

 2. maj 2022

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Hypotron, tabletter**

**0. D.SP.NR.**

30864

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Hypotron

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

2,5 mg

Hver tablet indeholder 2,5 mg midodrinhydrochlorid.

5 mg

Hver tablet indeholder 5 mg midodrinhydrochlorid.

*Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:* Hver tablet indeholder 0,2 mg Sunset Yellow FCF aluminium lake (E110).

10 mg

Hver tablet indeholder 10 mg midodrinhydrochlorid.

*Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:* Hver tablet indeholder 0,1 mg Brilliant blue FCF aluminium lake (E133).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Tabletter

2,5 mg

Hvid, rund tablet med en diameter på 6 mm. Glat på den ene side, præget med "MID" oven over delekærven og "2.5" under delekærven på den anden side.

5 mg

Orange, rund tablet med en diameter på 7 mm. Glat på den ene side, præget med "MID" oven over delekærven og "5" under delekærven på den anden side.

10 mg

Blå rund tablet med en diameter på 7 mm. Præget med “APO” på den ene side og præget med "MID" oven over delekærven og "10" under delekærven på den anden side.

Tabletterne har kun delekærv for at muliggøre deling af tabletten, så den er nemmere at sluge. Tabletten kan ikke deles i to lige store doser.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Hypotron er indiceret til voksne til behandling af svær ortostatisk hypotension på grund af autonom dysfunktion, når korrigerbare faktorer er blevet udelukket, og andre former for behandling er utilstrækkelige.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Dosering

Initialdosis: 2,5 mg tre gange daglig. Afhængigt af resultaterne af blodtryksmålinger i liggende og stående stilling kan denne dosis øges ugentligt op til en dosis på 10 mg tre gange daglig. Dette er den sædvanlige vedligeholdelsesdosis.

En omhyggelig evaluering af behandlingsrespons og af den samlede balance af de forventede fordele og risici skal iværksættes før en eventuel stigning i dosis og vejledning om at fortsætte behandlingen i lang tid.

Den sidste daglige dosis skal tages mindst 4 timer før sengetid for at undgå hypertension i liggende stilling (se også pkt. 4.4).

Hypotron kan tages sammen med mad (se pkt. 5.2).

*Pædiatrisk population*

Midodrins sikkerhed og virkning hos børn er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

*Ældre*

Der er utilstrækkelige data om dosering til ældre, og der er ingen specifikke studier, der har fokuseret på en mulig reduktion af dosis til ældre. Forsigtig titrering af dosis anbefales.

*Patienter med nedsat nyrefunktion*

Der er ingen specifikke studier, der har fokuseret på en mulig reduktion af dosis til patienter med nedsat nyrefunktion. Midodrin er sædvanligvis kontraindiceret til patienter med akut nedsat nyrefunktion og alvorligt nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.3).

*Patienter med nedsat leverfunktion*

Der er ingen specifikke studier med denne patientgruppe (se også pkt. 4.4).

Administration

Til oral anvendelse.

**4.3 Kontraindikationer**

* Alvorlig organisk hjertesygdom (f.eks. bradykardi, hjerteanfald, kongestivt hjertesvigt, kardielle ledningsforstyrrelser eller aortaaneurisme).
* Hypertension.
* Alvorlig okklusionssygdom i blodkar, cerebrovaskulære okklusioner og karspasmer.
* Akut nyresygdom.
* Alvorligt nedsat nyrefunktion (kreatininclearance under 30 ml/min).
* Alvorlig prostatasygdom.
* Urinretention.
* Proliferativ diabetisk retinopati.
* Fæokromocytom.
* Hyperthyreose.
* Snævervinklet glaukom.
* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Alvorlig ortostatisk hypotension med hypertension i liggende stilling

Regelmæssig overvågning af blodtryk i liggende og stående stilling er nødvendigt på grund af risikoen for hypertension i liggende stilling f.eks. om natten. Patienterne skal anmodes om straks at indberette symptomer på hypertension i liggende stilling, såsom brystsmerter, hjertebanken, åndenød, hovedpine og sløret syn, og skal overvåges for disse bivirkninger af den behandlende læge. Hypertension i liggende stilling kan ofte kontrolleres ved justering af dosis. Hvis der opstår hypertension i liggende stilling, som ikke kan kontrolleres ved at reducere dosis, skal behandlingen med midodrin stoppes.

