

## SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

### 1. HEITI LYFS

Midodrin Evolan 2,5 mg töflur.

Midodrin Evolan 5 mg töflur.

### 2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur 2,5 mg af midodrin hýdróklóríði.

Hver tafla inniheldur 5 mg af midodrin hýdróklóríði.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

### 3. LYFJAFORM

Tafla.

Hvítar, flatar, kringlóttar töflur, ígreypar með „2,5“ og 7 mm í þvermál.

Hvítar, flatar, kringlóttar töflur, ígreypar með „5“ og 10 mm í þvermál.

### 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

#### 4.1 Ábendingar

Midodrin Evolan er ætlað fullorðnum til meðferðar við verulegum réttstöðulágþrýstingi vegna truflunar í ósjálfráða taugakerfinu, þegar aðrar meðferðir og aðgerðir til leiðréttingar hafa ekki borið árangur.

#### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

##### Skammtar

Upphafsskamtur er 2,5 mg þrisvar á dag. Auka má skammtinn vikulega í að hámarki 10 mg þrisvar á dag, háð einstaklingsbundinni svörun.

Mæla skal blóðþrýstinginn mjög oft í upphafi meðferðar og fylgjast skal náið með honum eftir hverja skammtaaukningu. Íhuga má sólarhringsblóðþrýstingsmælingu (ambulatory) til að fínstillast skammtaáætlunina.

Síðasti skammtur dagsins má vera minni og hann skal taka a.m.k. 4 klst. fyrir háttatíma, til að koma í veg fyrir háþrýsting í útafliggjandi stöðu (sjá kafla 4.4).

Midodrin Evolan má taka með eða án matar (sjá kafla 5.2).

##### *Börn*

Öryggi og verkun midodrins hjá börnum hefur ekki verið ákvarðað. Engar upplýsingar eru fyrirfliggjandi.

## Aldraðir

Takmarkaðar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um skömmtun hjá öldruðum og ekki hafa verið gerðar sérstakar rannsóknir með áherslu á hugsanlega skammtaminnkun hjá öldruðum. Gæta skal varúðar þegar skammtur er aukinn.

### *Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi*

Ekki hafa verið gerðar sérstakar rannsóknir með áherslu á hugsanlega skammtaminnkun hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Gæta skal varúðar þegar skammtur er aukinn. Að öllu jöfnu á ekki að nota midodrin hjá sjúklingum með bráða skerðingu á nýrnastarfsemi eða verulega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.3).

### *Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi*

Engar rannsóknir hafa verið gerðar sérstaklega hjá þessum sjúklingahópi (sjá einnig kafla 4.4). Gæta skal varúðar þegar skammtur er aukinn.

## Lýfjagjöf

Til inntöku.

### **4.3 Frábendingar**

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Verulegur vefrænn hjartasjúkdómur (t.d. hægtaktur, hjartadrep, hjartabilun með blóðfyllu, leiðnitruflanir í hjarta eða ósæðargúlpur).
- Háþrýstingur.
- Veruleg æðakölkun, stífla í heilaæðum og æðakrampar.
- Bráður nýrnasjúkdómur.
- Verulega skert nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun minni en 30 ml/mín.).
- Stækkun á blöðruhálskirtli.
- Þvagteppa.
- Sykursýkisskemmdir í sjónhimnu (proliferative diabetic retinopathy).
- Krómfíklaæxli.
- Ofstarfsemi skjaldkirtils.
- Þrönghornsgláka.

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

#### Verulegur réttstöðulágþrýstingur ásamt háþrýstingi í liggjandi stöðu

Nauðsynlegt er að hafa reglulegt eftirlit með blóðþrýstingi í liggjandi stöðu og réttstöðublóðþrýsingu, vegna hættu á háþrýstingi í liggjandi stöðu, t.d. að nóttu. Segja skal sjúklingum að tilkynna strax um einkenni háþrýstings í liggjandi stöðu, svo sem brjóstverk, hjartsláttarónot, mæði, höfuðverk og þokusýn og lækniurinn sem sér um meðferðina skal fylgjast með þessum aukaverkunum hjá sjúklingnum. Oft má hafa stjórn á háþrýstingi í útafliggjandi stöðu með því að aðlaga skammtinn. Ef háþrýstingur í liggjandi stöðu kemur fram, sem ekki lagast þegar skammtur er minnkaður, þarf að hætta meðferð með midodrini.

