

22. januar 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Midodrine "Tillomed", tabletter 5 mg**

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

33129

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Midodrine "Tillomed"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver tablet indeholder 5 mg midodrinhydrochlorid.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver tablet indeholder 0,1 mg Sunset Yellow FCF aluminium lake (E110).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Tabletter

Lys orangefarvede, runde tabletter med delekærv præget med ‘H’ over delekærven og ‘P’ under delekærven på den ene side og ‘505’ på den anden side. Tablettens diameter er 7,10 mm ± 0,2 mm.

Tabletten kan deles i to lige store doser.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Til brug 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:

Den normale initialdosis er 2,5 mg midodrinhydrochlorid 2-3 gange dagligt. Denne dosis kan øges ugentligt i små trin, indtil der opnås et optimalt respons. Vedligeholdelsesdosen skal fastsættes individuelt for hver enkelt patient med henblik på at opnå optimal terapeutisk virkning og samtidig minimere bivirkningerne.

Den maksimale daglige dosis er 30 mg midodrinhydrochlorid opdelt i 3 enkeltdoser, og denne grænse må kun overskrides i helt særlige tilfælde.

Midodrine "Tillomed" skal tages om dagen, når patienten udfører sine daglige aktiviteter i opretstående stilling. 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. Blodtrykket i liggende og siddende stilling skal overvåges regelmæssigt ved begyndelsen af behandlingen (mindst to gange om ugen). Behandlingen med Midodrine "Tillomed" skal afbrydes, hvis hypertension i liggende stilling er signifikant overdreven.

Midodrine "Tillomed" skal tages med en tilstrækkelig mængde væske. De kan tages sammen med mad. Behandlingens varighed baseres på sygdommens udvikling.

Særlige populationer

*Pædiatrisk population*

Bør ikke anvendes til børn.

*Ældre patienter*

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 eller betragtes som klinisk signifikant.

*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 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.

**4.3 Kontraindikationer**

* 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 stående stilling er nødvendig under behandlingen med midodrin tabletter. Patienter med diabetes mellitus, som udviser forhøjede blodtryksniveauer i liggende stilling på grund af underliggende neurologiske lidelser (diabetisk autonom neuropati), kan opleve hypertension i liggende stilling ved behandling med midodrin tabletter. Derfor skal der udvises særlig forsigtighed.

Enhver mulig skade på patienten skal udelukkes før behandlingen med midodrin tabletter igangsættes. Patienten skal anmodes om at indberette symptomer på hypertension i liggende stilling, såsom hjertebanken, hovedpine og sløret syn til den behandlende læge, og patienten skal rådes til øjeblikkeligt at seponere lægemidlet.

I sådanne tilfælde skal dosis justeres eller behandlingen med midodrinhydrochlorid afbrydes. Hypertension i liggende stilling kan også kontrolleres ved at hæve hovedenden.

Behandlingen bør ikke fortsættes hos patienter, der lider af kraftige udsving i blodtrykket, når de tager midodrin tabletter.

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

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 nyrefunktionen og blodtrykket i tilfælde af langtidsbehandling med midodrin tabletter. De tilgængelige data for patienter med nedsat leverfunktion er utilstrækkelige. Det anbefales derfor at overvåge leverfunktionen før og under behandlingen med midodrin tabletter.

**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 cytokrom 450-isoenzym. Dette kan føre til forhøjet systemisk eksponering og en kraftigere virkning af dette lægemiddel.

|  |  |
| --- | --- |
| Tricykliske antidepressiva, alfa-sympatomimetika, thyreoideahormoner, antihistaminer, MAO-hæmmere | Øget sympatomimetisk aktivitet (uønsket høj stigning i blodtrykket). Samtidig brug frarådes. |
| Alfa- og beta-receptorblokkere | Midodrinhydrochlorids blodtryksforhøjende virkning kan antagoniseres med alfa-receptorblokkere (f.eks. prazosin eller phentolamin). Den hjerterytmenedsættende virkning af beta-blokkere kan forstærkes af midodrinhydrochlorid.  Samtidig brug af alfa- og beta-receptorblokkere (som nedsætter hjerterytmen) og midodrin kræver omhyggelig overvågning. |
| Hjerteglykosider | Refleksbradykardi udløst af midodrinhydrochlorid kan forstærkes af glykosidernes bradykardiske virkning. Derfor frarådes samtidig brug. |
| Sekalealkaloider | Forringelse af det perifere blodkredsløb.  Patienten kan opleve en stigning i blodtrykket og nedsat blodflow til organer og hænder/fødder.  Undgå samtidig brug af lægemidler, som øger blodtrykket. Hvis samtidig anvendelse ikke kan undgås, skal blodtrykket overvåges nøje. |
| Kortikosteroidpræparater | 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. |

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Der er ingen data fra anvendelse af midodrin til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Midodrin 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/metabolitter udskilles i human mælk. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. 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 "Tillomed" skal afholde sig fra at betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

