

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

GUTRON 5 mg comprimidos, 5mg

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 5 mg de midodrina hidrocloreuro.

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada comprimido de Gutron contiene 0,25 mg de amarillo anaranjado S (E110).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos

Comprimidos naranjas, biplanos, redondos, biselados, ranurados con la leyenda “GU” en la parte superior y el número “5” en la inferior.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Gutron está indicado para el tratamiento de la hipotensión ortostática severa debida a disfunciones en el sistema nervioso autónomo, cuando las medidas correctoras no han sido eficaces y otras formas de tratamiento son inadecuadas.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Dosis inicial: 2,5 mg tres veces al día (Gutron 5 mg comprimidos se puede dividir en dos dosis iguales de 2,5 mg). Dependiendo de los resultados de los registros de la presión sanguínea en posición supina y de pie, esta dosis podrá ser aumentada semanalmente hasta una dosis de 10 mg tres veces al día. Esta es la dosis normal de mantenimiento. No se han estudiado dosis mayores.

Es esencial ajustar individualmente la dosis para conseguir un equilibrio proporcionado entre los efectos terapéuticos y los posibles riesgos.

La última dosis del día se deberá administrar al menos 4 horas antes de acostarse para prevenir la hipertensión supina (ver la sección 4.4).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se han realizado estudios específicos que contemplen la reducción potencial de la dosis en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios específicos sobre la reducción potencial de la dosis en pacientes con insuficiencia renal. Por lo general, la midodrina está contraindicada en aquellos pacientes con enfermedad renal aguda y con insuficiencia renal grave (ver sección 4.3).

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios específicos con este tipo de pacientes, careciéndose de datos.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de midodrina hidrocloreuro en niños.

No se dispone de datos.

Forma de administración

Midodrina se puede tomar con alimentos (ver sección 5.2).

4.3. Contraindicaciones

La midodrina está contraindicada en aquellos pacientes que presenten las siguientes situaciones o enfermedades:

- Disfunción cardíaca grave (por ejemplo, bradicardia, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca congestiva, alteraciones del ritmo cardíaco y aneurisma aórtico)
- Hipertensión
- Patología trombotica vascular grave, trombosis cerebro-vascular y espasmos de los vasos
- Enfermedad renal aguda
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min)
- Hipertrofia de la próstata
- Retención urinaria
- Retinopatía diabética proliferativa
- Feocromocitoma
- Hipertiroidismo
- Glaucoma de ángulo estrecho
- Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hipotensión ortostática grave:

Es necesario un control regular de la presión sanguínea ortostática debido al riesgo de hipertensión en posición supina, por ejemplo, por la noche. El tratamiento con midodrina deberá interrumpirse si se produce hipertensión supina que no responde a la reducción de la dosis.

En este contexto, el momento de la administración del medicamento es importante: Evitar la administración durante la noche, el riesgo de hipertensión por la noche se reduce si se eleva la cabeza. Se debe monitorizar a los pacientes debido a los posibles efectos secundarios de hipertensión.

En los pacientes que padezcan alteraciones del sistema nervioso autónomo graves, la administración de midodrina puede conducir a una mayor reducción de la presión sanguínea en posición de pie. Si este es el caso, se debe interrumpir el tratamiento con midodrina. Se debe tener cuidado en los pacientes con alteraciones ateroscleróticas especialmente con síntomas de angina intestinal o claudicación de las piernas. Se recomienda tener cuidado en casos de pacientes con alteraciones en la próstata. La administración de este medicamento puede producir retención urinaria.

Es aconsejable monitorizar siempre la tensión arterial y la función renal en los pacientes antes de iniciar un tratamiento de largo plazo con midodrina.

No se ha estudiado el tratamiento con midodrina en pacientes con disfunción hepática, por lo que se recomienda evaluar los marcadores hepáticos antes de iniciar un tratamiento con midodrina, así como durante dicho tratamiento.

Este medicamento no se debe utilizar en pacientes pediátricos hasta que existan más datos disponibles. Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene amarillo anaranjado S (E110).

Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

- Midodrina es un inhibidor del citocromo P450 CYP2D6 y por lo tanto puede afectar el metabolismo de otros medicamentos que son metabolizados también por esta isoenzima (por ejemplo, la perfenazina, amiodarona, metoclopramida). Esto puede ocasionar un aumento de la exposición sistémica y un aumento de los efectos de estos medicamentos.

- Se debería evitar el tratamiento concomitante con simpaticomiméticos y otras sustancias vasoconstrictoras como reserpina, guanitidina, antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos, hormonas tiroideas e inhibidores de la MAO dado que pueden producir un incremento de la presión sanguínea.

- Como ocurre con otros agonistas α -adrenérgicos específicos, el efecto de midodrina es bloqueado por los agentes bloqueantes α -adrenérgicos como la prazosina y fentolamina.

- Se recomienda realizar un seguimiento al paciente si se combina el uso de la midodrina con otros medicamentos que directa o indirectamente reduzcan la frecuencia cardíaca.

- No se recomienda el uso simultáneo con preparaciones de digitálicos, dado que se potenciaría la bradicardia producida por el uso de midodrina y podría producirse bloqueo cardíaco.

- Midodrina puede incrementar los efectos hipertensivos de los preparados con corticoides que puedan tener posibles efectos en la presión sanguínea.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen estudios sobre el uso de midodrina en embarazadas. Los ensayos con animales son insuficientes respecto a la toxicidad en la reproducción (ver sección 5.3). No se recomienda el uso de Gutron durante el embarazo ni su administración a mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos.

Lactancia

Se desconoce si la midodrina se excreta en la leche materna, por lo que no se puede excluir el riesgo para el lactante. No debe tomar Gutron durante el periodo de lactancia materna.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Influencia insignificante; sin embargo se ha de tener precaución cuando se conduzcan vehículos o maquinaria de trabajo en caso de mareos o ligero aturdimiento.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes asociadas con el tratamiento son piloerección, disuria y prurito. Se han notificado durante el tratamiento reacciones adversas como la hipertensión supina, el grado de la misma depende de la dosis administrada (ver sección 4.4).

Tabla de reacciones adversas

A continuación se enumeran las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos y en las notificaciones espontáneas.

Las frecuencias se definen de acuerdo con los siguientes intervalos: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Frecuencia Sistema de Clasificación de Órganos	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($\geq 1/100, < 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1000, < 1/100$)	Raras ($\geq 1/10.000, < 1/1000$)	No conocida
Trastornos psiquiátricos			Trastornos del sueño Insomnio		Ansiedad,
Trastornos del sistema nervioso		Parestesia Parestesia del cuero cabelludo Dolor de cabeza	Intranquilidad Excitabilidad Irritabilidad		
Trastornos cardiacos			Bradicardia refleja	Taquicardia Palpitaciones	
Trastornos vasculares		Hipertensión supina (dependiendo de la dosis)			
Trastornos gastrointestinales		Naúseas Acidez Estomatitis			Dolor abdominal Vómitos Diarrea
Trastornos hepato-biliares				Función hepática alterada Incremento de las enzimas hepáticas	

Afecciones en la piel y tejido subcutáneo	Piloerección (piel de gallina) Prurito del cuero cabelludo	Prurito Escalofríos Rubor Erupción cutánea			
Trastornos renales y urinarios	Disuria	Retención urinaria	Incontinencia urinaria		

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

Síntomas

Los síntomas de la sobredosis son los considerados como efectos adversos, en concreto hipertensión, piloerección (piel de gallina) y la sensación de frío, bradicardia refleja y retención urinaria.

Tratamiento

Junto con las medidas de soporte vital básico, el tratamiento recomendado según la farmacología del fármaco incluye emesis inducida y administración de agentes alfa-simpaticolíticos (por ejemplo, nitroprusida, fentolamina, nitroglicerina). La bradicardia y las alteraciones de la conducción con bradicardia pueden contrarrestarse mediante atropina.

