

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Gutron® Tropfen 1 %

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Midodrinhydrochlorid.

1 ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung, enthält: Midodrinhydrochlorid 10,0 mg.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

– Ethanol

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tropfen zum Einnehmen, Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Neurogene orthostatische Hypotension (asympathikotone Reaktion)

- primäre und sekundäre Formen.

Hinweis:

Grundsätzlich ist eine Behandlung mit Midodrinhydrochlorid nur angezeigt, wenn alle verfügbaren Allgemeinmaßnahmen ausgeschöpft sind und die Behandlung der Grunderkrankung nicht zu einer ausreichenden Kontrolle der Orthostase-Ereignisse geführt hat.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die übliche Anfangsdosis beträgt 2,5 mg Midodrinhydrochlorid (das entspricht 7 Tropfen) 2- bis 3-mal täglich. Die Dosis kann allmählich in 3-tägigen Abständen hinauf oder hinunter titriert werden je nach Ansprechen des Patienten (in Bezug auf das Blutdruckverhalten und die Symptomatologie). Die Erhaltungsdosis sollte für jeden einzelnen Patienten individuell bestimmt werden, um den optimalen therapeutischen Effekt bei gleichzeitiger Minimierung der Nebenwirkungen zu erzielen.

Die maximale Tagesdosis beträgt 30 mg Midodrinhydrochlorid, verteilt auf 3 Einzeldosen (das entspricht 3 × 28 Tropfen), die nur in Ausnahmefällen überschritten werden sollte.

Die Einnahme von Gutron Tropfen 1 % sollte während des Tages erfolgen, wenn der Patient seine täglichen Aktivitäten in aufrechter Position verrichtet. Ein Dosisintervall von 3 bis 4 Stunden zwischen den Einzeldosen kann folgendermaßen aussehen: morgens kurz vor dem oder während des Aufstehens, mittags und am späten Nachmittag (mindestens 4 Stunden vor dem Schlafengehen, um eine Liegendhypertonie zu vermeiden). Zu Beginn der Behandlung sollte der Blutdruck im Liegen und Sitzen regelmäßig kontrolliert werden (mindestens 2-mal wöchentlich). Die Behandlung mit Gutron Tropfen 1 % sollte abgebrochen werden, falls die Liegendhypertonie übermäßig stark ausgeprägt ist.

Besondere Patientengruppen

Kinder unter 12 Jahren

Zur Anwendung dieses Arzneimittels bei Kindern unter 12 Jahren liegen keine ausrei-

chenden Untersuchungen vor. Es soll deshalb nicht bei Kindern dieser Altersgruppe angewendet werden.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten wurden keine Studien zur Dosisanpassung durchgeführt.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen wurden keine Studien zu einer möglichen Dosisreduktion durchgeführt. Grundsätzlich ist Midodrinhydrochlorid bei Patienten mit akuten Nierenerkrankungen und schweren Nierenfunktionsstörungen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten mit Leberfunktionsstörung

In dieser Patientenpopulation wurden keine speziellen Studien durchgeführt.

Art der Anwendung

Gutron Tropfen 1 % werden mit reichlich Flüssigkeit eingenommen. Sie können zum Essen eingenommen werden (siehe 5.2). Die Dauer der Behandlung richtet sich nach dem Verlauf der Erkrankung. Gutron Tropfen 1 % sind zur Langzeitbehandlung geeignet.

Sonstiger Hinweis:

Um die Entnahme von Gutron Tropfen 1 % zu erleichtern, halten Sie bitte die Flasche mit dem Tropfaufsatz senkrecht nach unten und klopfen leicht mit dem Finger auf den Flaschenboden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Midodrinhydrochlorid oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Hypertonie.
- Phäochromozytom.
- Schwerwiegende obliterierende, spastische und sklerotische Gefäßerkrankungen (z. B. cerebrovaskuläre Okklusionen und Krämpfe).
- Engwinkelglaukom.
- Entleerungsstörungen der Harnblase, insbesondere bei Prostatahypertrophie, Restharnbildung.
- Proliferative diabetische Retinopathie.
- Thyreotoxikose.
- Hypotone Kreislaufstörungen mit hypertoner Reaktion im Stehtest.
- Schwere Herzerkrankungen (z. B. Bradykardie, ischämische Herzerkrankung, kongestive Herzinsuffizienz, Herzblock/Erregungsleitungsstörung oder Aortenaneurysma).
- Akute Nierenerkrankungen, schwere Nierenfunktionsstörungen.
- Schwangerschaft und Stillzeit.