Tidspunktet for administration af lægemidlet er vigtig i denne sammenhæng. Undgå administration sent om aftenen. Den sidste daglige dosis skal tages mindst 4 timer før sengetid for at undgå hypertension i liggende stilling. Risikoen for at der opstår hypertension i liggende stilling om natten, kan reduceres ved at hæve hovedenden af sengen.

Alvorlige forstyrrelser i det autonome nervesystem

Hos patienter, der lider af en alvorlig forstyrrelse i det autonome nervesystem, kan administration af midodrin føre til en yderligere reduktion i blodtrykket i stående stilling. Hvis dette forekommer, skal behandlingen med midodrin afbrydes.

Aterosklerotisk sygdom

Der skal udvises forsigtighed hos patienter med aterosklerotisk sygdom især ved symptomer på angina intestinalis eller claudicatio i benene.

Prostatasygdom

Der rådes til forsigtighed hos patienter med prostatasygdom. Brug af lægemidlet kan forårsage urinretention.

Nyre- og leverfunktion

Dette lægemiddel er kontraindiceret til patienter med akut nedsat nyrefunktion eller alvorligt nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.3). Behandling med midodrin er ikke undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion. Det anbefales derfor at vurdere de renale og hepatiske parametre før behandling med midodrin og regelmæssigt under behandlingen.

Hjertefrekvens

Hjertefrekvensen kan blive langsommere efter administration af midodrin på grund af vagusrefleks. Der rådes til forsigtighed, når midodrin anvendes samtidig med hjerteglykosider (såsom digitalispræparater) og andre midler, der direkte eller indirekte reducerer hjertefrekvensen. Patienter bør overvåges for tegn eller symptomer, der tyder på bradykardi.

Hjælpestoffer

Hypotron 5 mg tabletter indeholder azofarvestoffet sunset yellow FCF aluminium lake (E110), som kan forårsage allergiske reaktioner.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Sympatomimetika og andre vasopressormidler

Samtidig behandling med sympatomimetika og andre vasokonstriktive stoffer, såsom reserpin, guanethidin, tricykliske antidepressiva, antihistaminer, thyreoideahormoner og MAO-hæmmere, herunder behandlinger, der fås uden recept, bør undgås, da der kan opstå en markant stigning i blodtrykket.

Alpha-adrenerge antagonister

Som med andre specifikke alpha-adrenerge agonister blokeres midodrins virkning af alpha-adrenerge antagonister såsom prazosin og phentolamin.

Lægemidler der sænker hjertefrekvensen

Overvågning anbefales, hvis midodrin kombineres med andre lægemidler, som direkte eller indirekte reducerer hjertefrekvensen.

Glykosider

Samtidig brug af digitalispræparater frarådes da den hjertefrekvenssænkende virkning kan blive forstærket af midodrin, og der kan opstå hjerteblok.

Kortikosteroider

Midodrin kan forstærke eller øge de hypertensive virkninger af kortikosteroidpræparater. Patienter i behandling med midodrin sammen med mineralokortikoider eller glukokortikoider (f.eks. fludrocortison) kan have øget risiko for glaukom/øget intraokulært tryk og bør overvåges nøje.

Risiko for farmakokinetiske interaktioner

Risikoen for farmakokinetisk interaktion er begrænset, da de metaboliske omsætningsveje ikke involverer cytokrom P450-enzymer (se pkt. 5.2). Der har dog været rapporteret om nedsat clearance af lægemidler, som metaboliseres af CYP2D6 (f.eks. promethazin).

Potentiel virkning af andre lægemidler på midodrin

Der er ikke udført studier til vurdering af virkningen af andre lægemidler på midodrins eller den aktive metabolit desglymidodrins farmakokinetik. *In vitro* data indikerer, at desglymidodrin er et substrat for CYP2D6. Samtidig administration af lægemidler, der hæmmer dette enzym (f.eks. quinidin, paroxetin, fluoxetin og bupropion), kan forårsage forhøjede plasmaniveauer af desglymidodrin, hvilket medfører en potentielt øget risiko for bivirkninger.

