

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Gutron 5, tabletten 5 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Bevat per tablet 5 mg midodrine hydrochloride.

Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet Gutron 5 bevat 0,25 mg zonnegeel (E110)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Oranje, ronde, platte tabletten met schuine rand, met aan één zijde “GU” boven en “5” onder de breuklijn.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Gutron is geïndiceerd voor de behandeling van ernstige orthostatische hypotensie, die het gevolg is van insufficiëntie van het autonome zenuwstelsel, wanneer corrigeerbare factoren zijn uitgesloten en andere behandelingen onvoldoende zijn.

4.2. Dosering en wijze van toediening

Dosering

Begindosering: driemaal daags 2,5 mg (Gutron 5, tabletten 5 mg, kunnen worden gedeeld in twee gelijke doses van 2,5 mg). Op geleide van de bloeddruk bij de liggende en de staande patiënt kan deze dosering wekelijks worden verhoogd tot een dosering van driemaal daags 10 mg. Dit is de gebruikelijke onderhoudsdosering. Hogere doseringen werden niet onderzocht.

Het is essentieel de dosering aan te passen aan de gevoeligheid van de patiënt en een juiste balans te bereiken tussen het therapeutische effect enerzijds en het mogelijke risico anderzijds.

De laatste dagdosis dient 4 uur vóór het slapen gaan ingenomen te worden om hypertensie in liggende positie te voorkomen (zie rubriek 4.4.).

Speciale populaties

Ouderen

Er zijn geen specifieke studies uitgevoerd die zich gericht hebben op een mogelijke

dosisverlaging bij de oudere populatie.

Nierfunctiestoornissen

Er zijn geen specifieke studies uitgevoerd die zich gericht hebben op een mogelijk dosisverlaging bij patiënten met nierfunctiestoornissen. Gewoonlijk is midodrine gecontraïndiceerd voor patiënten met acute nieraandoeningen en ernstige nierfunctiestoornissen (zie sectie 4.3).

Leverfunctiestoornissen

Er zijn geen specifieke studies uitgevoerd onder deze patiëntenpopulatie, waardoor ervaring mist.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van midodrine hydrochloride bij kinderen is niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Midodrine kan met voedsel worden ingenomen (zie rubriek 5.2).

4.3. Contra-indicaties

Midodrine is gecontraïndiceerd voor patiënten in de volgende situaties/met de volgende aandoeningen:

- ernstige organische hartaandoening (bijv. bradycardie, ischemisch hartlijden, congestief hartfalen, geleidingstoornissen van het hart of aneurisma van de aorta)
- hypertensie
- ernstige obliterende vaatziekten, cerebrovasculaire afsluitingen en vaatspasmen
- acute nieraandoeningen
- ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring lager dan 30 ml/min.)
- hypertrofie van de prostaat
- urineretentie
- proliferatieve diabetische retinopathie
- feochromocytoom
- hyperthyroïdie
- glaucoom door afsluiting van een reeds bestaande nauwe kamerhoek
- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Ernstige orthostatische hypotensie:

Een regelmatige controle van de bloeddruk is noodzakelijk vanwege het risico op hypertensie in de liggende positie bv 's avonds. Indien er in liggende positie hypertensie optreedt, die niet reageert op vermindering van de dosering, moet de behandeling met midodrine worden gestaakt.

Het tijdstip van inname is in dit verband van belang:

Vermijd toediening 's avonds. Door het hoofd 's nachts hoger te leggen wordt het mogelijke risico van hypertensie verminderd.

Patiënten moeten gecontroleerd worden op mogelijke secundaire effecten van hypertensie.

Bij patiënten met ernstige stoornissen van het autonome zenuwstelsel kan toediening van midodrine leiden tot een verdere afname van de bloeddruk in staande positie. Indien dit het geval is, dient verdere behandeling met midodrine te worden gestaakt. Voorzichtigheid dient te

worden betracht bij patiënten met arteriële doorbloedingsstoornissen, in het bijzonder met symptomen van angina abdominalis en doorbloedingsstoornissen van de benen.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met prostaataandoeningen. Door gebruik van dit middel kan bij hen urineretentie optreden.

Het wordt aangeraden om bij patiënten altijd de bloeddruk en nierfunctie te controleren voor de aanvang van langdurige behandeling met midodrine.

Behandeling met midodrine is niet onderzocht bij patiënten met een leverfunctiestoornis. Het wordt daarom aangeraden om de hepatische parameters te beoordelen voor de aanvang van de behandeling met midodrine en op regelmatige basis.