Wegen des Alkoholgehaltes darf das Arzneimittel bei Alkoholkrankheit nicht eingenommen werden. In der Packungsbeilage wird darauf hingewiesen, dass wegen des Alkoholgehalts das Arzneimittel bei Leberkranken, Epileptikern, Hirnkranken oder Hirngeschädigten sowie bei Schwangeren und Kindern nur nach Rücksprache mit einem Arzt angewendet werden darf. Die Wirkung anderer Arzneimittel kann beeinträchtigt oder verstärkt werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Vorsicht ist bei der Behandlung mit Gutron Tropfen 1 % bei Diabetes mellitus geboten.

Es ist notwendig, während der Behandlung mit Gutron Tropfen 1 % den Blutdruck im Liegen und Sitzen regelmäßig zu überprüfen, da es bei bestimmten Patienten, die meist schon aufgrund ihrer neurologischen Grunderkrankung erhöhte Blutdruckwerte im Liegen aufweisen, unter Gutron Tropfen 1 % zu einer Liegendhypertonie kommen kann. Eine mögliche Gefährdung des Patienten sollte vor Behandlungsbeginn mit Gutron Tropfen 1 % ausgeschlossen werden. Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, Symptome einer Liegendhypertonie wie Herzklopfen, Kopfschmerzen, verschwommenes Sehen dem behandelnden Arzt zu berichten. Die Dosis sollte in diesem Fall angepasst oder die Behandlung mit Midodrinhydrochlorid abgebrochen werden. Gegebenenfalls ist die Gabe eines Betablockers (z. B. Metoprolol) oder eines Alpha-Sympatholytikums (z. B. Phentolamin) angezeigt.

Patienten, bei denen der Blutdruck unter der Behandlung mit Gutron Tropfen 1 % starken Schwankungen unterliegt, sollten die Behandlung nicht fortsetzen.

Patienten, die mit Gutron Tropfen 1 % behandelt werden, sollten die gleichzeitige Einnahme von anderen Alpha-sympathomimetischen Substanzen, einschließlich nicht-verschreibungspflichtigen Arzneimitteln wie Grippemittel, Nasentropfen u. a., vermeiden (siehe auch unter Abschnitt 4.5).

Unter der Behandlung mit Gutron Tropfen 1 % kann es infolge eines vagalen Reflexes zu einer leichten Herzfrequenzsenkung kommen, insbesondere bei gleichzeitiger Einnahme von anderen Mitteln, die direkt oder indirekt den Puls herabsenken (z. B. Digitalis, Betablocker, Psychopharmaka). Patienten, die Symptome einer Bradykardie wie Pulsverlangsamung, zunehmende Benommenheit, Synkopen, Herzklopfen etc. verspüren, sollten die Behandlung mit Gutron Tropfen 1 % nicht fortsetzen.

Es ist ratsam, bei einer Langzeitbehandlung mit Gutron Tropfen 1 % regelmäßig die Nierenfunktion und den Blutdruck zu kontrollieren. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen liegen keine ausreichenden Erfahrungen vor. Es ist deshalb angezeigt, vor und unter der Behandlung mit Gutron Tropfen 1 % die Leberfunktion regelmäßig zu überwachen.

Dieses Arzneimittel enthält 14,6 Vol.-% Alkohol.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Midodrinhydrochlorid ist ein Cytochrom P450 CYP2D6-Inhibitor und könnte deshalb den Metabolismus anderer Arzneimittel (z. B. Perphenazin, Amiodaron, Metoclopramid), die durch dieses Isoenzym metabolisiert werden, beeinflussen. Dies könnte zu einer erhöhten systemischen Exposition

Trizyklische Antidepressiva, Alpha-Sympathomimetika, Schilddrüsenhormone, Antihistaminika, MAO-Hemmer, Kortikosteroide	Sympathomimetische Wirkungsverstärkung (unerwünscht hoher Blutdruckanstieg). Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.
Alpha- bzw. Beta-Rezeptorenblocker	Der blutdrucksteigernde Effekt von Midodrinhydrochlorid kann durch Alpha-Rezeptorenblocker (z. B. Prazosin oder Phentolamin) antagonisiert werden. Der herzfrequenzsenkende Effekt von Beta-Blockern kann sich durch Midodrinhydrochlorid potenzieren. Eine Überwachung des Patienten ist notwendig.
Herzwirksame Glykoside	Die Reflexbradykardie von Midodrinhydrochlorid kann durch die bradykarde Wirkung von Glykosiden verstärkt werden. Ein Herzblock kann auftreten. Die gleichzeitige Anwendung wird daher nicht empfohlen.
Biguanidine (Metformin), H ₂ -Antihistaminika (Ranitidin), Flecainid, Triamteren	Mögliche Wirkungsverlängerung durch gemeinsame Elimination über tubuläres Basensekretionssystem.
Ergot-Alkaloide	Verschlechterung der peripheren Durchblutung.

und erhöhten Effekten dieser Arzneimittel führen.