Potentiel virkning af midodrin på andre lægemidler

Midodrin er en hæmmer af CYP2D6 og kan derfor påvirke metabolismen af andre lægemidler. Dette kan være af klinisk relevans for aktive stoffer, som hovedsageligt metaboliseres af CYP2D6, f.eks. tricykliske antidepressiva, betablokkere, selektive serotininoptagshæmmere (SSRI), antiarytmika (inklusive klasse 1A, 1B og 1C) og monoaminooxidasehæmmere (MAO-hæmmere) type B, især hvis det aktive stof også har et smalt terapeutisk indeks.

Falsk forhøjet plasma-metanefrin

Patienter, der tager midodrin, kan have falsk forhøjet plasma-metanefrin som følge af analytisk interferens målt ved HILIC-baseret HPLC-MS/MS. Potentialet for interferens bør overvejes i tilfælde, hvor biokemisk undersøgelse for mulig fæokromocytom og paragangliom er påkrævet hos patienter, der tager midodrin.

**4.6 Graviditet og amning**

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af midodrinhydrochlorid til gravide kvinder. Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet ved maternelt toksiske doser.

Hypotron bør ikke anvendes under graviditeten og til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception.

Amning

Det er ukendt, om midodrin og dets metabolitter udskilles i human mælk.

En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Hypotron må ikke anvendes under amning.

Fertilitet

Dyrestudier er utilstrækkelige med hensyn til vurdering af fertilitet.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Hypotron påvirker kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Patienter, der oplever svimmelhed eller ørhed, bør dog ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigste og meget almindelige bivirkninger i forbindelse med midodrinbehandling er piloerektion, kløe i hovedbunden og dysuri.

Liste over bivirkninger i tabelform

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Organklasse** | **Meget almindelig****(**≥**1/10)** | **Almindelig****(**≥**1/100 til <1/10)** | **Ikke almindelig****(**≥**1/1.000 til****<1/100)** | **Sjælden****(**≥**1/10.000 til****<1/1.000)** | **Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhånden­værende data)** |
| **Psykiske forstyrrelser** |  |  | Søvnforstyr­relserSøvnløshed |  | AngstKonfusion |
| **Nervesystemet** |  | ParæstesierParæstesier i hovedbundenHovedpine | RastløshedEkscitationIrritabilitet  |  |  |
| **Hjerte** |  |  | Refleksbrady­kardi | TakykardiPalpitationer |  |
| **Vaskulære sygdomme** |  | Hypertension i liggende stilling (dosisafhæn­gig virkning) |  |  |  |
| **Mave-tarm-kanalen** |  | KvalmeDyspepsiStomatitis |  |  | Abdominal­smerterOpkastningDiarré |
| **Lever og galdeveje** |  |  |  | Unormal leverfunktionForhøjede leverenzymer |  |
| **Hud og subkutane væv** | Piloerektion (gåsehud)Pruritus i hovedbunden | PruritusKulderystelserRødmenUdslæt |  |  |  |
| **Nyrer og urinveje** | Dysuri | Urinretention | Stærk vandladnings­trang |  |  |

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Symptomer på overdosering er de samme, som opleves ved bivirkninger. Der kan især forekomme: Hypertension, piloerektion (gåsehud) og kuldefornemmelse, bradykardi (refleksbradykardi) og urinretention.

Behandling: Udover de vigtigste generelle "livreddende" foranstaltninger anbefales induktion af opkastning samt administration af et alpha-sympatolytisk middel (f.eks.nitroprussid, phentolamin, nitrogylcerin) baseret på lægemidlets farmakologi.

Bradykardi og bradykardielle ledningsforstyrrelser kan blokeres med atropin.

Den aktive metabolit, desglymidodrin, er dialyserbar.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: C 01 CA 17. Hjerteterapi, adrenerge og dopaminerge midler.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Midodrin er et pro-drug af det farmakologisk aktive stof desglymidodrin og absorberes hurtigt. Desglymidodrin er et sympatomimetisk aktivt stof med en direkte og selektiv virkning på de perifere alpha-1-adrenerge receptorer. Den alpha-1-stimulerende virkning inducerer vasokonstriktion i det venøse system (og forårsager en reduktion i venøs pooling). Desglymidodrins alpha-1-adrenerge virkninger kan næsten fuldstændigt tilskrives desglymidodrins (-)enantiomer. Efter at have taget midodrin, som er en racemisk blanding, er (+) desglymidodrin også til stede, om end dette næsten ikke bidrager til den ønskede virkning.

Desglymidodrin øger den perifere arterielle modstand, hvilket resulterer i en stigning i arterielt blodtryk.

Der er kun utilstrækkelige data tilgængelige omhandlende de langsigtede virkninger ved brug af midodrin.

Stimulation af de alpha-adrenerge receptorer i blæren og ureter øger tonus i lukkemusklen.

Desglymidodrin har ingen beta-adrenerge virkninger.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Efter oral administration absorberes midodrin hurtigt. Maksimale plasmakoncentrationer opnås efter ca. 30 minutter, og maksimal plasmakoncentration af den aktive metabolit, desglymidodrin, opnås efter ca. 1 time.

AUC og Cmax stiger proportionalt med dosis inden for dosisområdet 2,5-22,5 mg. Administration sammen med mad øger AUC med ca. 25 %, og Cmax falder med ca. 30 %. Desglymidodrins farmakokinetik påvirkes ikke.

Fordeling

Hverken midodrin eller desglymidodrin er bundet til plasmaproteiner i nogen betydelig grad (mindre end 30 %). Desglymidodrin diffunderer dårligt gennem blodhjernebarrieren. Diffusion gennem placenta har været rapporteret. Det vides ikke, om dette lægemiddel udskilles i human mælk.

Biotransformation

Midodrin hydrolyseres delvist før absorption (i tarmene) og delvist efter absorption (i plasma) ved adskillelse af glycin og danner herved den aktive metabolit, desglymidodrin. Udskillelsen af desglymidodrin er primært forårsaget af en oxiderende metabolisme, efterfulgt af (delvis) konjugering.

Elimination

Midodrin (8 %), desglymidodrin (40 %) og deres nedbrydningsprodukter (55 %) udskilles i urinen med mere end 90 % inden for 24 timer i konjugeret eller ikke-konjugeret form. Midodrins eliminationshalveringstid i plasma er ca. 30 minutter, og den er ca. 3 timer for desglymidodrin. Elimination af desglymidodrins aktive (-)enantiomer er langsommere end eliminationen af de inaktive (+)enantiomer.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Studier af sikkerhedsfarmakologi og af toksicitet efter gentagne doser hos dyr indikerede ingen sikkerhedsrisiko for mennesker ved terapeutiske doser. Studier med rotter og kaniner viser, at midodrin er embryotoksisk ved maternelt toksiske doser. Der er ikke set teratogenicitet.

Midodrin er ikke genotoksisk, og efter langtidsstudier med rotter (104 uger) og mus (78 uger) var der ingen evidens for, at midodrin var karcinogent ved doser på op til hhv. 10 mg/kg/dag og 15 mg/kg/dag, sammenlignet med en maksimal daglig dosis til patienter på 30 mg (~0,5 mg/kg/dag).

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Mikrokrystallinsk cellulose

Majsstivelse

Magnesiumstearat

Kolloid, vandfri silica

5 mg: Desuden Sunset Yellow FCF aluminium lake (E110)

10 mg: Desuden Brilliant blue FCF aluminium lake (E133)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

Blister

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Blisterpakning af aluminium/aluminium, i æske

Pakningstørrelser: 50 eller 100 stk.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Brancaster Pharma Ireland Ltd.

Garadice House

3-4 Fairview

D03X0Y5 Dublin 3

Irland

**Repræsentant**

CampusPharma AB

Karl Gustavsgatan 1A

411 25 Göteborg

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

2,5 mg: 59964

5 mg: 59965

10 mg: 64070

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

22. december 2017

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

2. maj 2022