

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS (FACHINFORMATION)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

GUTRON 5 mg – Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 5,0 mg Midodrin-hydrochlorid
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 1 Tablette enthält 0,25 mg Gelborange S-Lack (E 110)
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette
Orange, runde Tablette mit Prägung „GU“ oberhalb und „5,0“ unterhalb der Bruchkerbe.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Orthostatische Hypotonie
Zusatztherapie bei urinaler Stress-Inkontinenz Grad I und II nach Ingelman-Sundberg.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Orthostatische Hypotonie

Die Behandlung soll unter Berücksichtigung der Tonuslage und der Reaktivität des Vegetativums des Patienten durchgeführt und individuell angepasst werden.

Es gelten folgende Dosierungsrichtlinien:

Erwachsene und Jugendliche (> 12 Jahre):

Initial 2,5 mg 2-3 x täglich.

Diese Dosierung kann in Abhängigkeit vom Ansprechen des Patienten und der Verträglichkeit in mindestens 3-4tägigen Intervallen bis auf eine Erhaltungsdosis von 10 mg 3 x täglich gesteigert werden.

Tägliche Maximaldosis: 30 mg.

Midodrin sollte während der Tageszeit gegeben werden, während der Patient in aufrechter Körperposition ist und seinen Alltagsaktivitäten nachgeht.

Das empfohlene Dosisintervall beträgt 3-4 Stunden.

Die erste Dosis sollte kurz vor oder nach dem morgendlichen Aufstehen, die zweite zu Mittag und die dritte am späten Nachmittag eingenommen werden.

Urinale Stress-Inkontinenz

Erwachsene:

2,5 mg 2-3 x täglich - 5 mg 2 x täglich

Tägliche Maximaldosis: 10 mg

Um das Risiko einer Hypertonie im Liegen zu minimieren, sollte Midodrin nicht nach dem Abendessen oder weniger als 4 Stunden vor dem Zubettgehen eingenommen werden.

Besondere Patientengruppen

Kinder unter 12 Jahren:

Aufgrund der mangelnden Erfahrungen wird die Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren nicht empfohlen.

Ältere Patienten:

Es wurden keine speziellen Studien zu einer möglichen Dosisreduktion bei älteren Patienten durchgeführt.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

Es wurden keine speziellen Studien zu einer möglichen Dosisreduktion bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion durchgeführt. Generell ist Midodrine bei Patienten mit akuten Nierenerkrankungen oder schweren Störungen der Nierenfunktion kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion:

Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

GUTRON 5 mg – Tabletten werden zusammen mit etwas Flüssigkeit (z.B. Glas Wasser) eingenommen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Schwere organische Herz- und Gefäßerkrankungen, Rhythmusstörungen
- Hypertonie
- Schwere obliterierende Gefäßerkrankungen oder mit Gefäßspasmen verbundene Erkrankungen
- Akute Nierenerkrankungen
- Schwere Nierenfunktionsstörungen
- Prostatahyperplasie mit erhöhtem Restharnvolumen , mechanische Harnabflussbehinderungen
- Harnverhalten
- Proliferative diabetische Neuropathie
- Phäochromocytom
- Hyperthyreose
- Engwinkelglaukom
- Schwangerschaft und Stillzeit

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Während der Behandlung muss der Blutdruck im Liegen, Sitzen und Stehen regelmäßig überwacht werden.

Das Potential für eine Hypertonie im Liegen oder Sitzen muss bei Behandlungsbeginn überprüft werden.

Die Patienten sind auf Symptome, die auf eine Hypertonie hindeuten, aufmerksam zu machen (z.B. kardiale Sensation, Kopfschmerzen, Sehstörungen) und darauf hinzuweisen, in diesen Fällen die Behandlung zu unterbrechen und sofort den Arzt zu informieren.

Das Auftreten einer Hypertonie im Liegen kann oft durch eine Dosisreduktion vermieden werden.

Die kontinuierliche Anwendung wird nur bei Patienten empfohlen, die auf die initiale Behandlung angesprochen haben. Bei stark schwankendem Blutdruck sollte Midodrin abgesetzt werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Sympathomimetika und anderen vasopressorisch wirksamen Substanzen wie Reserpin, Guanethidin, trizyklische Antidepressiva, Antihistaminika, Schilddrüsenhormonen und MAO-Hemmern sollte vermieden werden, da es zu einem ausgeprägten Blutdruckanstieg kommen kann.

Während der Therapie kann eine im Wesentlichen reflektorisch bedingte Bradykardie auftreten, daher ist bei gleichzeitiger Gabe von Arzneimitteln, die direkt oder indirekt zu einer Verminderung der Herzfrequenz führen (z.B. Digitalis, Betablocker, Psychopharmaka) Vorsicht geboten.

