

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Midodrin Zentiva 2,5 mg tabletter
Midodrin Zentiva 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. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Midodrin Zentiva 2,5 mg
Vit till benvit, rund, plan, 7 mm i diameter tablett med en skåra på ena sidan. Brytskåran är inte till för att dela tabletten i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning.

Midodrin Zentiva 5 mg
Orange fläckig, rund, plan, 7 mm i diameter tablett med en skåra på ena sidan. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Midodrin Zentiva 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 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. 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).

Särskilda populationer

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.

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

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

Administreringssätt

För oral användning.

Tabletterna kan tas med mat (se avsnitt 5.2).

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, störningar i hjärtretledningssystemet eller aortaaneurism).
- Hypertoni.
- Allvarlig obliterativ blodkärslsjukdom, cerebrovaskulära ocklusioner och spasmer i blodkärlen.
- Akut njursjukdom.
- Svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance mindre än 30 ml/min.).
- Allvarlig prostatasjukdom.
- 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.

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

Försiktighet måste iaktas 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.

Prostata sjukdom

Försiktighet rekommenderas för patienter med prostata sjukdom. 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. Det rekommenderas därför att njur- och leverfunktionen utvärderas före midodrinbehandlingen påbörjas och därefter regelbundet.

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.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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 receptföreskrivning, bör undvikas eftersom blodtrycket kan öka markant.

Alfa-adrenerga antagonister

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

Hjärtfrekvensreducerande läkemedel

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

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

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.

Potentiella påverkan av andra läkemedel på midodrin

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

Potentiella 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 användning av midodrinhydroklorid för gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter vid doser som är toxiska för moderdjuret. Midodrin rekommenderas inte under graviditet och för fertila kvinnor 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 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 Zentiva 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.

Tabell över biverkningar

Biverkningarna är listade enligt absolut frekvens. Frekvenser definieras som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$ till $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
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 leverenzymmer	
Hud och subkutan vävnad	Piloerektion (gåshud) Pruritus i hårbotten	Pruritus Frossa Rodnader Utslag			
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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

Symtomen på överdosering är identiska med dem som upplevs vid biverkningar. Särskilt följande symtom kan förekomma: hypertoni, piloerektion (gåshud) och köldkänsla, 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: C01CA17.

Midodrin är det snabbt absorberade prodrug av den farmakologiskt aktiva beståndsdelen desglymidodrin. Desglymidodrin är ett sympatomimetiskt medel med en direkt och selektiv effekt på de perifera alfa-1-adrenerga receptorerna. Denna alfa-1-stimulativa effekt inducerar vasokonstriktion av vensystemet (vilket orsakar en minskning av venackumulering).

Desglymidodrin's 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 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 α -adrenerga receptorer i blåsan och urinledaren ökar muskeltonus i slutarmuskeln.

Desglymidodrin har inga β -adrenerga 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. Farmakokinetiken för desglymidodrin påverkas inte.

Distribution

Varken midodrin eller desglymidodrin binds till plasmaproteiner i väsentlig omfattning (mindre än 30%). Desglymidodrin har låg passage över blod-hjärnbarriären. Placentapassage har rapporterats. Det är okänt om läkemedlet utsöndras i 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. 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 desglymidodrin's 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 råtta 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 respektive upp till 15 mg/kg/dygn, jämfört med en maximal daglig dos för patienter på 30 mg (~0,5 mg/kg/dag). Den maximala dygnsdosen till patienter är 30 mg (cirka 0,5 mg/kg/dygn).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1. Förteckning över hjälpämnen

Pregelatiniserad majsstärkelse
Mikrokristallin cellulosa
Kolloidal, vattenfri kiseldioxid
Talk (E553b)
Magnesiumstearat (E572)

Midodrin Zentiva 5 mg tabletter dessutom
Röd järnoxid (E172)
Gul järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förpackad i Alu/Alu (OPA/Alu/PVC) blister

Midodrin Zentiva 2,5 mg
Förpackningsstorlek: 30, 90, 100, 30x1, 90x1, 100x1 tabletter

Midodrin Zentiva 5 mg
Förpackningsstorlek: 100, 100x1 tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Zentiva k.s.
U kabelovny 130,
102 37 Prag 10,
Tjeckien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

2,5 mg: 64226
5 mg: 64227

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2024-07-01

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-07-01