

## 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 ±0,2 mm.

Tabletti voidaan jakaa yhtä suuriin annoksiin

### 4 KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Käytettäväksi vakavan, autonomisen hermoston toimintahäiriöstä johtuvan ortostaattisen hypotension hoitoon, kun muut toimenpiteet ja hoidot eivät ole olleet riittäviä.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Annostus:

Tavanomainen alkuannos on 2,5 mg midodriinihydrokloridia 2–3 kertaa päivässä. Annostusta kasvatetaan pienin portain viikon välein, kunnes optimaalinen teho on saavutettu. Ylläpitoannos säädetään yksilöllisesti kullekin potilaalle niin, että optimaalinen hoitovaikutus saavutetaan mahdollisimman vähin haittavaikutuksin.

Päivittäinen enimmäisannos on 30 mg midodriinihydrokloridia jaettuna kolmeen yksittäiseen annokseen, ja tämän rajan saa ylittää vain poikkeustapauksissa.

Midodrine Tillomed 5 mg -tabletit otetaan päiväsaikaan potilaan suorittaessa päivittäisiä toimiaan pystysuorassa asennossa. Suositeltava lääkkeenottoväli on 3–4 tuntia. Päivän viimeinen annos on otettava vähintään neljä tuntia ennen nukkumaanmenoa, jotta selinmakuulla tapahtuvan hypertension riski pienenee. 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.

Midodrine Tillomed 5 mg -tabletit on otettava riittävän nestemäärän kanssa. Tabletit voidaan ottaa aterioiden yhteydessä. Hoidon kesto riippuu sairauden etenemisestä.

## Erityisryhmät

### *Pediatriset potilaat*

Lääkettä ei suositella lapsille.

### *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.

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tehty tutkimuksia mahdollisesta annoksen pienentämisestä. Midodriinin käyttö on vasta-aiheista potilailla, joilla on akuutti munuaissairaus tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (katso kohta 4.3).

### *Maksan vajaatoiminta*

Tutkimuksia ei ole tehty tällä potilasryhmällä.

## **4.3 Vasta-aiheet**

- 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 (kreatiniinipuhdistuma <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**

Säännöllinen verenpaineen seuranta selinmakuulla ja istuen on välttämätöntä midodriinitablettihoidon aikana. 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.

Kaikki potilaalle mahdollisesti koituvat vaarat on suljettava pois ennen hoidon aloittamista midodriinitableteilla. Potilaalle on kerrottava, että heidän on ilmoitettava kaikista mahdollisista makuuasennossa ilmaantuvan hypertension oireista, kuten sydämentykytyksestä, päänsärystä ja näön sumenemisesta, hoitavalle lääkärille sekä neuvottava lopettamaan lääkitys välittömästi.

Näissä tilanteissa annosta on pienennettävä tai midodriinihydrokloridihoito lopetettava. Selinmakuulla ilmaantuvaa hypertensiota voidaan hoitaa myös päätä nostamalla. Hoitoa ei saa jatkaa potilailla, joiden verenpaine heittelee huomattavasti midodriinitableteilla.

Midodriinitabletteja käyttävien potilaiden tulee välttää muiden adreno-sympatomimeettisten lääkkeiden samanaikaista käyttöä, mukaan lukien reseptivapaat valmisteet (katso 4.5).

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, psykykenlääkkeet (etenkin trisykliset masennuslääkkeet, fentiatsiinit ja toisen polven psykoosilääkkeet). Potilaita, joilla on mitä tahansa bradykardian löydöksiä tai oireita (pulsin 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).

Pitkäaikaisen midodriinitablettihoidon aikana on suositeltavaa seurata munuaisten toimintaa ja verenpainetta. Maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole riittävästi tietoja. Tämän vuoksi on seurattava maksan toimintaa ennen midodriinihoitoa ja hoidon aikana.

#### 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Midodriinihydrokloridi on sytokromi P450 CYP2D6-estäjä ja saattaa siksi vaikuttaa muiden sytokromi 450 -isoentsyymien kautta metaboloituvien lääkkeiden (esim. perfenatsiini, amiodaroni, metoklopramidi) metaboliaan. Tämä voi johtaa suurentuneeseen systeemiseen altistukseen ja tämän lääkkeen vaikutusten tehostumiseen.

Trisykliset masennuslääkkeet, alfa-sympatomimeettiset lääkkeet, kilpirauhashormonit, antihistamiinit, MAO-estäjät.	Lisääntynyt sympatomimeettinen aktiivisuus (ei-toivottu verenpaineen nousu). Samanaikaista käyttöä ei suositella.
Alfa- ja beetasalpaajat	Midodriinihydrokloridin aiheuttama verenpaineen nousu voidaan antagonisoida alfasalpaajilla (esim. pratsosiini tai fentolamiini). Midodriinihydrokloridi voi tehostaa beetasalpaajien sydämensykettä hidastavaa vaikutusta.  Midodriinin samanaikainen käyttö alfa- ja beetasalpaajien (jotka hidastavat sykettä) kanssa edellyttää huolellista seurantaa.
Sydänglykosidit	Midodriinihydrokloridiin liittyvä reflektorinen bradykardia saattaa lisääntyä glykosidien bradykardisesta vaikutuksesta. Samanaikaista käyttöä ei siksi suositella.