Die Patienten sind auf Symptome, die auf eine Bradykardie hindeuten, aufmerksam zu machen (z.B. verlangsamter Puls, kardiale Sensationen, vermehrter Schwindel, Bewusstseinsverlust) und darauf hinzuweisen, in diesen Fällen die Behandlung zu unterbrechen und sofort den Arzt zu informieren.

Patienten mit Cor pulmonale sind besonders sorgfältig zu überwachen.

Vorsicht ist geboten bei Patienten mit Glaukom/erhöhtem Augeninnendruck bzw. erhöhtem Risiko dafür sowie bei gleichzeitiger Behandlung mit Mineralokortikoiden/Fludrocortison (wegen des augendruckerhöhenden Potentials).

Über die Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion liegen keine Daten vor. Die Leber- und Nierenfunktionsparameter sollten daher vor Beginn der Behandlung erhoben und regelmäßig überprüft werden.

Über die Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren und älteren Patienten liegen keine Daten vor.

Der Farbstoff Gelborange S (E 110) kann allergische Reaktionen hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Midodrine ist ein Inhibitor des Cytochrome P450 CYP2D6 und kann daher den Metabolismus von anderen Arzneimitteln, die über dieses Isoenzym metabolisiert werden, beeinträchtigen. Das kann zu einer erhöhten systemischen Exposition und zu einer Wirkungsverstärkung dieser Arzneimittel führen.

Die gleichzeitige Anwendung von Sympathomimetika und anderen vasopressorisch wirksamen Substanzen wie Reserpin, Guanethidin, trizyklische Antidepressiva, Antihistaminika,

Schilddrüsenhormonen und MAO-Hemmern sollte vermieden werden, da es zu einem ausgeprägten Blutdruckanstieg kommen kann.

Die Wirkung von Midodrin kann durch α -Adrenozeptorenblocker (wie Prazosin, Phentolamin) antagonisiert werden. Die gleichzeitige Anwendung von β -Adrenozeptorenblockern kann zu einer verstärkten Bradykardie führen. Eine engmaschige Überwachung ist erforderlich.

Die gleichzeitige Anwendung von Digitalis wird nicht empfohlen, da die Bradykardie, welche durch die Anwendung von Midodrine entsteht, verstärkt wird und zu einem Herzblock führen kann.

Bei gleichzeitiger Gabe von Atropin und Corticosteroiden kann es zu einem verstärkten oder überschießenden Blutdruckanstieg kommen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Midodrin erwies sich im Tierversuch als nicht teratogen

Bei Dosierungen, die in mg/kg um den Faktor 50 über der max. humantherapeutischen Dosis liegen, kam es bei Ratten und Kaninchen zu einer Erhöhung des Postimplantationsverlustes.

Zur Anwendung bei schwangeren Frauen liegen keine Daten vor. Midodrine darf daher nicht von Frauen angewendet werden, die schwanger sind oder schwanger werden möchten. Frauen, die während der Therapie schwanger werden, müssen die Therapie sofort nach Eintritt der Schwangerschaft beenden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Midodrin oder Desglymidodrin in die Muttermilch übertreten.

Midodrin darf daher während der Stillzeit nicht angewendet werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Über den Einfluss von Midodrin auf die Reaktionsfähigkeit und Verkehrstüchtigkeit liegen keine Studien vor. Beim Lenken eines Kraftfahrzeuges oder Bedienen von Maschinen ist zu berücksichtigen, dass es gelegentlich zu Unruhe, Erregbarkeit und Reizbarkeit kommen kann.

4.8 Nebenwirkungen

Der Bewertung von Nebenwirkungen wurden folgende Häufigkeitskategorien zugrunde gelegt: Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Schlafstörungen, Schlaflosigkeit

Nicht bekannt: Unruhe, Verwirrtheit

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Parästhesie

Gelegentlich: Kopfschmerzen, Unruhe, Erregbarkeit und Reizbarkeit

Herzerkrankungen

Gelegentlich: Reflexbradykardie, Palpitationen

Selten: Tachykardie, ventrikuläre Arrhythmien

Gefäßerkrankungen

Häufig: Hypertonie im Liegen (Blutdruck höher oder gleich 180/110 mmHg) bei einer Dosierung von mehr als 30 mg pro Tag
Gelegentlich: Hypertonie im Liegen (Blutdruck höher oder gleich 180/110 mmHg) bei einer Dosierung von bis zu 7,5 mg pro Tag

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Nausea/Dyspepsie, Sodbrennen, Stomatitis
Nicht bekannt: Bauchschmerzen, Erbrechen, Durchfall

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten: *abnorme Leberfunktionswerte, Erhöhung der Leberenzyme*