Tímasetning lyfjagjafar er mikilvæg í þessu samhengi. Forðast skal að gefa lyfið seint að kvöldi. Taka skal síðasta dagskammt a.m.k. 4 klst. fyrir háttatíma til að fyrirbyggja háþrýsting í útafliggjandi stöðu. Minnka má hættu á háþrýstingi í útafliggjandi stöðu með því að hækka undir höfðalagi. Veruleg hækkun á slagæðablóðþrýstingi í liggjandi stöðu er áhættuþáttur fyrir slag, hjartadrep, hjartabilun, nýrnabilun eða álíka sjúkdóma sem geta verið lífshættulegir einir sér eða saman.

## Verulegar truflanir í ósjálfráða taugakerfinu

Hjá sjúklingum með verulega truflun í ósjálfráða taugakerfinu getur gjöf midodrins leitt til frekari lækkunar á blóðþrýstingi þegar staðið er. Ef þetta kemur fyrir þarf að hætta frekari meðferð með midodrini.

## Æðakölkun

Midodrin hefur aðallega alfaörvandi eiginleika og getur því leitt til æðasamdráttar. Því þarf að gæta varúðar hjá sjúklingum með æðakölkun, sérstaklega þegar einkenni eru um kviðaröng (intestinal angina) eða holti.

Ef einkenni um æðakölkun koma fram þarf að hætta meðferð með midodrini.

## Sjúkdómar í blöðruhálskirtli

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með sjúkdóm í blöðruhálskirtli. Notkun lyfsins getur valdið þvagteppu.

## Nýrna- og lifrarfsemi

Ekki má nota lyfið hjá sjúklingum með bráða skerðingu á nýrnastarfsemi eða verulega skerðingu á nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.3). Meðferð með midodrini hefur ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með skerta lifrarfsemi. Því er ráðlagt að meta nýrna- og lifrarfsemi áður en meðferð með midodrini er hafin og síðan með reglulegu millibili.

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með væga til miðlungi mikla skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun >30 ml/mín. og <90 ml/mín.).

## Hjartsláttartíðni (púls)

Hægst getur á hjartsláttartíðni eftir gjöf midodrins vegna viðbragða í vagus-taug (vagal reflex). Ráðlagt er að gæta varúðar þegar midodrin er notað samhliða hjartaglykósíðum (eins og digitalis lyfjum) og öðrum lyfjum sem, beint eða óbeint, draga úr hjartsláttartíðni. Fylgjast skal með teiknum og einkennum sem geta bent til hægtakts hjá sjúklingnum.

Leiðbeina skal sjúklingum um að fá þeir einhver teikn eða einkenni sem benda til hægtakts (hægur púls, aukið sundl, yfirlíð, finna fyrir hjartslætti) eigi þeir að hætta meðferð með midodrini.

Sjúklingar sem nota midodrin skulu forðast samhliða notkun annarra adrenvirkra lyfja (sjá einnig kafla 4.5).

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

### Lyf sem geta haft áhrif á Midodrin Evolan

#### Adrenvirk lyf og önnur æðapregjandi lyf

Forðast skal samhliða meðferð með adrenvirkum lyfjum og öðrum æðapregjandi efnum, eins og reserpini, guanethidini, þríhringlaga þunglyndislyfjum, andhistamínnum, skjaldkirtilshormónum og MAO-hemlum, þ.m.t. lyfjum sem fengin eru án lyfseðils, þar sem aukin hækkun á blóðþrýstingi getur orðið.

#### Alfa-adrenvirkir blokkar

Eins og við á um aðra sértæka alfa-adrenvirka örva, hamla alfa-adrenvirkir blokkar, eins og prazosin og phentolamin, verkun midodrins.

## Lyf sem draga úr hjartsláttartíðni

Eftirlit er ráðlagt ef midodrin er gefið ásamt öðrum lyfjum sem, beint eða óbeint, draga úr hjartsláttartíðni.

## Mögulegar lyfjahvarfamilliverkanir

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á áhrifum annarra lyfja á lyfjahvörf midodrins eða virka umbrotsefnisins desglymidodrins. Byggt á *in vitro* upplýsingum, er desglymidodrin hvarfefni fyrir CYP2D6. Samhliða gjöf lyfja sem hamla þessu ensími (t.d. quinidin, paroxetin, fluoxetin og bupropion) getur leitt til hækkaðs gildis desglymidodrins í plasma ásamt aukinni hættu á aukaverkunum.

## Lyf sem Midodrin Evolan getur haft áhrif á

### Glýkósíð

Samtímis notkun digitalis lyfja er ekki ráðlögð, þar sem þau hægja á hjartslætti og midodrin getur aukið þau áhrif og gátta-slegla rof getur komið fram.

### Barksterar

Midodrin getur ýkt eða aukið blóðþrýstingshækkandi verkun barkstera. Sjúklingar á meðferð með midodrinu í samsetningu með saltsterum eða sykursteram (t.d. fludrocortison) geta verið í aukinni hættu á að fá gláku/aukinn augnþrýsting og hafa skal náðið eftirlit með þeim.