Ergotalkaloidi	<p>Ääreisverenkierron heikkeneminen.</p> <p>Potilaan verenpaine voi nousta ja verenvirtaus elimiin ja käsiin tai jalkoihin heikentyä.</p> <p>Vältä samanaikaista käyttöä verenpainetta nostavien lääkkeiden kanssa. Jos samanaikaista käyttöä ei voida välttää, verenpainetta on tarkkailtava huolellisesti.</p>
Kortikosteroidivalmisteet	<p>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.</p>

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

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 -valmisteen käytön aikana, on vältettävä koneiden käyttöä.

#### 4.8 Haittavaikutukset

Seuraavia yleisyyskategorioita käytetään haittavaikutusten arvioinnissa:

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

<b>Elimistöluokka</b>	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
<b>Psyykkiset häiriöt</b>			Unihäiriöt Unettomuus			Ahdistus, sekavuus
<b>Hermosto</b>		Parestesia	Päänsärky, levottomuus, kiihottuvuus,, ärtyneisyys	Heitehuimaus tai pyörrytys		
<b>Silmät</b>				Näköhäiriöt		Lisääntynyt kyynelnesteen erityys
<b>Sydän</b>			Reflektorinen bradykardia, sydämentykytys, kammioperäiset rytmihäiriöt, takykardia	Rintakipu		
<b>Verisuonisto</b>		Hypertensio selinmakuuasennossa (verenpaine $\geq$ 180/110 mmHg) päivittäisen annoksen ylittäessä 30 mg	Hypertensio selinmakuuasennossa (verenpaine $\geq$ 180/110 mmHg) päivittäisen annoksen ollessa enintään 7,5 mg	Aivoverenkiertohäiriö		
<b>Ruoansulatuselimistö</b>		Pahoinvointi, oksentaminen, stomatiitti, ylävatsavaivat	Vatsakipu			Ripuli
<b>Maksa ja sappi</b>				Poikkeava maksafunktio, maksaentsyymien suurentuminen		
<b>Iho ja ihonalainen kudosis</b>	Piloerektio (ihon meneminen kananlihalle)	Kylmänväreet, ihottuma, kutina (pääasiassa päänahan), punastuminen				
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>	Kipu virtsatessa	Virtsaumpi	Virtsaamispakko			

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan

arvioinnin. Terveysthuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://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: Sympatomimeetit.

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 injektiosta.

#### 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 metaboliitkseen, 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 perorallisesti. Poistuminen ulosteen kautta on 2,1 %.

#### Erietyiset 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 suoritettavat *in-vitro* ja *in-vivo*-tutkimukset eivät osoittaneet mitään merkkejä mutageenisestä tai genotoksisesta potentiaalista.

#### *Karsinogeenisuus*

Karsinogeenisuustutkimuksissa havaittiin lisääntynyttä kasvainten esiintyvyyttä kiven välisoluissa. Tämän havainnon merkitys ihmisille ei ole selvä.

## **6 FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Hydrofobinen kolloidinen vedetön piidioksidi  
Mikrokiteinen selluloosa

Esigelatinoitu tärkkelys  
Magnesiumstearaatti  
Paraoranssi FCF-lakka (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 (suurtiheuspolyeteeni), 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**

03.10.2023



## 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 ±0,2 mm.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

### 4 KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

För behandling av svår ortostatisk hypotoni på grund av dysfunktion i det autonoma nervsystemet när andra åtgärder och behandlingar är otillräckliga.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering:

Den vanliga startdosen är 2,5 mg midodrinhydroklorid två till tre gånger per dag. Dosen bör ökas med veckovisa intervall i små steg tills ett optimalt svar erhålls. 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 midodrinhydroklorid som delas upp i 3 doser. Denna gräns ska endast överstigas i undantagsfall.

Midodrine Tillomed 5 mg tabletter ska tas under dagtid när patienten utför sina dagliga aktiviteter i upprätt läge. Ett doseringsschema med 3–4 timmars intervall rekommenderas. Den sista dosen ska tas minst fyra timmar före sänggåendet för att förhindra hypertoni i liggande ställning. Blodtrycket vid liggande och sittande ställning bör övervakas regelbundet i början av behandlingen (minst två gånger i veckan). Behandling med Midodrine Tillomed 2,5 mg tabletter ska avslutas om hypertoni i liggande ökar för mycket.

Midodrine Tillomed 5 mg tabletter ska tas med en tillräcklig mängd vätska och kan tas i samband med måltid. Behandlingstiden beror på hur sjukdomen fortskrider.

Speciella populationer

### *Pediatrisk population.*

Rekommenderas inte för barn.

