

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Gutron 5 mg tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 5,0 mg midodrin-hydrochloridu.

Pomocná látka se známým účinkem: hlinitý lak oranžové žluti (E 110)

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

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 (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.

Maximální denní dávka je 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 mg (půl tablety přípravku Gutron 5 mg) až 5 mg perorálně. Dospělí užívají 2,5 mg (půl tablety přípravku Gutron 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 vstojе 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. Pacienty 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  $\alpha$ -adrenergními antagonisty (prazosin, fentolamin). Současné užití midodrinu a  $\alpha$ - a  $\beta$ -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 prostřednictvím webového formuláře

[sukl.gov.cz/nezadouciucinky](http://sukl.gov.cz/nezadouciucinky)

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

email: [farmakovigilance@sukl.gov.cz](mailto:farmakovigilance@sukl.gov.cz)

#### 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 křtci, 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  $\alpha$ -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  $\beta$ -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  $\beta$ -adrenergní receptory myokardu; ve vyšších dávkách však může vyvolat reflexní bradykardii. 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 žluti.

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky.

#### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 25°C. Uchovávejte blistr v krabičce, 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**

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

### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

Ziegelhof 24

17489 Greifswald

Německo

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

78/826/92-B/C

### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

23. 12. 1992 / 9. 7. 2014

### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

14. 7. 2026