## Mögulegar lyfjahvarfamilliverkanir

Midodrin er hemill á cytochrom P450 CYP2D6 og getur því haft áhrif á umbrot annarra lyfja. Þetta getur verið klínískt mikilvægt þegar um er að ræða lyf sem eru aðallega umbrotin fyrir tilstilli CYP2D6, t.d. sumir af eftirfarandi lyfjaflokkum; þríhringlaga þunglyndislyf, sértækir serótónín endurupptökuhemlar (SSRI lyf), lyf við hjartsláttartruflunum (þ.m.t. flokkar 1A, 1B og 1C) og mónóamín oxídasahemlar (MAO-hemlar) af gerð B, einkum ef þau hafa einnig þröngt lækningarlegt meðferðarbil.

## **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

### Meðganga

Engar upplýsingar eru fyrirliggjandi um notkun midodrin hýdróklóríðs hjá þunguðum konum. Upplýsingar úr dýrarannsóknum um eiturvefni á æxlun eru ófullnægjandi (sjá kafla 5.3).

Midodrin Evolan er ekki ráðlagt á meðgöngu og hjá konum sem geta orðið þungaðar og nota ekki getnaðarvörn.

### Brjóstgjöf

Ekki er vitað hvort midodrin og umbrotsefni þess eru skilin út í brjóstamjólk hjá mönnum.

Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir nýbura/ungbörn. Ekki skal nota Midodrin Evolan samhliða brjóstgjöf.

### Frjósemi

Dýrarannsóknir eru ófullnægjandi hvað varðar mat á frjósemi.

#### 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Midodrin Evolan hefur óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Þó ættu sjúklingar sem finna fyrir sundli eða ringlun að forðast að aka bíl eða stjórna vélum.

#### 4.8 Aukaverkanir

##### Samantekt á öryggisupplýsingum

Algengustu og mjög algengar aukaverkanir tengdar meðferð með midodrini eru gæsaþé, kláði í hársverði og þvaglátstregða.

Í klínískum rannsóknum var tilkynnt um háþrýsting í útafliggjandi stöðu og þvagteppu sem algengar aukaverkanir en um hægtakt sem sjaldgæfa aukaverkun. Ofstæling í liggjandi stöðu hefur reynst vera áhættuþáttur fyrir hjartadrep og slag í klínískum rannsóknum.

##### Tafla yfir aukaverkanir

Líffæraflokkur	Mjög algengar (>1/10)	Algengar (>1/100, <1/10)	Sjaldgæfar (>1/1,000, <1/100)	Mjög sjaldgæfar (> 1/10,000, < 1/1,000)	Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)
Geðræn vandamál			Sverntuflanir Svefnleysi		Kvíði Ringlun
Taugakerfi		Náladofi Náladofi í hársverði Höfuðverkur	Eirðarleysi Viðkvæmni Hrifnæmi		
Hjarta			Hægtaktur (Reflex bradycardia)	Hraðtaktur Hjartsláttar- ónot	
Æðar		Háþrýstingur í útafliggjandi stöðu (skammta-háð verkun)			
Meltingarfæri		Ógleði Meltingartruflanir Munnbólga			Kviðverkur Uppköst Niðurgangur
Lifur og gall				Óeðlileg lifrar- starfsemi Hækkuð lifrarensím	
Húð og undirhúð	Gæsaþé Kláði í hársverði	Kláði Roði Útbrot			
Nýru og þvagfæri	Þvaglátstregða	Þvagteppa	Bráð þvaglátsþörf		
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		Kuldahrollur			

### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunnar, [www.lyfjastofnun.is](http://www.lyfjastofnun.is).

## **4.9 Ofskömmun**

Einkenni ofskömmunar eru þau sömu og aukaverkanirnar. Eftirfarandi getur einkum komið fyrir: háþrýstingur, gæsaúð, kveflík einkenni, hægtaktur (reflex bradycardia) og þvagteppa.

Meðferð: Til viðbótar við almennar aðgerðir til að viðhalda lífsmörkum, er ráðlagt að framkalla uppköst og gefa alfa-andadrenvirk lyf (t.d. nitroprussid, phentolamin, nitroglycerin), byggt á lyfjafræðilegum eiginleikum lyfsins.

Hægtaktur og hjartsláttaróreglu með hægtakti má stöðva með atropini.

Hægt er að fjarlægja virka umbrotsefnið desglymidodrin með skilun.

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Hjartasjúkdómalyf, adrenvirk og dópamínvirklyf, ATC-flokkur: C01C A17

Midodrin er sá hluti lyfjafræðilega virka innihaldsefnisins desglymidodrin sem frásogast hratt. Desglymidodrin er adrenhermandi efni með beina og sértæka verkun á alfa-1-adrenvirka viðtaka í útæðum. Þessi alfa-1-örvandi verkun eykur æðaprengingu í bláæðum (sem veldur minnkun á uppsöfnun blóðs í bláæðum (venous pooling)). Alfa-1-adrenvirk verkun desglymidodrins er nánast eingöngu vegna (-) handhverfu desglymidodrins. Eftir inntöku midodrins, sem er rasemísk blanda, er (+) desglymidodrin einnig til staðar, þó það eigi nánast engan þátt í tilætlaðri verkun.

Desglymidodrin eykur mótstöðu í slagæðum, sem leiðir til aukningar á slagæðablóðþrýstingi.

Aðeins eru fyrirbyggjandi takmörkuð gögn um langtíma áhrif af inntöku midodrins.

Örvun alfa-adrenvirkra viðtaka í þvagblöðru og þvagleiðara eykur vöðvaspennu þrengivöðva (sphincter).

Desglymidodrin hefur enga beta-adrenvirka verkun.

### **5.2 Lyfjahvörf**

#### Frásög

Midodrin frásogast hratt eftir inntöku. Hámarksþéttni í plasma næst eftir u.þ.b. 30 mínútur og plasmaþéttni virka umbrotsefnisins, desglymidodrins, nær hámarki eftir u.þ.b. 1 klst.

AUC stækkar og  $C_{max}$  eykst í hlutfalli við skammt á skammtabilinu 2,5-22,5 mg. Gjöf ásamt fæðu stækkar AUC um u.þ.b. 25% en  $C_{max}$  midodrins minnkar um u.þ.b. 30%. Gjöf ásamt fæðu hefur ekki áhrif á lyfjahvörf desglymidodrins.

## Dreifing

Hvorki midodrin né desglymidodrin eru mikið bundin plasmapróteinum (minna en 30%). Dýrarannsóknir sýna að desglymidodrin dreifist til marklíffæra. Upplýsingar eru fyrirliggjandi um dreifingu yfir blóð-heila þröskuld, fylgju og í brjóstamjólk.

## Umbrot

Midodrin er að hluta til vatnsrofið áður en það frásogast (í þörmum), og að hluta til eftir að það frásogast (í plasma) með aðskilnaði glycins, og þar með myndast virka umbrotsefnið, desglymidodrin. CYP2D6 er mikilvægasta ensímið hvað varðar umbrot desglymidodrans. Brotthvarf desglymidodrans verður einkum fyrir tilstilli oxunar, og þar á eftir samtengingar (að hluta).

## Brotthvarf

Meira en 90% af midodrinu (8%), desglymidodrinu (40%) og niðurbrotsefnum þeirra (55%) eru skilin út í þvagi innan 24 klst., á samtengdu eða ósamtengdu formi. Helmingunartími útskilnaðar í plasma fyrir midodrin er u.þ.b. 30 mín., og u.þ.b. 3 klst. fyrir desglymidodrin. Útskilnaður virku (-) handhverfu desglymidodrans er hægari en útskilnaður óvirku (+) handhverfunnar.

### *Sérstakir sjúklingahópar*

Engar upplýsingar eru fyrirliggjandi um lyfjahvörf hjá sjúklingum með skerðingu á nýrna- eða lifrarstarfsemi.

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi og eiturverkunum eftir endurtekna skammta. Rannsóknir á dýrum eru ekki fullnægjandi svo hægt sé að ákvarða mögulegar eiturverkanir á æxlun.

Í rannsóknum á krabbameinsvaldandi áhrifum á rottum sást aukin tíðni æxla í millivefjafrumum í eistum, mikilvægi þessa hjá mönnum er þó ekki þekkt. Niðurstöður úr smákjarnaprófum hjá rottum sýna einnig að ekki er hægt að útiloka eiturverkanir á erfðaeftni vegna midodrans.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Örkristallaður sellulósi  
Maíssterkja  
Magnesíum sterat  
Vatnsfrí kísilkvoða

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

2 ár.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið við lægri hita en 25°C.

## **6.5 Gerð íláts og innihald**

PVC-PVDC/ál þynnur.

2,5 mg: Pakkningar með töflum: 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 og 500 töflur.

5 mg: Pakkningar með töflum: 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 og 500 töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun**

Engin sérstök fyrirmæli.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Evolan Pharma AB  
Box 120  
182 12 Danderyd  
Svíþjóð

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

25 mg: IS/1/18/033/01

50 mg: IS/1/18/033/02

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 22. mars 2018.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 15. febrúar 2022.

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

15. febrúar 2022.