### *Äldre patienter*

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.

### *Patienter med nedsatt njurfunktion*

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

### *Patienter med nedsatt leverfunktion*

Inga specifika studier har utförts på denna patientpopulation.

## **4.3 Kontraindikationer**

- 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**

Regelbunden övervakning av blodtrycket i liggande och sittande ställning är nödvändig under behandlingen med midodrintabletter. 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.

Varje möjlig fara för patienterna bör uteslutas innan behandling med midodrintabletter påbörjas. Patienterna ska uppmanas att rapportera symtom på högt blodtryck i liggande läge, såsom hjärtklappning, huvudvärk, dimsyn, till behandlande läkare och patienten ska rådask att avbryta läkemedelsbehandlingen omedelbart.

Doseringen bör justeras eller behandlingen med midodrinhydroklorid sätts ut. Högt blodtryck i liggande ställning kan också kontrolleras genom att ha huvudet i upphöjt läge.

Patienter som upplever kraftigt svängande blodtryck av midodrintabletterna bör inte fortsätta med behandlingen.

Patienter som tar midodrin bör undvika samtidig användning av andra adreno-sympatomimetiska läkemedel inklusive receptfria läkemedel (se 4.5).

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 rådats 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 mineralokortikoider/fludrokortisonacetat (vilket kan öka intraokulärt tryck) ska undvikas eller övervakas mycket noggrant.

Det rekommenderas att övervaka njurfunktionen och blodtrycket hos patienter som genomgår långtidsbehandling med midodrintabletter. Det finns inte tillräckligt med data för patienter med nedsatt leverfunktion. Utvärdering av leverfunktionen rekommenderas därför före insättande av behandling samt under behandling med midodrintabletter.

#### 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Midodrinhydroklorid hämmar cytokrom P450 CYP2D6 och kan därför påverka metabolismen av andra läkemedel (t.ex. perfenazin, amiodaron, metoklopramid) som metaboliseras av detta cytokrom 450-isoenzym. Detta kan leda till ökad systemisk exponering och ökade effekter av detta läkemedel.

Tricykliska antidepressiva läkemedel, alfa-sympatomimetiska läkemedel, sköldkörtelhormoner, antihistaminer, MAO-hämmare	Ökad sympatomimetisk aktivitet (oönskad överdriven hypertoni). Samtidig användning rekommenderas inte.
Alfa- och betareceptorblockerare	Midodrinhydrokloridens blodtryckshöjande effekt kan motverkas av alfa-receptorblockerare (t.ex. prazosin eller fentolamin). Betablockerarnas hjärtfrekvenssänkande effekt kan förstärkas med midodrinhydroklorid.  Samtidig användning av alfa- och betareceptorblockerare (som sänker hjärtfrekvensen) och midodrin kräver noggrann övervakning.
Hjärtglykosider	Reflexbradykardi orsakad av midodrinhydroklorid kan förstärkas av glykosidernas bradykardiska effekt. Därför rekommenderas inte samtidig användning.
Ergoalkaloid	Försämrad perifer blodcirkulation.  Patienten kan uppleva ett ökat blodtryck och minskat blodflöde till organ samt händer/fötter.  Undvik samtidig användning med läkemedel som höjer blodtrycket. Om samtidig administrering inte kan

	undvikas måste blodtrycket övervakas noggrant.
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

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 bröstmjölk. 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** frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data

Klassificering av organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens

<b>Psykiska störningar</b>			Sömnstörningar ar insomni			Ångest, förvirringstillstånd
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>		Parestesi	Huvudvärk, rastlöshet, lättretlighet, irritabilitet	Yrsel eller svimfärdighet		
<b>Ögon</b>				Synrubbning		Ökad tårbildning
<b>Hjärtat</b>			Reflexbradykardi, palpitationer, ventrikulär arytmi, takykardi	Bröstmärta		
<b>Blodkärl</b>		Hypertoni i liggande ställning (blodtryck $\geq$ 180/110 mmHg) med daglig dos över 30 mg	Hypertoni i liggande ställning (blodtryck $\geq$ 180/110 mmHg) med daglig dos upp till 7,5 mg	Cerebrovaskulär händelse		
<b>Magtarmkanalen</b>		Illamående, kräkningar, stomatit, dyspepsi	Magsmärtor			Diarré
<b>Lever och gallvägar</b>				Onormal leverfunktion, ökad mängd leverenzym		
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	Piloerektion (gåshud)	Frossa, hudutslag, klåda (främst i hårbotten), rodnad				
<b>Njurar och urinvägar</b>	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 det nationella rapporteringssystemet listat i

Sverige	Finland
Läkemedelsverket Box 26 751 03 Uppsala Webbplats: <a href="http://www.lakemedelsverket.se">www.lakemedelsverket.se</a>	webbplats: <a href="http://www.fimea.fi">www.fimea.fi</a> 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: Hjärtstimulerande 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 triggjar 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**

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 FCF-lack (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**

03.10.2023