

1 LEGEMIDLETS NAVN

Hypotron 2,5 mg tabletter
Hypotron 5 mg tabletter
Hypotron 10 mg tabletter

2 KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

2,5 mg

Hver tablett inneholder 2,5 mg midodrinhydroklorid.

5 mg

Hver tablett inneholder 5 mg midodrinhydroklorid.

Hjelpestoff med kjent effekt: Hver tablett inneholder 0,2 mg paraoransje aluminiumslakk (E110).

10 mg

Hver tablett inneholder 10 mg midodrinhydroklorid.

Hjelpestoff med kjent effekt: Hver tablett inneholder 0,1 mg briljantblå FCF aluminiumslakk (E133).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3 LEGEMIDDELFORM

Tablett.

2,5 mg

Hvit, rund tablett med diameter på 6 mm. Tabletten er glatt på den ene siden med "MID" preget over delestreken og "2.5" preget under delestreken på den andre siden.

5 mg

Oransje, rund tablett med diameter på 7 mm. Tabletten er glatt på den ene siden med "MID" preget over delestreken og "5" preget under delestreken på den andre siden.

10 mg

Blå, rund tablett med diameter på 7 mm. Tabletten er preget "APO" på den ene siden med "MID" preget over delestreken og "10" preget under delestreken på den andre siden.

Delestreken er kun ment for å lette deling slik at det blir enklere å svelge tabletten, og ikke for å dele den i like doser.

4 KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Hypotron er indisert til voksne til behandling av alvorlig ortostatisk hypotensjon grunnet autonom dysfunksjon når korrigerbare faktorer er utelukket og andre behandlingsformer ikke er egnet.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Startdose: 2,5 mg tre ganger daglig. Avhengig av resultatene fra liggende og stående blodtryksmålinger, kan denne dosen økes ukentlig opp til en dose på 10 mg tre ganger daglig. Dette er den vanlige vedlikeholdsdoseringen.

Det må foretas en grundig evaluering av behandlingsrespons og samlet balanse mellom forventet nytte og risiko før enhver doseøkning og anbefaling om å fortsette med behandling i lengre perioder.

Dagens siste dose skal tas minst 4 timer før sengetid for å forebygge hypertensjon i liggende stilling (se også pkt. 4.4).

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

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av midodrin hos barn har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Eldre populasjon

Det er begrensede data på dosering hos eldre, og det foreligger ingen spesifikke studier som har fokusert på en mulig dosereduksjon hos den eldre populasjonen. Forsiktig dosetitrering anbefales.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Det foreligger ingen spesifikke studier som har fokusert på en mulig dosereduksjon hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Midodrin er vanligvis kontraindisert hos pasienter med akutt nedsatt nyrefunksjon og alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.3).

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Det foreligger ingen spesifikke studier i denne pasientpopulasjonen (se også pkt. 4.4).

Administrasjonsmåte

Til peroral bruk.

4.3 Kontraindikasjoner

- Alvorlig organisk hjertesykdom (f.eks. bradykardi, hjerteinfarkt, stuvningssvikt, ledningsforstyrrelser eller aortaaneurisme).
- Hypertensjon.
- Alvorlig karsykdom med obliterasjon, cerebrovaskulær okklusjon og karspasmer.
- Akutt nyresykdom.
- Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance under 30 ml/minutt).
- Alvorlig prostatalidelse.
- Urinretensjon.
- Proliferativ diabetisk retinopati.
- Feokromocytom.
- Hypertyreose.
- Trangvinklet glaukom.
- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Alvorlig ortostatisk hypotensjon med hypertensjon i liggende stilling

Regelmessig overvåking av liggende og stående blodtrykk er nødvendig på grunn av risiko for hypertensjon i liggende stilling, f.eks. om natten. Pasienter skal få beskjed om å rapportere symptomer på hypertensjon i liggende stilling umiddelbart, som brystmerter, palpitasjon, kortpustethet, hodepine og tåkesyn, og bør overvåkes for disse bivirkningene av behandlende lege. Hypertensjon i liggende stilling kan ofte kontrolleres ved dosejustering. Dersom hypertensjon oppstår i liggende stilling men ikke opphører ved dosereduksjon, skal behandling med midodrin seponeres.