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr häufig: Piloerektion (Gänsehaut) (13 %)
Häufig: Pruritus (hauptsächlich im Kopfbereich), Kältegefühl, Flush, Hautausschlag

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Sehr häufig: Dysurie (13 %)
Häufig: Harnverhalten (6 %)
Gelegentlich: Miktionsstörungen, Harndrang

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: www.basg.gv.at

4.9 Überdosierung

Symptome

Bei Überdosierung können die als Nebenwirkungen angeführten Symptome verstärkt auftreten, insbesondere Hypertonie, Piloerektion, Kältegefühl, Bradykardie und Harnverhalten.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Neben Allgemeinmaßnahmen zur Giftelimination kann induziertes Erbrechen und die Anwendung von Alpha-Sympatholytika (z.B. Phentolamin, Nitroglycerin) erforderlich werden. Bradykardie und bradykarde Rhythmusstörungen können mit Atropin behandelt werden (cave: Blutdruck-Anstieg).

Der aktive Metabolit Desglymidodrin ist dialysierbar.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Kardio stimulanzien, exkl. Herzglykoside; Adrenerge und dopaminerge Mittel; ATC-Code: C01CA17

Midodrin ist ein Prodrug und wird durch enzymatische Hydrolyse in die eigentlich aktive Substanz Desglymidodrin umgewandelt. Desglymidodrin stimuliert selektiv periphere α 1-Adrenozeptoren. Es hat keine Wirkung auf myokardiale β -Adrenozeptoren.

Die Wirkung entspricht im Wesentlichen der anderer α -Sympathomimetika.

Es kommt zu einem Anstieg des systolischen und diastolischen Blutdrucks, sowie zu einer reflektorischen Bradykardie.

Der Anstieg des Blutdrucks beruht im Wesentlichen auf einer Konstriktion kleiner Venen und – in einem geringeren Ausmaß – der Arteriolen (Anstieg des peripheren Widerstandes).

Desglymidodrin führt zu einer leichten Reduktion des Herzminutenvolumens und des renalen Blutflusses.

An der Harnblase kommt es zu einem Tonusanstieg des Sphincter internus und damit zu einer Verzögerung der Blasenentleerung.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Midodrin wird nach oraler Gabe bei Probanden rasch und fast vollständig resorbiert.

Maximale Plasmaspiegel von Desglymidodrin werden bei Probanden und Patienten mit orthostatischer Hypotension nach etwa 1 Stunde erreicht.

Die absolute Bioverfügbarkeit (als Desglymidodrin) nach oraler Gabe beträgt 93 %.

Verteilung

Die Verteilung von Midodrine wurde nicht untersucht. Midodrin dürfte die Blut-Hirn-Schranke nicht passieren.

Nach Applikation einer Dosis von 2,5 mg werden innerhalb von 30 Minuten maximale Plasmaspiegel von 10 μ g/L erreicht.

Biotransformation

Midodrin wird in verschiedenen Geweben (inkl. Leber) durch enzymatische Hydrolyse in die eigentlich aktive Substanz Desglymidodrin umgewandelt.

Elimination

Die Plasmaeliminationshalbwertszeit ($t_{1/2\beta}$) von Midodrin beträgt 0,49 Stunden, die des aktiven Metaboliten 2-4 Stunden.

Midodrin und seine Metaboliten werden nahezu vollständig über den Harn innerhalb von 24 Stunden ausgeschieden, und zwar zu ca. 40-60 % in Form des aktiven Hauptmetaboliten, zu etwa 2-5 % in Form von unverändertem Midodrin und der Rest als pharmakologisch inaktive Metaboliten.

Es liegen keine kinetischen Daten von älteren Patienten oder Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion vor.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe fanden sich über die pharmakologischen Wirkungen von Midodrin hinaus bei Dosen, die in mg/kg um den Faktor 12-50 über der max. humantherapeutischen Dosis liegen, ausgeprägte, degenerative Nierenveränderungen bei Ratten und Leberveränderungen bei Ratten und Hunden.

Midodrin erwies sich in präklinischen Studien als nicht teratogen und nicht mutagen.

In Karzinogenitätsstudien bei Ratten zeigte sich eine erhöhte Tumorzinzidenz in den testikulären interstitiellen Zellen; die Relevanz für den Menschen ist nicht bekannt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Magnesiumstearat, Talk, Hochdisperses Siliciumdioxid, mikrokristalline Cellulose, Maisstärke, Gelborange S-Lack (E 110)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

10, 20, 30, 50, 90 Stück in PVC/PVdC/Al-Blisterpackungen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH, Ziegelhof 24, 17489 Greifswald, Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

15.434

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 27. Februar 1974

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 14. Dezember 2011

10. STAND DER INFORMATION

07.2021

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig