

 22. april 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Midodrine "Medical Valley", tabletter**

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

33554

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Midodrine "Medical Valley"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

2,5 mg

Hver tablet indeholder 2,5 mg midodrinhydrochlorid.

5 mg

Hver tablet indeholder 5 mg midodrinhydrochlorid.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Tabletter

2,5 mg

Hvide til *off-white*, runde tabletter uden overtræk, med en diameter på cirka 6,00 mm og tykkelse på cirka 2,60 mm præget med "F" og "7" på hver side af delekærven på den ene side og glat på den anden side.

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

5 mg

Hvide til *off-white*, runde tabletter uden overtræk, med en diameter på cirka 7,50 mm og tykkelse på cirka 3,10 mm præget med "I" og "29" på hver side af delekærven på den ene side og delekærv på den anden side.

Tabletten kan deles i to lige store doser.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Til brug hos voksne til behandling af svær ortostatisk hypotension på grund af dysfunktion i det autonome nervesystem, når korrigerbare faktorer er blevet udelukket.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

*Voksne:*

Den normale initialdosis er 2,5 mg 3 gange dagligt. Der foreslås en doseringsplan med 3-4 timers intervaller. Den sidste daglige dosis skal tages mindst fire timer før sengetid for at reducere risikoen for hypertension i liggende stilling. Denne dosis bør øges ugentligt i små trin, indtil der opnås et optimalt respons. De fleste patienter kontrolleres ved, eller under 30 mg dagligt opdelt i 3 enkeltdoser. Den maksimale daglige dosis er 30 mg opdelt i 3 enkeltdoser.

Doser, over 30 mg, frarådes. Blodtrykket i liggende og siddende stilling skal overvåges regelmæssigt ved begyndelsen af behandlingen (mindst to gange om ugen). Behandlingen med midodrin skal afbrydes, hvis hypertension i liggende stilling stiger for meget. Midodrin skal tages om dagen, når patienten er i opretstående stilling.

*Ældre:*

Selv om der ikke er noget, der tyder på at doseringskravene er forskellige hos ældre, anbefales det, at behandlingen indledes med en lav dosis, og at dosis øges ved forsigtig titrering i forhold til patientens kliniske tilstand.

Administration af midodrin skal øjeblikkeligt afbrydes og den behandlende læge adviseres, hvis blodtrykket i en af de to stillinger stiger til over 180/100 mm Hg eller betragtes som klinisk signifikant.

*Pædiatrisk population:*

Bør ikke anvendes til børn.

*Patienter med nedsat nyrefunktion:*

Der er ikke udført specifikke studier, der omhandler en mulig dosisreduktion til patienter med nedsat nyrefunktion. Midodrin er kontraindiceret hos patienter med akut nyresygdom og svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.3).

*Patienter med nedsat leverfunktion:*

Der er ikke udført specifikke studier med denne patientpopulation.

Administration

Oral anvendelse.

**4.3 Kontraindikationer**

Midodrine "Medical Valley" er kontraindiceret hos patienter med:

* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Hypertension.
* Alvorlig organisk hjertesygdom eller kongestiv hjerteinsufficiens.
* Thyreotoksikose.
* Fæochromocytom.
* Akut nefritis.
* Akut nyresygdom.
* Svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min).
* Prostatahypertrofi med øget residualurinvolumen.
* Proliferativ diabetisk retinopati.
* Urinretention.
* Hyperthyroidisme.
* Snævervinklet glaukom.
* Oblitererende eller spastisk karsygdom (f.eks. cerebrovaskulære okklusioner og -spasmer).
* Vasovagal hypotension.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Regelmæssig overvågning af blodtryk i liggende og siddende stilling er nødvendig under behandlingen med dette lægemiddel. Ved behandlingsstart med midodrin, bør potentialet for hypertension i liggende og siddende stilling vurderes. Patienterne skal informeres om straks at indberette symptomer på hypertension i liggende stilling, såsom hjertebanken (palpitation, brystsmerter og vejtrækningsbesvær), hovedpine, sløret syn og så videre, til den behandlende læge, og patienten skal rådes til øjeblikkeligt at seponere lægemidlet.

Patienter med en anamnese med cerebravaskulære hændelser (CVA) eller kendte risikofaktorer for CVA bør overvåges tæt. Hypertension i liggende stilling kan ofte kontrolleres ved en justering i dosis af midodrin. Hypertension i liggende stilling kan også kontrolleres ved at hæve hovedenden.

Patienter, som tager midodrin, skal undgå samtidig brug af andre adrenerge sympatomimetika herunder midler købt i håndkøb (se pkt. 4.5).

Der bør udvises stor forsigtighed hos patienter med mild til moderat nyreinsufficiens (kreatinin clearance > 30 ml/min og < 90ml/min).

