

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Gutron 2,5 mg tablety

Gutron 5 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Gutron 2,5 mg: Jedna tableta obsahuje midodrinu hydrochloridum 2,5 mg.

Gutron 5 mg: Jedna tableta obsahuje midodrinu hydrochloridum 5,0 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: hlinitý lak oranžové žluti (E 110) – pouze Gutron 5 mg

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Gutron 2,5 mg: Tableta. Ploché kulaté bílé tablety se zkosenými hranami, s půlicí rýhou a vyraženým označením „GU“, „2,5“ na jedné straně.

Gutron 5 mg: Tableta. Ploché kulaté oranžové tablety se zkosenými hranami, s půlicí rýhou a vyraženým označením „GU“, „5“ na jedné straně.

Tablety lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Ortostatická hypotenze

Přípravek Gutron se užívá k léčbě závažné ortostatické hypotenze vyvolané dysfunkcí autonomního nervového systému, kdy selhávají vlastní faktory k udržení homeostázy.

Inkontinence moči

Přípravek Gutron se u dospělých a dospívajících starších 12 let a k adjuvantní terapii při léčbě stresové inkontinence moči I a II klasifikace podle Ingelmana-Sundberga) v případě, že pacienti nemohou nebo nechtějí podstoupit chirurgický zákrok. Přípravek Gutron by neměl být běžně podáván jako druhá linie léčby stresové inkontinence moči.

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Gutron lze užívat s jídlem (viz bod 5.2 Farmakokinetické vlastnosti).

Dávkování

Dospělí

Ortostatická hypotenze

Úvodní dávka je obvykle 2,5 mg perorálně (tj. 1 tableta přípravku Gutron 2,5 mg anebo půl tablety přípravku Gutron 5 mg) 2krát denně (ráno a v pozdní odpoledne), nebo 3x denně (ráno, v poledne a v pozdní odpoledne). Tuto dávku je možné postupně snižovat (nebo zvyšovat) každé tři dny podle odpovědi pacienta na léčbu. Udržovací dávku je třeba nastavit pro každého pacienta individuálně, aby bylo dosaženo optimálního léčebného efektu při minimalizaci výskytu nežádoucích účinků.

Dávku 2,5 mg lze snížit na 1,25 mg (půl tablety přípravku Gutron 2,5 mg). V případě potřeby a tolerance pacienta lze dávku dále zvýšit a rozdělit do tří denních dávek po asi 3 až 4 hodinách během dne, a to až na maximální denní dávku 30 mg.

Užívání dávek přípravku Gutron by mělo probíhat během dne, kdy pacient potřebuje být ve vzpřímené poloze a vykonávat aktivity všedního dne. Doporučené schéma dávkování po 3-4 hodinách je následující: První dávku je nejvhodnější užít 1/2 - 1 hodinu před vstáváním nebo při vstávání ráno, druhou v poledne a třetí v pozdním odpolední – ne později než v 6 hodin odpoledne. Dávkovací interval lze v odůvodněných případech zkrátit i na 3 hodiny, ne méně. Přípravek se však nesmí užívat ve večerních hodinách, poslední dávku je třeba užít nejméně 4 hodiny před ulehnutím ke spánku, aby se snížilo riziko klidové hypertenze. Hodnoty krevního tlaku v poloze vleže a vstoje je třeba pravidelně sledovat na počátku léčby (alespoň dvakrát týdně) a léčbu přípravkem Gutron je třeba přerušit, pokud dojde k výraznému zvýšení hodnot klidové hypertenze.

Urologické indikace

Doporučená dávka je 2,5 až 5 mg perorálně. Dospělí užívají 2,5 mg 2krát až 3krát denně, nebo 5 mg 2krát denně, nejméně 4 hodiny před ulehnutím ke spánku).

Maximální denní dávka je 10 mg.

Zvláštní skupiny pacientů

Děti do 12 let

Vzhledem k chybějícím zkušenostem s použitím u dětí se tento léčivý přípravek nedoporučuje k používání u pacientů mladších 12 let.

Dávkování u starších pacientů

Nebyly provedeny žádné zvláštní studie k otázce možného snížení dávky u starších pacientů.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Nebyly provedeny žádné zvláštní studie k otázce možného snížení dávky u pacientů s poruchou funkce ledvin. Obecně je midodrin kontraindikován u pacientů s akutním renálním onemocněním a těžkou poruchou renální funkce (viz bod 4.3).

Pacienti s poruchou funkce jater

Nebyly provedeny žádné zvláštní studie u této skupiny pacientů.

Způsob podání

Perorální podání

Tablety se užívají před jídlem.

Večerní dávka se neužívá později než v 6 hodin večer a nejméně 4 hodiny před ulehnutím.

4.3 Kontraindikace

Gutron je kontraindikován u pacientů s níže uvedenými stavy/onemocněními:

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku obsaženou v bodě 6.1.
- Závažné organické onemocnění srdce a koronárních cév (např. bradykardie, ischemická choroba srdeční, kongestivní srdeční selhání, poruchy srdeční převodní soustavy nebo aortální aneurysma).
- Hypertenze.
- Závažné obliterační nebo spastické vaskulární poruchy (např. cerebrovaskulární okluze a spasmy).
- Akutní onemocnění ledvin.
- Závažná porucha funkce ledvin.
- Hypertrofie prostaty se zvýšeným residuálním objemem moči.
- Retence moči.
- Proliferativní diabetická retinopatie.
- Feochromocytom.
- Hypertyreóza.
- Glaukom s úzkým úhlem.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

V průběhu léčby pacienta je nutné monitorovat jeho krevní tlak vleže, vsedě i vstoje a určit hypertenzní potenciál pacienta vleže a vsedě ještě před zahájením léčby přípravkem Gutron.

Pacient by měl být informován o příznacích klidové hypertenze (např. bušení srdce, bolest hlavy, poruchy vidění apod.) a měl by být poučen, aby v případě výskytu těchto známek přerušil léčbu a okamžitě informoval lékaře. Dávku přípravku lze upravit nebo v případě nutnosti je třeba léčbu přerušit. Pacienti je třeba sledovat kvůli možným sekundárním projevům hypertenze.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Midodrin působí jako inhibitor cytochromu P450 CYP2D6, a může proto ovlivnit metabolismus dalších léčiv metabolizovaných tímto izoenzymem (např. perfenazin, amiodaron, metoklopramid). To může vést ke zvýšení systémové expozice a prohloubení účinků těchto léčiv.

Vyvarujte se současného užívání midodrinu a jiných sympatomimetických a vazokonstrikčních přípravků, které mohou způsobit zvýšení krevního tlaku (např. tricyklická antidepresiva, antihistaminika, hormony štítné žlázy, inhibitory MAO a také volně prodejně léky), neboť to může vyvolat výraznou hypertenzi.

Účinek midodrinu lze antagonistovat α -adrenergními antagonisty (prazosin, fentolamin). Současné užití midodrinu a α - a β -adrenergních blokátorů, jež mohou snižovat srdeční frekvenci, vyžaduje pečlivé sledování.

Současné užívání přípravků s obsahem digitalis se nedoporučuje, protože může vést k prohloubení bradykardie a vést k srdeční zástavě.

Midodrin může zvýraznit nebo potencovat možné hypertenzní účinky přípravků s obsahem kortikosteroidů.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou k dispozici žádná data o používání midodrinu u těhotných žen. Proto není vhodné používat midodrin u žen, které plánují otěhotnět. Pokud žena během léčby otěhotní, měla by při zahájení těhotenství léčbu okamžitě ukončit.

Kojení

Není známo, zda midodrin přechází do mateřského mléka, proto by midodrin neměl být podáván během kojení.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Gutron má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Avšak pokud se objeví závrať nebo malátnost, je třeba při řízení motorových vozidel a při obsluze strojů postupovat opatrně.

4.8 Nežádoucí účinky

Velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Psychiatrické poruchy

Méně časté: poruchy spánku, nespavost.

Není známo: úzkost, stav zmatenosti.

Poruchy nervového systému

Časté: parestézie.

Méně časté: bolesti hlavy, neklid, rozrušení a podrážděnost.

Srdeční poruchy

Méně časté: reflexní bradykardie.

Vzácné: ventrikulární arytmie.

Cévní poruchy

Časté: klidová hypertenze (TK $\geq 180/110$ mmHg) při dávkách nad 30 mg denně.

Méně časté: klidová hypertenze (TK $\geq 180/110$ mmHg) při dávkách do 7,5 mg denně.

Gastrointestinální poruchy

Časté: nauzea, pálení žáhy, stomatitis.

Není známo: bolesti břicha, zvracení, průjem.

Poruchy jater a žlučových cest

Vzácné: abnormální funkce jater, zvýšené jaterní enzymy.

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Velmi časté: pilomotorická reakce (husí kůže),(13 %).

Časté: svědění, pocit chladu, zarudnutí, vyrážka.

Poruchy ledvin a močových cest

Velmi časté: dysurie (13 %).

Časté: zadržování moči (6 %)

Méně časté: nucení na močení.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Příznaky

Předávkování vyvolá nežádoucí účinky, např. hypertenzi, pilomotorickou reakci (husí kůže), zřetelně závislou na dávce a výraznou zejména na zátylku a ve kšticí, pocit chladu, bradykardii a zadržování moči.

Léčba

Kromě základní podpory životních funkcí se obecně na základě farmakologie přípravku doporučuje taková léčba, která zahrnuje vyvolání zvracení a podání kompetitivních α -sympatolytik (např. nitroprusid, fentolamin, nitroglycerin). Bradykardii a poruchy vedení při bradykardii lze antagonistovat atropinem.

K eliminaci metabolitu desglymidodrinu z organismu lze použít hemodialýzu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Kardiotonika, kromě srdečních glykosidů, adrenergní a dopaminergní látky

ATC kód: C01CA17

Mechanismus účinku

Midodrin je alfa-sympatomimetikum, jedná se o proléčivo, které se po perorálním podání promění na farmakologicky aktivní metabolit desglymidodrin. Desglymidodrin působí jako selektivně účinné $\alpha 1$ -sympatomimetikum, které nevykazuje žádný účinek na β -adrenergní receptory myokardu. Jeho účinek na kardiovaskulární a ostatní systémy je v podstatě totožný s ostatními stimulátory alfa-adrenergních receptorů, jako je fenylefrin nebo methoxamin.

Desglymidodrin působí nejvýrazněji na kardiovaskulární systém, kde vyvolává zvýšení systolického a diastolického krevního tlaku, doprovázeného reflexní bradykardií. Zvýšení krevního tlaku je vyvolané téměř výhradně vazokonstrikcí především malých vén a v menší míře i arteriol, tj. zvýšením periferní rezistence.

V proximální uretře a v hrdle močového měchýře midodrin svým $\alpha 1$ -sympatomimetickým účinkem zvyšuje tonus hladké svaloviny. Tím zvýší maximální uzavírací tlak v uretře a zřetelně zlepší až potlačí inkontinenci moči u značného procenta pacientů. Zvýšení tonu vnitřního svěrače může vést ke zpoždění mikce.

Midodrin nemá přímé centrální účinky (prakticky neproniká hematoencefalickou bariérou), má pouze $\alpha 1$ -sympatomimetické účinky, nemá žádný účinek na β -adrenergní receptory myokardu; ve vyšších dávkách však může vyvolat reflexní bradykardií. Působí lehké snížení srdečního výdeje a lehce snižuje průtok ledvinami.

