

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Gutron, 2,5 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 2,5 mg chlorowodoru midodryny (*Midodrini hydrochloridum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Biała, okrągła tabletki z wytłoczonymi literami „GU” nad i oznaczeniem dawki „2,5” pod linią podziału.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie ciężkiego niedociśnienia ortostatycznego spowodowanego zaburzeniami czynności autonomicznego układu nerwowego, gdy nie ma możliwości leczenia przyczynowego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Leczenie należy dostosować indywidualnie i prowadzić zależnie od napięcia i reaktywności układu wegetatywnego pacjenta.

Zazwyczaj zalecane jest dawkowanie:

Dorośli i młodzież (w wieku powyżej 12 lat)

Początkowo 1 do 2 razy po pół tabletki na dobę. Przy braku dostatecznego działania dawkę można zwiększyć do 2-3 razy po 1 tabletki na dobę.

Dawkowanie u pacjentów z niedociśnieniem w trakcie terapii preparatami psychotropowymi: 2 razy po 1 tabletki na dobę. Przy braku dostatecznego działania dawkę można zwiększyć do 2-3 razy po 2 tabletki na dobę.

Maksymalna dawka dobową wynosi 30 mg.

Midodrynę należy przyjmować w ciągu dnia, kiedy pacjent znajduje się w pozycji stojącej i wykonuje codzienne zajęcia.

Zalecana przerwa między kolejnymi dawkami wynosi 3 do 4 godzin.

Pierwszą dawkę należy przyjąć krótko po porannym wstaniu, następną w porze obiadowej i ewentualnie trzecią późnym popołudniem.

Aby zminimalizować ryzyko nadmiernego podwyższenia ciśnienia tętniczego w pozycji leżącej, nie należy przyjmować midodryny po kolacji lub później niż 4 godziny przed położeniem się do łóżka.

Specjalne grupy pacjentów

Dzieci w wieku poniżej 12 lat

Brak danych dotyczących stosowania.

Pacjenci w podeszłym wieku

Brak danych dotyczących stosowania.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby i nerek

Brak danych dotyczących stosowania.

Stosowanie midodryny jest przeciwwskazane u pacjentów z ostrym zapaleniem nerek i (lub) ciężką niewydolnością nerek (patrz punkt 4.3).

Sposób podawania

Doustnie z płynem.

Produkt Gutron może być przyjmowany z posiłkiem (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciężkie organiczne schorzenia serca i układu krwionośnego, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia rytmu serca.
- Ciężkie choroby naczyniowe zarostowe lub spastyczne (np. niedrożność i skurcz naczyń mózgowych).
- Ostre zapalenie nerek, ciężka niewydolność nerek, przerost gruczołu krokowego z zaleganiem moczu, mechaniczne upośledzenie oddawania moczu, zatrzymanie moczu.
- Cukrzycowa retinopatia proliferacyjna.
- Guz chromochłonny nadnerczy (*phaeochromocytoma*).
- Nadczynność tarczycy.
- Jaskra z wąskim kątem przesączania.
- Cięża i kamienie piersią.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W trakcie leczenia należy regularnie kontrolować ciśnienie tętnicze w pozycji leżącej, siedzącej oraz stojącej.

Ryzyko wystąpienia nadciśnienia w pozycji leżącej lub siedzącej należy ocenić na początku leczenia.

Należy zwrócić uwagę pacjenta na objawy wskazujące na wystąpienie nadciśnienia tętniczego (np. objawy ze strony serca, zawroty głowy, bóle głowy, zaburzenia widzenia) i pouczyć, aby w takim przypadku przerwać terapię i natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Nadciśnienia tętniczego w pozycji leżącej można uniknąć poprzez zmniejszenie dawki.

Długotrwałe leczenie zaleca się wyłącznie u pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie początkowe. W przypadku wystąpienia dużych zmian ciśnienia krwi stosowanie midodryny należy przerwać.

Należy unikać równoczesnego stosowania sympatykomimetyków i innych substancji obkurczających naczynia jak: rezerpina, guanetydyna, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki przeciwhistaminowe, hormony tarczycy i inhibitory MAO, ponieważ może dojść do nadmiernego wzrostu ciśnienia krwi.

Podczas leczenia może wystąpić odruchowa bradykardia, dlatego należy zachować szczególną ostrożność podczas równoczesnego stosowania leków, które bezpośrednio lub pośrednio spowalniają

częstość pracy serca (np. pochodne naparstnicy, leki blokujące receptory beta-adrenergiczne, substancje psychoaktywne).