Siehe Tabelle oben.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Für Gutron Tropfen 1 % liegen keine klinischen Daten über exponierte Schwangere vor. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf die Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt und postnatale Entwicklung vor (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht

bekannt. Die Anwendung von Gutron Tropfen 1 % ist in der Schwangerschaft daher kontraindiziert.

Frauen, die beabsichtigen, schwanger zu werden, sollten Midodrin nicht anwenden. Sollte eine Frau während der Behandlung mit Midodrin schwanger werden, ist die Behandlung sofort nach Feststellung der Schwangerschaft abubrechen.

Stillzeit

Da nicht bekannt ist, ob Gutron in die Muttermilch übergeht und keine Untersuchungen über das Risiko für den Säugling vorliegen, ist Gutron Tropfen 1 % in der Stillzeit kontraindiziert.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Beim Auftreten von Schwindel oder Benommenheit sind die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen eingeschränkt, ansonsten sind die Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen vernachlässigbar.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig: (≥ 1/10)

Häufig: (≥ 1/100, < 1/10)

Gelegentlich: (≥ 1/1.000, < 1/100)

Selten: (≥ 1/10.000, < 1/1.000)

Sehr selten: (< 1/10.000)

Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Siehe unten stehende Tabelle.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Häufigkeit / Systemorgan-klasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Psychiatrische Erkrankungen			Schlafstörungen, Schlaflosigkeit			Angst, Verwirrtheit
Erkrankungen des Nervensystems		Parästhesien	Kopfschmerzen, Unruhe, Erregbarkeit, Reizbarkeit			
Herzerkrankungen			Reflexbradykardie, Palpitationen, ventrikuläre Arrhythmien, Tachykardie			
Gefäßkrankungen		Liegendhypertonie (Blutdruck ≥ 180/110 mmHg) bei Tageshöchst-dosen von über 30 mg/d	Liegendhypertonie (Blutdruck ≥ 180/110 mmHg) bei Tageshöchst-dosen von bis zu 7,5 mg		Gewichtszunahme (extrazelluläre Flüssigkeitseinlagerung)	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Sodbrennen, Nausea, Stomatitis		Dyspepsie		Schmerzen im Abdomen, Erbrechen, Diarrhoe
Leber- und Gallenerkrankungen				Leberfunktionsstörungen, erhöhte Leberenzyme		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Pruritus (vor allem der Kopfhaut), Piloerektion (Gänsehaut), Kältegefühl	Hautrötung und -ausschlag				
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Dysurie, Harnverhalt bei hoher Dosierung (ca. 30 mg/d)		plötzlicher Harn-drang			

Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn
Website: www.bfarm.de
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome der Intoxikation

Bei Überdosierung kann es zu Hypertonie, Kältegefühl und Harnretention sowie zu einer reflektorischen Bradykardie und zu pilomotorischen Reaktionen, besonders im Bereich der Nacken- und Kopfhaut kommen.

Therapie von Intoxikationen

Je nach Schwere der Überdosierungerscheinungen kann neben induziertem Erbrechen die Gabe eines Alpha-Rezeptorenblockers (z. B. Phentolamin), Nitroprussid oder Nitroglycerin als Gegenmittel erforderlich sein. Eine reflektorische Bradykardie ist durch Atropin in den üblichen therapeutischen Dosen zu beheben. Der aktive Metabolit Desglymidodrin ist dialysierbar.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Kardio-stimulanzien, exkl. Herzglykoside.
ATC-Code: C01CA17

Wirkmechanismus

Das Alpha-Sympathomimetikum Midodrinhydrochlorid ist ein Prodrug, das in verschiedenen Geweben zu seinem pharmakologisch wirksamen Metaboliten Desglymidodrin umgewandelt wird.

Pharmakodynamische Wirkungen

Desglymidodrin ist ein selektiver Alpha-1-Adrenorezeptor-Agonist. Seine Wirkung auf das Herz-Kreislaufsystem besteht hauptsächlich in einer Anhebung des systolischen und diastolischen Blutdrucks. Dieser Blutdruckanstieg geschieht aufgrund einer arteriellen und venösen Vasokonstriktion. An der Blase bewirkt Midodrinhydrochlorid ebenfalls eine Stimulation der Alpha-Rezeptoren, was mit einer Erhöhung des Tonus am Blasenaustritt und einer verzögerten Blasenentleerung verbunden ist.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Applikation einer Dosis von 2,5 mg wird Midodrinhydrochlorid schnell und nahezu vollständig resorbiert und erreicht nach 20–30 min seine maximale Plasmakonzentration (C_{max} ca. 0,01 mg/l, $t_{max} < 30$ min). Das Prodrug Midodrinhydrochlorid wird in verschiedenen Geweben (auch in der Leber) enzymatisch in seinen aktiven Metaboliten Desglymidodrin umgebaut. Die absolute Bioverfügbarkeit von Midodrinhydrochlorid (und Desglymidodrin) beträgt 93 % nach oraler Gabe.