Patienter med persistent labilt blodtryk efter stabilisering med midodrin, skal afbryde behandlingen.

Hjertefrekvensen kan blive langsommere efter administration af midodrin primært på grund af vagusrefleks. Der skal derfor udvises stor forsigtighed, når det tages sammen med andre midler, der direkte eller indirekte reducerer hjertefrekvensen (se også pkt. 4.5) f.eks. digitalis, betablokkere, psykofarmaka (specifikt tricykliske antidepressiva, phenothiaziner og atypiske antipsykotika). Patienter, der oplever tegn eller symptomer, der tyder på bradykardi (langsom puls, øget svimmelhed, synkope, opmærksomhed om hjertets aktivitet) skal rådes til at seponere midodrin.

Brugen af midodrin hos patienter, der har øget risiko for eller lider af glaukom/forhøjet intraokulært tryk, eller som er i behandling med mineralkortikoider/fludrocortisonacetat (som kan øge det intraokulære tryk) skal undgås eller overvåges meget nøje.

Det tilrådes at overvåge blodtrykket og nyrefunktionen hos patienter i langtidsbehandling med midodrin.

Behandling med midodrine hos patienter med nedsat leverfunktion er ikke undersøgt. Det anbefales derfor at overvåge leverfunktionen før og under behandlingen med midodrin.

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

Midodrinhydrochlorid er en cytokrom P450 CYP2D6-hæmmer og kan derfor påvirke metaboliseringen af andre lægemidler (f.eks. perphenazin, amiodaron, metoclopramid), som metaboliseres via dette isoenzym. Dette kan føre til forhøjet systemisk eksponering og en kraftigere virkning af disse lægemidler.

Sympatomimetika og andre vasopressormidler

Samtidig behandling af midodrin med vasokonstriktorer, sympatomimetika for eksempel dekongestanter, appetitdæmpende midler og andre lægemidler der forårsager hypertension som methyldopa, tricykliske antidepressiva, antihistaminer, thyreoideahormoner og MAO-hæmmere, herunder midler, der fås uden recept, bør undgås, da der kan opstå en markant stigning i blodtrykket

Midodrins virkningen kan blokeres af α-adrenerge antagonister, såsom prazosin og phentolamin. Der kræves omhyggelig ovevågning ved samtidig behandling af alpha- og beta-receptorer blokerende midler (som reducerer hjertefrekvensen) og midodrin.

Glykosider

Der bør udvises stor forsigtighed ved administration af Midodrine "Medical Valley" til patienter med bradykardi forårsaget af digitalis (eller andre glykosider) eller psykofarmaka, da midodrin kan potentiere refleksbradykardi og andre former for ledningsforstyrrelser eller arytmier.

Kortikosteroid præparater

Patienter, som behandles med midodrin i kombination med mineralkortikoider eller glukokortikoider (f.eks. fludrocortison), kan have øget risiko for glaukom/forhøjet intraokulært tryk og skal overvåges nøje. Midodrin kan forstærke eller øge den mulige hypertensive virkning af kortikosteroidpræparater.

Potentielle farmakokinetiske interaktioner

Potentialet for farmakokinetisk interaktion er begrænset, da de metaboliske omsætningsveje ikke involverer cytokrom P450-enzymer. 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 serotiningenoptagshæmmere (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 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af midodrin til gravide kvinder. Dyrestudier om reproduktionstoksicitet er utilstrækkelige (se pkt. 5.3). Midodrine "Medical Valley" bør ikke anvendes under graviditeten og til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception. En kvinde, som bliver gravid under behandlingen, skal øjeblikkeligt have behandlingen afbrudt, så snart graviditeten er bekræftet.

Amning

Det er ukendt, om midodrin udskilles i human mælk. Midodrin må ikke anvendes under amning.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Patienter, som oplever svimmelhed eller ørhed, mens de får Midodrine "Medical Valley" skal afholde sig fra at betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

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), meget sjælden (< 1 /10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

*Psykiske forstyrrelser*

Ikke almindelig: søvnforstyrrelser, søvnløshed.

Ikke kendt: angst, konfusion.

*Nervesystemet*

Almindelig: paræstesier.

Ikke almindelig: hovedpine, rastløshed, ekscitation, irritabilitet.

Sjælden: Svimmelhed eller ørhed.

*Øjne:*

Almindelig: synsforstyrrelse.

Ikke kendt: øget tåreproduktion.

*Hjerte:*

Ikke almindelig: refleksbradykardi.

Sjælden: takykardi, palpitationer, arytmier, brystsmerter.

*Vaskulære sygdomme:*

Almindelig: hypertension i liggende stilling (blodtryk over eller lig med 180/110 mmHg) med daglig dosis over 30 mg.

Ikke almindelig: hypertension i liggende stilling (blodtryk over eller lig med 180/110 mmHg) med daglig dosis over 7,5 mg.

Sjælden: Cerebrovaskulære hændelser.

*Mave-tarm-kanalen:*

Almindelig: kvalme, dyspepsi, opkastning, stomatitis.

Ikke almindelig: abdominalsmerter.

Ikke kendt: diarré.

*Lever og galdeveje:*

Sjælden: Unormal leverfunktion, forhøjede leverenzymer

*Hud og subkutane væv:*

Meget almindelig: piloerektion (gåsehud).

Almindelig: kulderystelser, hududslæt, pruritus (hovedsagelig i hovedbunden), rødme.

*Nyrer og urinveje:*

Meget almindelige: dysuri.

Almindelig: urinretention.

Ikke almindelig: 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

**4.9 Overdosering**

Overdosering af midodrin fremkalder piloerektion, kuldefølelse, stærk vandladningstrang, hypertension og bradykardi.

Disse virkninger kan modvirkes ved at inducere opkastning og ved administration af alfa-sympatolytika. I tilfælde af markant bradykardi kan der gives atropin ved sædvanlig dosis. Ved exanthem skal der administreres H-1 antihistaminer.

Den aktive metabollit, desglymidodrin, er dialyserbar.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: adrenerge og dopaminerge midler, ATC-kode: C01CA17.

Et direkte virkende alfa-sympatomimetikum, der øger den vaskulære glatte muskeltonus, hvilket medfører et pressorrespons efter oral administration. Størstedelen af den biologiske aktivitet kan tilskrives hovedmetabolitten desglymidodrin.

Et 6 ugers studie med en 3 ugers dobbeltblindet periode med midodrin 10 mg t.i.d. (tre gange dagligt) *versus* placebo hos patienter med ortostatisk hypotension som følge af autonom dysfunktion viste, at midodrin i signifikant grad øgede det systoliske blodtryk i stående stilling og forbedrede svimmelhed/balanceproblemer i forhold til placebo.

Der er udført to ublindede, langvarige studier med midodrin. 693 forsøgsdeltagere med ortostatisk hypotension som følge af Bradbury-Egglestons syndrom (28 %), som følge af nyresvigt, synkope, autonom neuropati og AIDS (33 %) og af andre årsager (39 %) fik en gennemsnitlig total daglig dosis midodrin på 17-24 mg over en periode på op til ét år. 52 % fuldførte et år i studiet.

De primære effektmål bestod af et spørgeskema om livskvalitet med evaluering af symptomer i henhold til en medfølgende tabel, forbedringen i blodtrykket i stående stilling samt investigators globale indtryk. På livskvalitetsindekset (QOLI) blev alle spørgsmål besvaret ved hjælp af en skala fra 1 til 3, hvor 1 = symptomet forekom ofte, 2 = symptomet forekom sommetider, 3 = symptomet forekom aldrig. Ved hvert besøg blev forsøgsdeltagernes blodtryk målt før indtagelse af en dosis midodrin og en time derefter. Investigators globale indtryk blev registreret ved studiets slutning. Investigatoren vurderede forsøgsdeltagerens evne til at udføre dagligdagsaktiviteter. Der blev kun fremlagt opsummerende statistik.

Den procentvise ændring i QOLI er vist i tabellen. Der blev set forbedring af blodtrykket i stående stilling. Det systoliske blodtryk steg med 12 mm kviksølv, mens det diastoliske blodtryk blev forbedret med 6-7 mm kviksølv. Investigatoren angav ved studiets afslutning, at 52 % af forsøgsdeltagerne havde god til fremragende evne til at udføre dagligdagsaktiviteter.

Det er vigtigt at bemærke, at forsøgsdeltagerne fortsatte med at tage tidligere lægemidler, herunder steroider.

102 forsøgsdeltagere døde i løbet af dette langvarige, ublindede studie, men ingen af dødsfaldene blev rapporteret som værende lægemiddelrelaterede. Det er vigtigt at bemærke, at de fleste af disse patienter havde betydeligt nedsat hjertefunktion. Udover dødsfald var de mest almindelige bivirkninger hovedpine hos 5 %, hypertension i liggende stilling hos 6 %, piloerektion hos 5 % og pruritus i hovedbunden hos 10 %.

Midodrin havde ingen klinisk signifikant indvirkning på laboratorieprøveresultater eller på elektrokardiogrammer.

|  |
| --- |
| **Tabel 1** |
| **Symptom** | **N** | **Gennemsnit ved baseline (SEM)** | **Gennemsnit ved studiets afslutning (SEM)** | **Ændring i gennemsnit (SEM)** | **Ændring i %**  |
| Svimmelhed eller ørhed. | 524 | 1,4 (0,02) | 1,9 (0,03) | 0,42 (0,034) | 30 % |
| Svaghed eller træthed | 524 | 1,3 (0,02) | 1,6 (0,03) | 0,30 (0.030) | 23 % |
| Sløret syn | 520 | 1,9 (0,03) | 2,3 (0,03) | 0,32 (0,035) | 17 % |
| Besvimmelse | 521 | 2,1 (0,03) | 2,5 (0,03) | 0,36 (0,034) | 17 % |
| Energiniveau | 519 | 1,3 (0,03) | 2,2 (0,03) | 0,86 (0,043) | 66 % |
| Evne til at stå i mere end 15 min. | 520 | 1,6 (0,03) | 1,9 (0,03) | 0,24 (0,033) | 15 % |
| Evne til at gå uden hjælp | 518 | 1,9 (0,04) | 2,0 (0,04) | 0,11 (0,033) | 6 % |
| Depression | 519 | 2,1 (0,03) | 2,2 (0,03) | 0,08 (0,031) | 4 % |
| QOLI | 524 | 1,7 (0,02) | 2,1 (0,02) | 0,33 (0,021) | 19 % |

I et andet langvarigt studie fik 723 patienter med neurogen ortostatisk hypotension en gennemsnitlig total daglig dosis på 18 g midodrin over en periode på ét år. Op til 196 patienter tog lægemidlet i ét år eller mere. Det primære effektmål var ændringen i blodtrykket i stående stilling. Baselinemålingerne af systolisk og diastolisk blodtryk bestod af de sidste målinger, der blev taget inden den første dosis midodrin. Endepunktsmålingerne af systolisk og diastolisk blodtryk bestod af de sidste målinger, der blev taget under behandlingen med midodrin. Der blev fremlagt opsummerende statistik.

Ved endepunktsmålingen var det gennemsnitlige systoliske blodtryk i stående stilling steget med 8 mm kviksølv i forhold til baseline, og der var en stigning i det diastoliske blodtryk på næsten 5 mm kviksølv.

Det er vigtigt at bemærke, at forsøgsdeltagerne fortsatte med at tage tidligere lægemidler, herunder steroider.

Dødsraten var på 6 %. I alle tilfældene blev en sammenhæng med midodrin vurderet at være ikke-eksisterende eller usandsynlig. Udover dødsfald var de hyppigst rapporterede bivirkninger i dette studie synkope og pruritus i hovedbunden.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Efter oral administration, absorberes midodrin hurtigt. De maksimale plasma­koncentrationer nås efter cirka 30 minutter, og plasmakoncentration af den aktive metabolit desglymidodrin når sit maksimale efter cirka 1 time. AUC og Cmax stiger proportionalt med doserne i doseringsintervallet 2,5-22,5 mg. Administration sammen med mad øger AUC med cirka 25 %, og Cmax falder med cirka 30 %. Desglymidodrins farmakokinetik påvirkes ikke.

Fordeling

Hverken midodrin eller desglymidodrin er bundet til plasmaproteiner i nogen væsentlig grad (mindre end 30 %). Desglymidodrin diffunderer svagt over blod-hjerne barrieren. Der er rapporteret om diffusion over placenta. Det er ikke kendt, om dette lægemiddel udskilles i human mælk.

Metabolisme

Midodrin er delvist hydrolyseret før absorption (i tarmene) og delvist efter absorption (i plasma) ved separation af glycin, hermed genereres den aktive metabolit desglymidodrin. Eliminationen af desglymimodrin er primært forårsaget af en oxiderende metabolisme, efterfulgt af (delvis) konjugation.

Elimination

Midodrin (8 %), desglymidodrin (40 %) og deres nedbrydningsprodukter (55 %) udskilles i urinen med mere end 90 % inden for 24 timer i konjugerede eller ikke-konjugerede former. Plasmaeliminationshalveringstiden for midodrin er cirka 30 minutter og er cirka 3 timer for desglymidodrin. Elimination af den aktive (-)enantiomer af desglymidodrin er langsommere end eliminationen af den inaktive (+) enantioner.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Ingen relevant information tilgængelig.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Mikrokrystallinsk cellulose

Pregelatineret stivelse

Kolloid vandfri silica

Talcum

Magnesiumstearat

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Midodrinhydrochlorid 2,5 mg og 5 mg tabletter er pakket i hvid HDPE beholder med låg og induktionsforseglet foring med Rayon fiberspole.

Midodrinhydrochlorid 2,5 mg og 5 mg tabletter leveres i OPA/Alu/PVC-Alu folie og blisterfolie med 10 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Medical Valley Invest AB

Brädgårdsvägen 28

236 32 Höllviken

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

2,5 mg: 69974

5 mg: 69975

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

22. april 2025

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-