andra läkemedel. Detta kan vara av klinisk relevans för substanser som i huvudsak metaboliseras av CYP2D6, t.ex. vissa av följande läkemedelklasser, tricykliska antidepressiva, betablockerare, selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), antiarytmika (inkluderande klass 1A, 1B och 1C) och monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare) typ B, speciellt om dessa dessutom har ett snävt terapeutiskt fönster.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga data från användning av midodrinhydroklorid för gravida kvinnor. Djurstudier är ofullständiga vad gäller reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3).

Midodrin Evolan rekommenderas inte under graviditet och för kvinnor i fertil ålder som inte använder preventivmedel.

Amning

Det är inte känt om midodrin och dess metaboliter utsöndras i human bröstmjolk.

En risk för nyfödda/spädbarn kan inte uteslutas. Midodrin Evolan bör inte användas under amning.

Fertilitet

Djurstudierna är otillräckliga vad avser bedömningen om fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Midodrin Evolan har försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter som upplever yrsel eller virrighet bör dock avstå från att framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Summering av säkerhetsprofilen

De mest förekommande och mycket vanliga biverkningarna relaterade till behandling med midodrin är piloerektion, pruritus i hårbotten och dysuri.

I kliniska studier har hypertoni i liggande och urinretention rapporterats som vanliga biverkningar medan bradykardi har rapporterats som en mindre vanlig biverkning. Hypertoni i liggande har i kliniska studier visat sig vara en riskfaktor för hjärtinfarkt och stroke.

Tabell över negativa reaktioner

Organklass	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 Insomni		Oro Förvirrings-tillstånd
Centrala och perifera nervsystemet		Parestesi Parestesi i hårbotten Huvudvärk	Rastlöshet Lättretlighet Irritabilitet		
Hjärtat			Reflex-bradykardi	Takykardi Palpitationer	
Blodkärl		Hypertoni i liggande (dosberoende effekt)			
Magtarmkanalen		Illamående Dyspepsi Stomatit			Bukvärk Kräkningar Diarré
Lever och gallvägar				Onormal leverfunktion Ökade leverenzym	
Hud och subkutan vävnad	Piloerektion (gåshud) Pruritus i hårbotten	Pruritus Rodnader Utslag			
Njurar och urinvägar	Dysuri	Urinretention	Urinträngningar		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Feberfrossa			

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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtomen på överdosering är identiska med dem som upplevs vid biverkningar. I synnerhet följande kan inträffa: hypertoni, piloerektion (gåshud), förkylningskänsla, bradykardi (reflexbradykardi) och urinretention.

Behandling: Förutom de huvudsakliga, allmänna "livsuppehållande" åtgärderna, rekommenderas framkallande av kräkning och administrering av ett alfasympatolytiskt medel (t.ex. nitroprussid, fentolamin, nitroglycerin), baserat på läkemedlets farmakologi.

Bradykardi och störningar i hjärtretledningen kan blockeras av atropin.

Den aktiva metaboliten desglymidodrin är dialysbar.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Hjärtterapi, adrenerga och dopaminerga medel.
ATC-kod: C01C A17

Midodrin är det snabbt absorberade medlet av den farmakologiskt aktiva beståndsdelens desglymidodrin. Desglymidodrin är ett sympatomimetiskt medel med en direkt och selektiv effekt på de perifera alfa-1-adrenerga receptorerna. Denna alfa-1-stimulerande effekt inducerar vasokonstriktion av vensystemet (vilket orsakar en minskning av venackumulering). De alfa-1-adrenerga effekterna av desglymidodrin anses nästan helt bero på desglymidodrins (-) enantiomer. Efter intag av midodrin, som är en racemisk blandning, förekommer också (+) desglymidodrin, även om detta inte bidrar till nästan någonting av den önskade effekten.

Desglymidodrin ökar det perifera arteriella motståndet, vilket resulterar i en ökning av det arteriella blodtrycket.

Det finns endast begränsade data om långtidseffekterna av att ta midodrin.

Stimulering av de alfaadrenerga receptorerna i blåsan och urinledaren ökar ringmuskelformen.

Desglymidodrin har inga betaadrenerga effekter.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter oral administrering absorberas midodrin snabbt. Maximala plasmakoncentrationer uppnås efter cirka 30 minuter och plasmakoncentrationen av den aktiva metaboliten, desglymidodrin, är som högst efter cirka 1 timme.

AUC och C_{max} ökar proportionellt mot dosen inom området 2,5 – 22,5 mg. Administrering tillsammans med mat ökar AUC med cirka 25% och C_{max} minskar med cirka 30% för midodrin. Desglymidodrins farmakokinetik påverkas inte av samtidigt födointag.

Distribution

Varken midodrin eller desglymidodrin binds till plasmaproteiner i väsentlig omfattning (mindre än 30%). Studier på djur visar att desglymidodrin distribueras till målorganen. Data finns på diffusion genom blod-hjärnbarriären, placentan och till bröstmjolk.

Metabolism

Midodrin hydrolyseras till en del före absorption (i tarmarna) och till en del efter absorption (i plasma) genom separation av glycin, och genererar härmed den aktiva metaboliten desglymidodrin. CYP2D6 är det viktigaste enzymet vid metabolismen av desglymidodrine. Desglymidodrin elimineras primärt på grund av en oxidationsmetabolism, följt (delvis) av konjugering.

Utsöndring

Midodrin (8%), desglymidodrin (40%) och deras nedbrytningsprodukter (55%) utsöndras i urinen till mer än 90% inom 24 timmar i konjugerade eller icke-konjugerade former. Halveringstiden för midodrins plasmaeliminering är cirka 30 minuter, för desglymidodrin cirka 3 timmar. Elimineringen av desglymidodrins aktiva (-) enantiomer är långsammare än elimineringen av dess inaktiva (+) enantiomer.

Speciella patientgrupper

Inga tillgängliga uppgifter gällande farmakokinetiken hos patienter med nedsatt njur- och leverfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Farmakologiska säkerhetsstudier och toxicitetsstudier på djur visade inga tecken på säkerhetsrisker för människa efter upprepad dosering. Studier på djur är otillräckliga för att bestämma eventuella reproduktionstoxiska effekter.

I karcinogenositetsstudier på råttor observerades en ökad tumörincidens i interstitiella celler i testikeln; relevansen av detta för människa är dock oklar. Resultaten av mikronukleära tester på råttor visar även att genotoxicitet av midodrin inte kan uteslutas.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1. Förteckning över hjälpämnen

Mikrokristallin cellulosa
Majsstärkelse
Magnesiumstearat
Kolloidal, vattenfri kiseldioxid

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC-PVDC/Aluminiumfolieblister.

2,5 mg: Förpackningar om 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 och 500 tabletter.

5 mg: Förpackningar om 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 och 500 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Evolan Pharma AB
Box 120
182 12 Danderyd

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

2,5 mg: 54403
5 mg: 54404

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2017-05-12
Datum för den senaste förnyelsen: 2022-05-12

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2022-02-15