AUC und C_{max} erhöhen sich proportional zur Dosis in einem Bereich von 2,5–22,5 mg. Die Einnahme zusammen mit der Nahrungsaufnahme erhöht die AUC um fast 25 %. Die C_{max} wird um fast 30 % erniedrigt.

Die Pharmakokinetik von Desglymidodrin wird nicht beeinflusst.

Nach oraler Applikation einer Dosis von 5–10 mg Midodrinhydrochlorid in nüchternen Patienten mit orthostatischer Hypertonie erreicht Desglymidodrin seine höchste Plasmakonzentration (0,027 mg/l) ungefähr 1 h nach oraler Applikation ($t_{max} = 1,1$ h) und nach i.v.-Injektion innerhalb eines Zeitraums von 60–120 min.

Verteilung

Die Distribution von Midodrin im Menschen wurde nicht untersucht.

Midodrin und Desglymidodrin binden mit weniger als 30 % an die Plasmaproteine. Tierstudien zeigen, dass Desglymidodrin in die Zielorgane verteilt wird. Es gibt Aufzeichnungen über die Diffusion über die Blut-Hirn-Schranke, die Plazenta und in die Muttermilch.

Biotransformation

Dieses Arzneimittel wird weitgehend durch enzymatische Aufspaltung in diversen Geweben (inklusive der Leber) in seinen pharmakologisch aktiven Metaboliten Desglymidodrin aufgespalten.

Elimination

Midodrinhydrochlorid wird schnell aus dem Plasma eliminiert ($t_{1/2} = 0,41$ – $0,49$ h), während Desglymidodrin etwas langsamer ausgeschieden wird ($t_{1/2} = 3$ h).

Midodrinhydrochlorid und Desglymidodrin werden fast vollständig (91 %) innerhalb von 24 h renal eliminiert (ca. 40–60 % als aktiver Metabolit, 2–5 % als nicht-metabolisiertes Midodrinhydrochlorid, der Rest als weitere, pharmakologisch inaktive Metaboliten). Die Ausscheidung von Midodrinhydrochlorid oder Desglymidodrin über den Faeces ist vernachlässigbar. Nach intravenöser Gabe wurden in den ersten 4 h bereits 53 % der applizierten Menge, nach peroraler Gabe 47 % mit dem Harn ausgeschieden. Die fäkale Ausscheidung liegt bei 2,1 %.

Besondere Patientengruppen

Bis heute gibt es keine pharmakologischen Daten zu Midodrin oder seinem Metaboliten Desglymidodrin in älteren Patienten oder Patienten mit Nieren- und/oder Leberfunktionsstörungen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie und Toxizität bei wiederholter Gabe, lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Nach Untersuchungen der akuten Toxizität liegt die LD_{50} beim Hund zwischen 126 und 159 mg/kg per os. In Dosen ab etwa 2 mg/kg ist die Speichelsekretion gesteigert, ab 10 mg/kg erfolgt Erbrechen. An den inneren Organen waren keine substanzspezifischen pathologischen Befunde zu erheben. Ebenso ergaben Prüfungen zur chronischen Toxizität am Hund keine Anhaltspunkte für spezifische pathologische Veränderungen.

Reproduktions-toxizität

Die durchgeführten präklinischen Tests ergaben, dass Midodrin nicht teratogen ist.

In Kanzerogenitätsstudien in Ratten wurde eine erhöhte Tumorzinzidenz in den testikulären Interstitialzellen beobachtet. Die Re-

levanz dieser Beobachtung für den Menschen ist jedoch unklar.

Mutagene Eigenschaften

In-vitro- und *in-vivo*-Untersuchungen ergaben für Midodrinhydrochlorid keine Hinweise auf ein mutagenes Potential.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumcyclamat, Ethanol 96 % (äquivalent zu 120 mg Ethylalkohol pro ml), gereinigtes Wasser, Salzsäure 20 % (zur pH-Einstellung).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Im unversehrten Behältnis 2 Jahre, nach Anbruch 4 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Gutron Tropfen 1 % sollen nur bis zu dem auf der Packung angegebenen Verfalldatum angewendet werden. Das Behältnis im Originalkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packungen mit Tropfflaschen zu 30 ml.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Tel.: 03834 3914-0
Fax: 03834 3914-119

8. ZULASSUNGSNUMMER

6428206.00.01

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
29.07.2004

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt