

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDELTS NAMN

Midodrine Tillomed 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 LÄKEMEDELFORM

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 administreringssätt

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.

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. cerebrovaskulära 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 (bröstsmärta, 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. 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 iakttas 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 läkemedel 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 kärlsammandragande, 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 iakttas 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 retledningsrubbingar 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 inte känt om midodrin eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. 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		
Blodkärl		Hypertoni i liggande ställning (blodtryck över eller lika med 180/110 mmHg) med daglig dos över 30 mg	Hypertoni i liggande ställning (blodtryck över eller lika med 180/110 mmHg) med daglig dos upp till 7,5 mg	Cerebrovaskulär händelse		
Magtarmkanalen		Illamående, kräkningar, stomatit, dyspepsi	Magsmärtor			Diarré
Lever och gallvägar				Onormal leverfunktion, förhöjda leverenzymmer		
Hud och subkutan vävnad	Piloerektion	Frossa, hudutslag, klåda (främst i hårbotten), rodnad				
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 via

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

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.

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 triggar alfarereceptorer 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

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

Reproduktionstoxicitet

Studier på råtta 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

Kiseldioxid
Mikrokristallin cellulosa
Pregelatiniserad stärkelse
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

I obruten förpackning: 3 år.

För HDPE-burk efter första öppning: 100 dagar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

För HDPE-burk: Inga särskilda förvaringsanvisningar.

För blisterförpackning: Förvara vid högst 25°C

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

De finns också i burkar 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

63788

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2023-12-05/2026-03-19

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-08-26