Pacjentów należy poinformować o konieczności zwrócenia uwagi na objawy subiektywne i obiektywne wskazujące na bradykardię (spowolnienie tętna, nasilone zawroty głowy, omdlenia, utrata świadomości) oraz należy zalecić przerwanie leczenia i natychmiastowy kontakt z lekarzem w razie wystąpienia tych objawów.

Należy kontrolować ze szczególną starannością pacjentów z przerostem prawej komory serca.

Należy zachować szczególną ostrożność również u pacjentów z jaskrą/zwiększonym ciśnieniem śródgałkowym lub znajdujących się w grupie zwiększonego ryzyka wystąpienia tych schorzeń, jak również podczas równoczesnego stosowania mineralokortykoidów/octanu fludrokortyzonu (ze względu na możliwość zwiększania ciśnienia śródgałkowego).

U pacjentów poddanych długotrwałemu leczeniu zaleca się kontrolowanie czynności nerek.

Brak jest dostępnych danych dotyczących stosowania midodryny u dzieci, osób w podeszłym wieku i pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i wątroby.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Midodryna jest inhibitorem cytochromu P450 CYP2D6 i w związku z tym może wpływać na przemianę innych leków metabolizowanych przez ten izoenzym (np. perfenazyna, amiodaron, metoklopramid). Może to prowadzić do zwiększonej ekspozycji ogólnoustrojowej i nasilonego działania tych leków.

Należy unikać jednoczesnego stosowania midodryny z lekami sympatykomimetycznymi i innymi substancjami obkurczającymi naczynia krwionośne, jak rezerpina, guanetydyna, trójpięścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki antyhistaminowe, hormony tarczycy i inhibitory MAO, ponieważ może doprowadzić to do znacznego zwiększenia ciśnienia krwi.

Efekt działania midodryny może być zniesiony przez leki blokujące receptory alfa-adrenergiczne (takie jak prazosyna i fentolamina). Jednoczesne stosowanie midodryny z lekami blokującymi receptory alfa i beta-adrenergiczne może prowadzić do nasilonej bradykardii i wymaga starannego monitorowania.

Alkaloidy rauwolfii (rezerpina) mogą nieznacznie zwiększać działanie midodryny podwyższające ciśnienie krwi.

Glikozydy naparstnicy mogą nasilać odruchową bradykardię i inne rodzaje zaburzeń przewodzenia wewnątrzsercowego lub zaburzenia rytmu.

Przy równoczesnym stosowaniu z atropiną lub kortykosteroidami może dojść do nadmiernego zwiększenia ciśnienia krwi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

W badaniach na zwierzętach nie wykazano działania teratogennego midodryny.

Dawki przekraczające 50-krotnie maksymalną dawkę stosowaną u ludzi w przeliczeniu na mg/kg masy ciała powodowały zwiększenie częstości obumierania zarodków po zagnieżdżeniu się w macicy u szczurów i królików.

Brak danych dotyczących stosowania u ludzi.

Nie wiadomo, czy midodryna lub deglimidodryna przenika do mleka.

Z tego powodu nie należy stosować midodryny podczas ciąży i karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem midodryny na zdolność reakcji i zdolność prowadzenia pojazdów. Podczas kierowania pojazdem lub obsługiwanie maszyn należy pamiętać o tym, że w okresie leczenia może niekiedy wystąpić niepokój, pobudliwość i rozdrażnienie.

4.8 Działania niepożądane

Przedstawiając działania niepożądane, które mogą wystąpić w trakcie leczenia produktem Gutron, zastosowano konwencję MedDRA dotyczącą częstości: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często: zaburzenia snu, bezsenność

Częstość nieznana: lęk, stan splątania

Zaburzenia serca

Niezbyt często: odruchowa bradykardia, kołatanie serca

Rzadko: tachykardia, zaburzenia rytmu pochodzenia komorowego.

Zaburzenia naczyniowe

Często: nadciśnienie tętnicze w pozycji leżącej (ciśnienie krwi równe lub większe od 180/100 mmHg) przy dawkach powyżej 30 mg na dobę

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo często: jeżenie się włosów (gęsia skórka)

Często: świąd, dreszcze, uderzenia gorąca, wysypka

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: nudności, zgaga, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej

Częstość nieznana: ból brzucha, wymioty, biegunka

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadko: zaburzenia czynności wątroby, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Bardzo często: bolesne oddawanie moczu

Często: zatrzymanie moczu

Niezbyt często: nagłe parcie na mocz

Zaburzenia układu nerwowego

Często: parestezje

Niezbyt często: ból głowy, niepokój, pobudliwość, rozdrażnienie

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania mogą w nasilonym stopniu wystąpić działania niepożądane, szczególnie nadciśnienie tętnicze, jeżenie się włosów, dreszcze, bradykardia i zatrzymanie moczu. Oprócz ogólnego postępowania przy zatruciu może być konieczne zastosowanie leków alfa-sympatykolytycznych (np. fentolamina).

Przy bradykardii i zaburzeniach rytmu serca można zastosować atropinę (uwaga: wzrost ciśnienia tętniczego!).

Metabolit deglimidodryny można usunąć na drodze dializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki pobudzające układ sercowo-naczyniowy (bez glikozydów nasercowych); leki wpływające na receptory adrenergiczne i dopaminergiczne, kod ATC: C01CA17

Mechanizm działania

Midodryna jest pro-lekiem, który po podaniu doustnym, przekształcany jest na drodze hydrolizy enzymatycznej do czynnego metabolitu - deglimidodryny. Deglimidodryna pobudza wybiórczo obwodowe receptory alfa1-adrenergiczne. Nie działa na receptory beta-adrenergiczne mięśnia sercowego. Działanie midodryny odpowiada zasadniczo działaniu innych leków alfa-sympatykomimetycznych.

Po podaniu midodryny dochodzi do zwiększenia skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi, jak również do odruchowej bradykardii. Zwiększenie ciśnienia krwi zasadniczo spowodowane jest poprzez obkurczenie drobnych żył i, w mniejszym stopniu, tętniczek, tj. przez zwiększenie oporu obwodowego.

Deglimidodryna zmniejsza nieznacznie pojemność minutową serca i przepływ krwi przez nerki.

Midodryna, działając na pęcherz moczowy zwiększa napięcie mięśniowe zwieracza pęcherza i tym samym opóźnia opróżnienie pęcherza.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym midodryna wchłania się szybko i niemal całkowicie. Po podaniu doustnym dawki 2,5 mg osiąga maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) 10 $\mu\text{g/l}$ w ciągu 30 minut od podania. Maksymalne stężenie deglimidodryny w osoczu u zdrowych ochotników i pacjentów z niedociśnieniem ortostatycznym występuje w ciągu około 1 godziny. Całkowita biodostępność midodryny (w postaci deglimidodryny) wynosi 93% po podaniu doustnym.

Metabolizm

Midodryna jest metabolizowana w drodze rozkładu enzymatycznego w różnych tkankach (także w wątrobie) do farmakologicznie czynnego metabolitu: deglimidodryny.

Eliminacja

Midodryna i jej metabolity są niemal całkowicie wydalane z moczem w ciągu 24 godzin, około 40-60% w postaci aktywnego, głównego metabolitu, 2-5% w postaci niezmetyabolizowanej midodryny, reszta jako farmakologicznie nieaktywne metabolity.

Należy uwzględnić możliwość przeniknięcia przez midodrynę bariery krew-mózg.

Okres półtrwania w fazie eliminacji z osocza ($t_{1/2\beta}$) midodryny wynosi 0,49 godziny, a jej czynnego metabolitu od 2 do 4 godzin.

Specjalne grupy pacjentów

Brak danych klinicznych dotyczących farmakokinetyki midodryny lub jej metabolitu deglimidodryny u pacjentów w podeszłym wieku lub pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym dawki przekraczającej 12-50 krotnie maksymalną dawkę terapeutyczną podawaną u ludzi przeliczeniu w mg/kg obserwowano, oprócz działania farmakologicznego midodryny, zwyrodnieniowe zmiany nerek u szczurów oraz zmiany w obrębie wątroby u szczurów i psów.

Midodryna nie wykazuje właściwości mutagennych.

W badaniach dotyczących działania rakotwórczego na szczurach obserwowano zwiększenie częstości występowania nowotworów w komórkach śródmiąższowych jąder; znaczenie tych danych w odniesieniu do człowieka pozostaje niejasne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Magnezu stearynian

Talk

Krzemionka koloidalna bezwodna

Celuloza mikrokrystaliczna

Skrobia kukurydziana

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Opakowanie zawiera 20 tabletek w dwóch blistrach po 10 sztuk.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Takeda Pharma Sp. z o.o.

ul. Prosta 68

00-838 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/2682

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24 czerwca 1999 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 grudnia 2013 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

8 sierpnia 2016