Het geneesmiddel niet gebruiken bij kinderen zolang er geen gegevens beschikbaar zijn.

Bevat zonnegeel E110: deze stof kan allergische reacties veroorzaken.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

- Midodrine is een remmer van Cytochrome P450 CYP2D6 and kan daarom effect hebben op het metabolisme van andere geneesmiddelen die door dit isoenzym worden gemetaboliseerd (bijv. perfenazine, amiodaron, metoclopramide). Dit kan leiden tot verhoogde systemische blootstelling en verhoogde effecten van deze geneesmiddelen.
- Gelijktijdige behandeling met sympathicomimetica en andere vasoconstructieve stoffen zoals reserpine, guanetidine, tricyclische antidepressiva, antihistaminica, thyroïdhormonen en MAO-inhibitoren, inclusief behandelingen die zonder recept verkrijgbaar zijn, dient te worden vermeden aangezien een uitgesproken bloeddrukverhoging kan optreden.
- Zoals bij andere specifieke α -adrenerge agonisten wordt het effect van midodrine geblokkeerd door α -adrenerge antagonisten zoals prazosine en fentolamine.
- Controle is aanbevolen als midodrine gecombineerd wordt met andere geneesmiddelen die direct of indirect de hartslag verlagen.
- Gelijktijdig gebruik van digitalispreparaten wordt ontraden, omdat de bradycardie, die optreedt als gevolg van de werking van midodrine, wordt gepotenteerd en er geleidingsstoornissen kunnen ontstaan.
- Midodrine kan het mogelijke bloeddrukverhogend effect van corticosteroïdpreparaten versterken of potentiëren.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van midodrine bij zwangere vrouwen. Dierstudies zijn onvoldoende met betrekking tot reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Gutron wordt niet aangeraden tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen contraceptieve maatregelen gebruiken.

Borstvoeding

Het is niet bekend of midodrine wordt uitgescheiden in de moedermelk. Een risico voor de zuigeling kan niet worden uitgesloten. Gutron dient niet gebruikt te worden tijdens de periode van borstvoeding gebruikt.

4.7. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines bedienen

Verwaarloosbare beïnvloeding; echter in geval van duizeligheid of lichthoofdigheid, is

voorzichtigheid geboden bij het besturen van voertuigen of het bedienen van machines.

4.8. Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest frequent voorkomende bijwerkingen die worden geassocieerd met de behandeling omvatten pilo-erectie, dysurie en pruritis. Gevallen van hypertensie in liggende positie zijn gemeld tijdens behandeling, waarbij de mate dosis-afhankelijk is (zie rubriek 4.4).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De volgende tabel laat de bijwerkingen zien die gemeld zijn tijdens klinische studies evenals spontane meldingen.

De frequentie-groepen volgende deze conventie: Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Frequentie Systeem/Orgaan klasse	Zeer vaak ($\geq 1/10$)	Vaak ($\geq 1/100, < 1/10$)	Soms ($\geq 1/1000, < 1/100$)	Zelden ($\geq 1/10.000, < 1/1000$)	Niet bekend
Psychische stoornissen			slaapstoornissen slapeloosheid		angst
Zenuwstelselaandoeningen		paresthesie paresthesie van de hoofdhuid hoofdpijn	rusteloosheid opgewondenheid irriteerbaarheid		
Hartaandoeningen			reflex bradycardie	tachycardie, hartkloppingen	
Bloedvataandoeningen		hypertensie in liggende positie (dosisafhankelijk effect)			
Maagdarmsstelselaandoeningen		nausea, dyspepsie stomatitis			buikpijn braken diarree
Lever- en galaandoeningen				abnormale leverfunctie verhoogde leverenzymen	
Huid- en onderhuidaandoeningen	pilo-erectie (kippenvel) pruritis van de hoofdhuid	pruritis koude rillingen, flushing, huiduitslag			
Nier- en urine-wegaandoeningen	dysurie	urineretentie	drang tot urineren		

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: www.lareb.nl.

4.9. Overdosering

Symptomen

Symptomen van overdosering zijn dezelfde als gezien bij bijwerkingen, in het bijzonder hypertensie, pilo-erectie (kippenvel) en koudegevoel, bradycardie (reflex-bradycardie) en urineretentie.

Behandeling

Naast de voornaamste “life support”, omvat de aanbevolen algemene behandeling, gebaseerd op de farmacologie van het geneesmiddel, het laten braken en toediening van een alfa-symphatolyticum (bijv. nitroprusside, fentolamine, nitroglycerine).

Bradycardie en bradycardische geleidingsstoornissen kunnen geblokkeerd worden door atropine.

Het degradatieproduct desglymidodrine is dialyseerbaar.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: hartstimulantia (exclusief hartglycosiden), ATC-code: C01C A17.

Midodrine is de snel resorbeerbare pro-drug van de farmacologisch actieve stof desglymidodrine. Desglymidodrine is een sympathicomimeticum met een directe selectieve werking op perifere α -1-adrenerge receptoren. Dit α -1-stimulerende effect bewerkstelligt een vasoconstrictie van het veneuze vaatbed (vermindering van de veneuze pool). De α -stimulerende effecten van desglymidodrine zijn vrijwel volledig toe te schrijven aan de (-)-enantiomeer van desglymidodrine. Na het innemen van midodrine (als racemisch mengsel aanwezig in de tabletten) wordt eveneens (+)-desglymidodrine gevormd, dat echter nauwelijks bijdraagt aan het gewenste effect.

Desglymidodrine verhoogt de perifere arteriële weerstand, waardoor de arteriële bloeddruk stijgt.

Gegevens over de effectiviteit van midodrine op lange termijn zijn slechts beperkt. Stimulering van de α -adrenerge receptoren van de blaas en de ureter verhoogt de tonus van de sluitspiieren. Desglymidodrine heeft geen β -adrenerge effecten.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening wordt midodrine snel geabsorbeerd. Piekplasma concentraties worden bereikt na ongeveer 30 minuten en die van de actieve metaboliet desglymidodrine na ongeveer 1 uur.

AUC en C_{max} nemen dosis proportioneel toe over de doseringsrange van 2,5 – 22,5 mg. Door gelijktijdige inname met voedsel neemt de AUC toe met ca. 25% en de C_{max} neemt af met ca. 30%. De farmacokinetiek van desglymidodrine wordt niet beïnvloed.

Distributie

Midodrine en desglymidodrine binden voor minder dan 30% aan plasma eiwitten. Uit dierstudies blijkt dat desglymidodrine wordt verspreid in de doelorganen. Passage van de bloedhersenbarrière en van de placenta, en excretie in de moedermelk is waargenomen.

Biotransformatie

Midodrine wordt deels voor absorptie (in de darmen) en deels na absorptie (in plasma) gehydrolyseerd door afsplitsing van glycine. Hierbij ontstaat het desglymidodrine, de actieve

metaboliet.

Eliminatie van desglymidodrine vindt voornamelijk plaats via oxidatief metabolisme, gevolgd door (gedeeltelijke) conjugatie.

Eliminatie

Midodrine (5 %), desglymidodrine (40 %) en hun afbraakproducten (55 %), worden al dan niet in geconjugeerde vorm binnen 24 uur voor meer dan 90 % met de urine uitgescheiden. De plasma eliminatie halfwaardetijd van midodrine is ongeveer 30 minuten en van desglymidodrine ongeveer 3 uur. De eliminatie van de actieve (-)-enantiomeer van desglymidodrine verloopt trager dan van de inactieve (+)-enantiomeer.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij proefdieren zijn geen aanwijzingen gevonden voor een veiligheidsrisico voor de mens in farmacologische studies met betrekking tot de veiligheid, en in studies naar de toxiciteit na herhaalde toediening. Dierstudies zijn onvoldoende voor conclusies over de effecten op de reproductie.

In carcinogeniteitsonderzoek bij de rat werd een verhoogde tumorincidentie van testiculaire interstitiële cellen waargenomen; de relevantie voor de mens is echter onduidelijk. Verder wijzen de resultaten van de micronucleustest in de rat erop dat genotoxiciteit van midodrine niet uitgesloten is.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Magnesiumstearaat
Talk
Colloïdaal siliciumdioxide
Microkristallijn cellulose
Maïszetmeel
Zonnegeel (E110)

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3. Houdbaarheid

3 jaar

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking. Bewaar de fles/blister in de buitenverpakking.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Gutron 5, tabletten zijn verpakt in PVC/PVDC/aluminium doordrukstrips of beschikbaar in bruine, hydrolytische, type III glazen flessen met dekselsluiting.

Verpakkingen: - glazen fles met 100 tabletten
- blister met 20, 30 of 50 tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies.

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Takeda Nederland bv
Jupiterstraat 250
2132HK Hoofddorp
Nederland
Tel. 023 5668777

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Gutron 5, tabletten 5 mg is in het register ingeschreven onder RVG 16514

9. DATUM VAN DE EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 30 Januari 1995
Datum van laatste verlenging: 6 februari 2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.8: 17 augustus 2016.