El producto de degradación desglímidodrina es dializable.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: estimulantes cardiacos (excluidos glucósidos cardiacos), código ATC: C01CA 17. Midodrina es un profármaco rápidamente absorbido por vía oral, del constituyente farmacológicamente activo desglímidodrina. Desglímidodrina es un agente simpaticomimético con un efecto directo y selectivo sobre los receptores α_1 -adrenérgicos. Estos efectos α_1 estimulantes inducen a la vasoconstricción del sistema venoso (reducción del pool venoso). Los efectos α -adrenérgicos de desglímidodrina son casi totalmente atribuibles al enantiómero (-) de desglímidodrina. Después de tomar midodrina (como mezcla racémica presente en los comprimidos) también se forma (+) desglímidodrina, que apenas interviene en el efecto deseado. Desglímidodrina aumenta la resistencia arterial periférica, lo que resulta en un incremento de la presión sanguínea arterial.

En lo referente a los efectos a largo plazo de la administración de midodrina, solamente existen datos limitados. La estimulación de los receptores α -adrenérgicos de la vejiga y el uréter incrementa el tono del músculo del esfínter. Desglímidodrina no tiene efectos β -adrenérgicos.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Después de la administración oral, midodrina se absorbe rápidamente. El pico de concentración plasmática se alcanza después de aproximadamente 30 minutos de la ingesta; alcanzándose el pico de concentración en plasma del metabolito activo, la desglímidodrina, transcurrida una hora, aproximadamente. El AUC y C_{max} se incrementan proporcionalmente a la dosis en un rango de 2,5 – 22,5 mg. La administración con alimentos incrementa el AUC aproximadamente un 25%, y el valor de C_{max} disminuye aproximadamente un 30%. La farmacocinética de desglímidodrina no se ve afectada.

Distribución

Midodrina y desglímidodrina se unen al menos en un 30% a las proteínas plasmáticas. Los estudios con animales muestran que la desglímidodrina se distribuye en los órganos diana. Se toman registros de la difusión a través de la barrera hemato-encefálica, la placenta y la leche humana.

Metabolismo o Biotransformación

Midodrina se hidroliza parcialmente antes de la absorción (en el intestino), y parcialmente después de la absorción (en el plasma) con separación de glicina, de esta forma se genera el metabolito activo desglímidodrina. La eliminación de la desglímidodrina viene provocada principalmente por el metabolismo oxidante, seguida de una conjugación (parcial).

Eliminación

Midodrina (8%), desglímidodrina (40%) y sus productos de degradación (55%) se excretan en la orina en forma conjugada y no conjugada a las 24 horas. La vida media de eliminación plasmática para midodrina es de aproximadamente 30 minutos, y de aproximadamente 3 horas para la desglímidodrina. La eliminación del enantiómero activo (-) de desglímidodrina es más lenta que la eliminación del enantiómero (+) inactivo.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios con animales de seguridad farmacológicos y de toxicidad, no mostraron indicios de que hubiera algún riesgo para los humanos después de las administraciones repetidas. Los estudios con animales no son apropiados como para determinar los efectos sobre el sistema reproductor.

En los ensayos de carcinogénesis en ratas se observó una incidencia de tumores mayor en las células intersticiales testiculares; la relevancia de esto en humanos es todavía poco clara.

Los resultados en los ensayos de micronúcleos en ratas también muestran que no puede ser excluida la genotoxicidad de la midodrina.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Estearato magnésico

Talco

Sílice coloidal anhidra

Celulosa microcristalina

Almidón de maíz
Amarillo anaranjado S (E110)

6.2. Incompatibilidades

No aplicable.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No almacenar a más de 25° C
Mantener en su envase original.
Conservar el envase en la caja de cartón.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Gutron 5 mg comprimidos se envasa en blister de PVC/PVDC/aluminio, o alternativamente en frascos de vidrio hidrolítico tipo III con tapón con cierre.

Tamaño de los envases: Frasco de vidrio con 100 comprimidos.
Blister con 20, 30 y 50 comprimidos.

Puede que todos los tamaños de envase no estén comercializados.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Nombre y dirección:
CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

65058

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

01/10/2005

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

02/2016