Midodrin působí na systém močových cest tak, že zvyšuje tonus vnitřního svěrače, což může vést ke zpoždění mikce.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání v přípravku Gutron se midodrin rychle a téměř kompletně absorbuje, přičemž maximální koncentrace v plazmě ($C_{\max}$) asi 0,01 mg/L je dosaženo do 30 minut po podání dávky 2,5 mg. Desglymidodrin dosahuje vrcholových koncentrací v plazmě (0,027 mg/L) asi 1 hodinu po p.o. podání dávky 5 až 10 mg midodrinu pacientům na lačno, trpících ortostatickou hypotenzí. Absolutní biologická dostupnost midodrinu (ve formě desglymidodrinu) po p.o. podání je 93 %.

Hodnoty AUC a $C_{\max}$ se zvyšují úměrně k dávkám v dávkovém rozpětí 2,5 až 22,5 mg. Podávání s jídlem zvyšuje hodnotu AUC o zhruba 25 % a snižuje hodnotu $C_{\max}$ o zhruba 30 %. Farmakokinetika desglymidodrinu není ovlivněna.

Distribuce

Distribuce midodrinu u člověka ještě nebyla stanovena.

Vazba midodrin a desglymidodrinu na proteiny plazmy je méně než 30 %. Studie na zvířatech ukázaly, že desglymidodrin je distribuován do cílových orgánů. Byl zaznamenán přechod přes hematoencefalickou bariéru, placentu a do mateřského mléka.

Biotransformace

Lék je rozsáhle metabolizován enzymatickým štěpením v různých tkáních (včetně jater) na farmakologicky aktivní metabolit desglymidodrin.

Eliminace

Midodrin je rozsáhle a rychle eliminován z plazmy po p.o. podání (poločas eliminace je 0,49 hodiny), zatímco desglymidodrin je eliminován pomaleji (poločas eliminace 2-3 hodiny).

Midodrin i desglymidodrin se téměř kompletně (zhruba 91 % podané dávky) vyloučí močí do 24 hodin; cca 40-60 % se vyloučí ve formě aktivního metabolitu, asi 2-5 % ve formě nezměněného midodrinu, zbývající část pak ve formě farmakologicky inaktivních metabolitů. Nebyla pozorována kumulace látky. Fekální eliminace midodrinu nebo desglymidodrinu je zanedbatelná.

Zvláštní populace

Farmakokinetická data midodrinu nebo jeho metabolitu desglymidodrinu u starších pacientů nebo u pacientů s poruchou jater a/nebo ledvin nejsou dosud k dispozici.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Farmakologické studie bezpečnosti a studie toxicity po opakovaném podání u zvířat neodhalily žádné bezpečnostní riziko pro člověka při dodržení doporučeného dávkování. Provedené předklinické testy odhalily, že midodrin není teratogenní ani mutagenní.

V hodnocení kancerogenního potenciálu u potkanů byl pozorován zvýšený výskyt nádorů v intersticiálních buňkách varlete, význam tohoto zjištění pro člověka však není znám.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

magnesium-stearát, mastek, koloidní bezvodý oxid křemičitý, mikrokrytalická celulóza, kukuřičný škrob, hlinitý lak oranžové žlutí (pouze v přípravku Gutron 5 mg).

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Gutron 2,5 mg: 2 roky.

Gutron 5 mg: 3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25°C. Uchovávejte blistr v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PVdC-Al blistr, krabička.

Velikost balení:

20 tablet

50 tablet

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Všechny nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

do 30. 10. 2021:

Takeda Austria GmbH

St. Peter Strasse 25, Linz

Rakousko

od 31. 10. 2021

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

Ziegelhof 24

17489 Greifswald

Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Gutron 2,5 mg: 78/826/92-A/C

Gutron 5 mg: 78/826/92-B/C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

23. 12. 1992 / 9. 7. 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

30. 9. 2021