Tidspunktet for administrering av legemidlet er viktig i denne sammenheng. Unngå administrering sent på kvelden. Dagens siste dose skal tas minst 4 timer før sengetid for å forebygge hypertensjon i liggende stilling. Risikoen for at hypertensjon i liggende stilling skal oppstå om natten kan reduseres ved høyt hodeleie.

Alvorlige forstyrrelser i det autonome nervesystemet

Hos pasienter med en alvorlig forstyrrelse i det autonome nervesystemet kan administrering av midodrin medføre ytterligere blodtrykksreduksjon i stående stilling. Dersom det oppstår skal behandling med midodrin seponeres.

Aterosklerotisk sykdom

Det må utvises forsiktighet hos pasienter med aterosklerotisk sykdom, spesielt de med symptomer på intestinal angina eller klaudikasjon i beina.

Prostatalidelser

Forsiktighet tilrådes hos pasienter med prostatalidelser. Bruk av legemidlet kan medføre urinretensjon.

Nyre- og leverfunksjon

Dette legemidlet er kontraindisert hos pasienter med akutt nedsatt nyrefunksjon eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.3). Behandling med midodrin er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Det er derfor anbefalt å evaluere nyre- og leverparametre før oppstart av behandling med midodrin og deretter regelmessig.

Puls

Redusert puls kan oppstå etter administrering av midodrin, på grunn av vagusrefleks. Forsiktighet tilrådes når midodrin brukes samtidig med hjerteglykosider (som digitalispreparater) og andre legemidler som reduserer pulsen direkte eller indirekte. Pasienter bør overvåkes for tegn eller symptomer som indikerer bradykardi.

Hjelpestoffer

Hypotron 5 mg tabletter inneholder nitrogen-fargestoffet paraoransje aluminiumslakk (E110), som kan forårsake allergiske reaksjoner.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Sympatomimetika og andre karkontraherende midler

Samtidig behandling med sympatomimetika og andre karkontraherende substanser, som reserpin, guanetidin, trisykliske antidepressiva, antihistaminer, tyreoidhormoner og MAO-hemmere, inkludert behandlinger som er tilgjengelige uten resept, bør unngås da uttalt blodtrykksøkning kan oppstå.

Alfaadrenerge antagonist

Som med andre spesifikke α -adrenerge agonister, blokkeres effekten av midodrin av α -adrenerge antagonist som prazosin og fentolamin.

Pulsreduserende legemidler

Overvåking anbefales dersom midodrin kombineres med andre legemidler som reduserer pulsen direkte eller indirekte.

Glykosider

Samtidig bruk av digitalispreparater er ikke anbefalt, da den pulsreduserende effekten kan forsterkes av midodrin og hjerteblokk kan oppstå.

Kortikosteroidpreparater

Midodrin kan forsterke eller øke den hypertensive effekten til kortikosteroidpreparater. Pasienter som behandles med midodrin i kombinasjon med mineralkortikoider eller glukokortikoider (f.eks. fludrokortison) kan ha økt risiko for glaukom/økt intraokulært trykk, og bør overvåkes nøye.

Potensielle farmakokinetiske interaksjoner

Potensialet for farmakokinetisk interaksjon er begrenset da metabolismeveiene ikke omfatter cytokrom P450-enzymet (se pkt. 5.2). Redusert clearance av legemidler som metaboliseres av CYP2D6 (f.eks. prometazin) har imidlertid blitt rapportert.

Mulig effekt av andre legemidler på midodrin

Ingen studier er blitt utført for å evaluere effekten av andre legemidler på farmakokinetikken til midodrin eller den aktive metabolitten desglymidodrin. In vitro-data indikerer at desglymidodrin er et CYP2D6-substrat. Samtidig bruk av legemidler som hemmer dette enzymet (f.eks. kinidin, paroksetin, fluoksetin og bupropion) kan medføre økt plasmanivå av desglymidodrin med mulig risiko for økte bivirkninger.