De følgende hyppighedskategorier anvendes til evalueringen af 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 Hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Meget almindelig** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Sjælden** | **Meget sjælden** | **Ikke kendt** |
| **Psykiske forstyrrelser** |  |  | søvnforstyrrelser, søvnløshed |  |  | Angst, konfusion |
| **Nervesystemet** |  | Paræstesi | Hovedpine, rastløshed, pirrelighed, irritation | Svimmelhed eller ørhed |  |  |
| **Øjne** |  |  |  | Synsforstyrrelse |  | Øget tåreflåd |
| **Hjerte** |  |  | Refleksbradykardi, palpitationer, ventrikulær arytmi, takykardi | Brystsmerter |  |  |
| **Vaskulære sygdomme** |  | Hypertension i liggende stilling (blodtryk ≥ 180/110 mmHg) ved daglige doser på mere end 30 mg | Hypertension i liggende stilling (blodtryk ≥ 180/110 mmHg) ved daglige doser på op til 7,5 mg | Cerebrovaskulært attak |  |  |
| **Mave-tarm-kanalen** |  | Kvalme, opkastning, stomatitis, dyspepsi | Abdominalsmerter |  |  | Diarré |
| **Lever og galdeveje** |  |  |  | Unormal leverfunktion, forhøjede leverenzymer |  |  |
| **Hud og subkutane væv** | Piloerektion (gåsehud), | Kuldegysninger, hududslæt, pruritus (især i hovedbunden), rødme |  |  |  |  |
| **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**

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: Hjertestimulerende midler excl. hjerteglycosider, midodrin, ATC-kode: C01CA17.

Virkningsmekanisme

Det alfa-sympatomimetiske lægemiddel midodrinhydrochlorid er et prodrug, som konverteres til den farmakologisk aktive metabolit desglymidodrin i forskellige væv.

Farmakodynamiske reaktioner

Desglymidodrin er en selektiv alfa-1-adrenoreceptoragonist. Dets indvirkning på hjertekredsløbssystemet skyldes hovedsageligt forhøjelsen af det systoliske og diastoliske blodtryk. Denne forhøjelse af blodtrykket forekommer på grund af arteriel og venøs vasokonstriktion. Midodrinhydrochlorid stimulerer alfa-receptorerne i blæren, hvilket dernæst er forbundet med en øget tonus i blærens lukkemuskel og forsinket tømning af blæren.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Efter oral administration af en dosis på 2,5 mg, absorberes midodrinhydrochlorid hurtigt og komplet, og når sin maksimale plasmakoncentration efter cirka 20-30 minutter (Cmax ca. 0,01 mg/l, tmax < 30 min). Prodruget midodrinhydrochlorid konverteres enzymatisk i forskellige væv (også i leveren) til den aktive metabolit desglymidodrin. Midodrinhydrochlorids (og desglymidodrins) absolutte biotilgængelighed når 93 % efter oral administration.

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.

Efter oral administration af en dosis på 5-10 mg midodrinhydrochlorid til fastende patienter med ortostatisk hypertension når desglymidodrin sin højeste koncentration i plasma (0,027 mg/l) ca. 1 t efter den orale administration (tmax = 1,1 t) og efter intravenøs injektion inden for en periode på 60-120 min.

Fordeling

Fordelingen af midodrin hos mennesker er ikke blevet analyseret.

Midodrine og desglymidodrin binder sig mindre end 30 % til plasmaproteiner. Dyreforsøg viser, at desglymidodrin fordeles i målorganerne. Fordelingen af midodrin i mennesker er ikke blevet fastlagt, det synes ikke at krydse blod-hjernebarrrieren efter oral administration.

Biotransformation

Dette lægemiddel omdannes til den farmakologisk aktive metabolit desglymidodrin via enzymatisk nedbrydning i forskellige væv (herunder leveren).

Elimination

Midodrinhydrochlorid elimineres hurtigt fra plasma (t1/2 = 0,41-0,49 t), mens desglymidodrin elimineres noget langsommere (t1/2 = 3 t).

Midodrinhydrochlorid og desglymidodrin elimineres næsten fuldstændigt (91 %) via nyrerne inden for 24 timer (ca. 40-60 % som aktiv metabolit, 2-5 % som ikke-metaboliseret midodrinhydrochlorid, resten som andre farmakologisk inaktive metabolitter). Eliminationen af midodrinhydrochlorid eller desglymidodrin via fæces er ganske ubetydelig. Efter intravenøs administration elimineredes 53 % af den anvendte mængde inden for de første 4 timer og 47 % via urinen efter oral administration. Eliminationen i fæces er 2,1 %.

Særlige populationer

Til dato er der ingen farmakologiske data om midodrin eller dets metabolit, desglymidodrin, hos ældre patienter eller patienter med nyre- og/eller leverfunktionslidelser.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi og toksicitet efter gentagne doser.

*Reproduktionstoksicitet*

Studier med rotter og kaniner har vist embryotoksicitet, men der er ingen indberetninger om teratogene virkninger.

*Gentoksicitet*

*In-vitro*- og *in-vivo*-studier med midodrinhydrochlorid viste ingen tegn på mutagent eller genotoksisk potentiale.

*Karcinogenicitet*

I karcinogenicitetsstudier blev der observeret en øget tumorincidens i de interstitielle celler i testes. Relevansen af denne observation for mennesker er ikke klar.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Hydrofob vandfri, kolloid silica

Mikrokrystallinsk cellulose

Prægelatineret stivelse

Magnesiumstearat

Sunset Yellow FCF-Lake (E110)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

I salgspakningen: 3 år

Efter anbrud af HDPE-beholderen: 100 dage.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Pakning med HDPE-beholder: Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Blisterpakning: Opbevares ved temperaturer under 25 °C

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Midodrine "Tillomed" fås i pakningsstørrelser, der indeholder 100×1 tabletter i perforerede enkeltdosis blisterpakninger af PVC/PVDC/aluminium og Alu/Alu.

Det fås også ien pakning med en HDPE-beholder (polyethylen med høj densitet) med 100 tabletter.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Tillomed Pharma GmbH

Mittelstraße 5/5a

12529 Schönefeld

Tyskland

**Repræsentant**

FrostPharma AB

Berga backe 2

182 53 Danderyd

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

68335

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

21. september 2023

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-