Mulig effekt av midodrin på andre legemidler

Midodrin er en CYP2D6-hemmer og kan påvirke andre legemidlers metabolisme. Dette kan være av klinisk relevans for virkestoffer som hovedsakelig metaboliseres av CYP2D6, f.eks. trisykliske antidepressiva, betablokkere, selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI), antiarytmika (inkludert klass 1A, 1B og 1C) og monoaminoksidasehemmere (MAO-hemmere) type B, spesielt hvis virkestoffet også har smal terapeutisk indeks.

Falskt forhøyet plasmanivå av metanefrin

Pasienter som tar midodrin kan ha falskt forhøyet plasmanivå av metanefrin som følge av analytisk interferens når det måles ved HILIC-basert HPLC-MS/MS. Denne muligheten for interferens skal vurderes i tilfeller hvor pasienter som tar midodrin trenger biokjemiske undersøkelser for mulige feokromocytomer og paragangliomer.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen data på bruk av midodrinhydroklorid hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet ved maternaltoksiske doser.

Hypotron er ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

Amming

Det er ukjent om midodrin og dets metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker.

En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Hypotron skal ikke brukes ved amming.

Fertilitet

Dyrestudier er utilstrekkelige med hensyn på vurdering av fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Hypotron har ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Pasienter som opplever svimmelhet eller ørhet bør imidlertid avstå fra å kjøre eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De hyppigste og svært vanlige bivirkningene relatert til behandling med midodrin er piloereksjon, kløe i hodebunnen og dysuri.

Bivirkningstabell

Organklasse	Svært vanlige ($\geq 1/10$)	Vanlige ($\geq 1/100$, <1/10)	Mindre vanlige ($\geq 1/1000$, < 1/100)	Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$, < 1/1000)	Ikke kjent (frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
Psykiatriske lidelser			Søvnforstyrrelser Insomni		Angst Forvirrings-tilstand
Nevrologiske sykdommer		Parestesi Parestesi i hodebunnen Hodepine	Rastløshet Uro Irritabilitet		
Hjertesykdommer			Refleksbradykardi	Takykardi Palpitasjon	
Karsykdommer		Hypertensjon i liggende stilling (doseavhengig effekt)			
Gastrointestinale sykdommer		Kvalme Dyspepsi Stomatitt			Abdominal-smerter Oppkast Diaré
Sykdommer i lever og galleveier				Leverfunksjonsforstyrrelser Økte leverenzymmer	
Hud- og underhuds-sykdommer	Piloereksjon (gåsehud) Kløe i hodebunnen	Kløe Frysninger Rødming Utslett			

Sykdommer i nyre og urinveier	Dysuri	Urinretensjon	Påtrengende vannlatingsbehov		
--------------------------------------	--------	---------------	------------------------------	--	--

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomene på overdosering er de samme som ble opplevd med bivirkninger. Følgende kan særlig oppstå: hypertensjon, piloereksjon (gåsehud) og kuldefølelse, bradykardi (refleksbradykardi) og urinretensjon.

Behandling: I tillegg til de viktigste generelle "livreddende" tiltakene, anbefales fremkalling av brekninger og administrering av et α -sympatolytisk middel (f.eks. nitroprussid, fentolamin, nitroglyserin), basert på legemidlets farmakologi.

Bradykardi og bradykarde ledningsforstyrrelser kan blokkeres av atropin.

Den aktive metabolitten desglymidodrin er dialyserbar.

5 FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Hjerteterapi, Adrenerge og dopaminerge midler

ATC-kode: C01C A17

Midodrin er den farmakologisk aktive substansen desglymidodrins raskt absorberte pro-drug. Desglymidodrin er en sympatomimetisk substans med direkte og selektiv effekt på perifere α 1-adrenerge reseptorer. Denne α 1-stimulerende effekten induserer vasokonstriksjon i venesystemet (gir en reduksjon av venestuvning). De α 1-adrenerge effektene av desglymidodrin kan nesten utelukkende tilskrives (-)-enantiomeren til desglymidodrin. Etter inntak av midodrin, som er en racemisk blanding, foreligger også (+)-desglymidodrin, men det bidrar nesten ikke til den ønskede effekten.

Desglymidodrin øker perifer arteriell resistens, som medfører økt arterielt blodtrykk.

Det foreligger kun begrensede data på langtidseffekter ved bruk av midodrin.

Stimulering av α -adrenerge reseptorer i blære og urinledere øker tonus i sfinktermusklene.

Desglymidodrin har ingen β -adrenerge effekter.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter oral administrering absorberes midodrin raskt. Maksimal plasmakonsentrasjon nås etter ca. 30 minutter, og plasmakonsentrasjonen til den aktive metabolitten, desglymidodrin, er maksimal etter ca. 1 time.

AUC og $C_{\max}$ øker proporsjonalt med dosen i et doseringsområde på 2,5–22,5 mg. Administrering sammen med mat øker AUC med ca. 25 %, og $C_{\max}$ reduseres med ca. 30 %. Farmakokinetikken til desglymidodrin påvirkes ikke.

Distribusjon

Midodrin og desglymidodrin bindes ikke i signifikant grad til plasmaproteiner (under 30 %). Desglymidodrin passerer i liten grad blod-hjernebarrieren. Placentapassasje er rapportert. Det er ukjent om dette legemidlet blir skilt ut i morsmelk hos mennesker.

Biotransformasjon

Midodrin hydrolyseres delvis før absorpsjon (i tarmene), og delvis etter absorpsjon (i plasma) ved avspaltning av glysin, med dannelse av den aktive metabolitten, desglymidodrin. Eliminering av desglymidodrin skyldes hovedsakelig oksidativ metabolisme, etterfulgt av (delvis) konjugering.

Eliminering

Mer enn 90 % av midodrin (8 %), desglymidodrin (40 %) og deres nedbrytningsprodukter (55 %) utskilles i konjugerte eller ikke-konjugerte former i urin i løpet av 24 timer.

Elimineringshalveringstiden i plasma er ca. 30 minutter for midodrin og ca. 3 timer for desglymidodrin. Eliminering av den aktive (-)-enantiomeren til desglymidodrin skjer langsommere enn eliminering av den inaktive (+)-enantiomeren.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Studier av sikkerhetsfarmakologi og toksisitetstester ved gjentatt dosering hos dyr indikerte ingen sikkerhetsrisiko for mennesker ved terapeutiske doser. Studier på rotte og kanin viste at midodrin er embryotoksisk ved maternaltoksiske doser. Det er ikke holdepunkter for teratogenitet.

Midodrin er ikke gentoksisk, og etter langtidsstudier på rotte (104 uker) og mus (78 uker) var det ingen holdepunkter for at midodrin var karsinogent ved doser henholdsvis opp til 10 mg/kg/døgn og opp til 15 mg/kg/døgn, sammenlignet med en maksimal døgndose på 30 mg (~0,5 mg/kg/døgn) hos pasienter.

6 FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Maisstivelse
Magnesiumstearat
Silika, kolloidal vannfri

5 mg: Dessuten paraoransje aluminiumslakk (E110).
10 mg: Dessuten briljantblå FCF aluminiumslakk (E133).

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Eske med 50 eller 100 tabletter i aluminium/aluminium blisterpakninger.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7 INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

Tlf.: +44 (0) 1737 243 407

E-post: enquiries@brancasterpharma.com

8 MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

2,5 mg: 17-11846

5 mg: 17-11847

10 mg: 20-13357

9 DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

2,5 mg og 5 mg

Dato for første markedsføringstillatelse: 06.12.2017

Dato for siste fornyelse: 25.02.2020

10 mg

Dato for første markedsføringstillatelse: 25. februar 2021

Dato for siste fornyelse:

10 OPPDATERINGSDATO

19.04.2022

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til www.felleskatalogen.no.