

GUTRON® MIDODRINE

Comprimidos

Industria Argentina – Venta bajo receta

FÓRMULA

Cada comprimido ranurado contiene:

GUTRON® 2,5 mg

Principio activo: Midodrine clorhidrato 2,5 mg.

Excipientes: Celulosa microcristalina 38,5 mg; Almidón de maíz 80 mg; Estearato de magnesio 2 mg; Talco 3 mg; Dióxido de silicio coloidal 4 mg.

GUTRON® 5 mg

Principio activo: Midodrine clorhidrato 5 mg.

Excipientes: Celulosa microcristalina 35,75 mg; Almidón de maíz 80 mg; Estearato de magnesio 2 mg; Talco 3 mg; Ácido silícico coloidal 4 mg; Sunset Yellow 0,25 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Vasopresor.

INDICACIONES

Hipotensión ortostática “funcional” (forma simpaticotónica), después de período prolongado, en pacientes con desregulación transitoria del sistema nervioso autónomo.

Hipotensión ortostática consecutiva a un tratamiento neuroléptico o antidepressivo.

Graves formas de hipotensión ortostática (asimpaticotónicas): hipotensión ortostática idiopática (HOY), hipotensión ortostática idiopática por enfermedad neurológica (síndrome de Shy-Drager/SSD), hipotensión ortostática secundaria (HOS, por ejemplo, en caso de neuropatía diabética).

Después de iniciado el tratamiento, debe continuarse la administración de midodrine solamente en aquellos pacientes que experimentan una mejoría sintomática significativa.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

El midodrine forma un metabolito activo, desglímidodrine, que es un agonista alfa1 que aumenta la presión sanguínea y el tono vascular, estimulando los receptores alfa adrenérgicos de la vasculatura arteriolar y venosa. No estimula los receptores beta adrenérgicos cardiacos. El desglímidodrine no tiene efectos sobre el SNC porque difunde muy poco a través de la barrera hematoencefálica. El desglímidodrine aumenta la presión sanguínea sistólica y diastólica en posición erguida, sentado y acostado, en pacientes con hipotensión ortostática de diferentes etiologías.

La presión sanguínea sistólica en posición erguida, se eleva en aproximadamente 15 a 30 mm de Hg en la hora posterior a la administración de una dosis de 10 mg de midodrine, con algo de efecto que persiste de 2 a 3 horas. El midodrine no tiene efecto clínicamente significativo sobre el pulso en posición erguida o acostado, en pacientes con insuficiencia autonómica.

El desglímidodrine puede tener un efecto bradicárdico, primariamente debido a reflejo vagal.

FARMACOCINÉTICA

El midodrine es una prodroga; el efecto terapéutico del midodrine administrado oralmente se debe a su metabolito principal desglímidodrine, formado por desglícinación del midodrine.

Absorción: el midodrine es rápidamente absorbido. La biodisponibilidad absoluta del desglímidodrine es del 93% y no es afectada por la alimentación. La cantidad de desglímidodrine formado después de la administración oral o intravenosa, es más o menos la misma.

Unión a proteínas plasmáticas: no es significativa ni para el midodrine ni para el desglímidodrine.

Metabolismo: no se han realizado estudios. Parece que la desglícinación del midodrine a desglímidodrine se produce en varios tejidos. Ambos son parcialmente metabolizados por el hígado. Ni el midodrine ni el desglímidodrine son sustrato para la monoamino oxidasa.

Concentración pico: los niveles plasmáticos de la prodroga alcanzan el pico en alrededor de 30 a 60 minutos. El metabolito alcanza la concentración sanguínea pico en alrededor de 1 a 2 horas después de la administración de una dosis de midodrine.

Tiempo para la concentración pico: 30 minutos para el midodrine y 1 a 2 horas para el desglímidodrine.

Vida media de eliminación: aproximadamente 25 minutos para el midodrine y 3 a 4 horas para el desglímidodrine.

Volumen de distribución: 40 litros.

Duración de acción: aproximadamente 2 a 3 horas, después de una dosis de 10 mg.

Eliminación: la eliminación renal del midodrine es insignificante. El desglímidodrine se elimina en aproximadamente un 80 % por vía renal mediante secreción tubular renal activa. El clearance renal del desglímidodrine es del orden de 385 mL/minuto. El desglímidodrine es dializable.

POSOLÓGIA – MODO DE ADMINISTRACIÓN

La dosis usual es de 2,5 mg 2 veces al día (la primera después de levantarse a la mañana y la segunda a última hora de la tarde).

Dosis diaria máxima: 30 mg.

Se debe ingerir en aquellas horas del día en las cuales el paciente necesita estar de pie, permitiéndole de este modo efectuar sus actividades diarias. Se recomiendan intervalos de 4 horas interdosis: al levantarse, al mediodía y a la tarde (no más de las 18 horas). De ser necesario se pueden utilizar intervalos de hasta un mínimo de 3 horas para controlar los síntomas. Se han administrado a determinados pacientes una dosis de hasta 20 mg en una sola toma, pero en estos casos el riesgo de hipertensión sistólica persistente en posición supina es mayor (45% de los casos). No se recomienda tomar midodrine después de la cena o a menos de 4 horas de acostarse, debido a que aumenta el riesgo de hipertensión supina durante el sueño nocturno. Se han utilizado dosis diarias totales mayores de 30 mg en algunos pacientes, pero la seguridad y el uso no ha sido establecido o estudiado sistemáticamente. Debido al riesgo de hipertensión supina, sólo debe continuarse la administración de midodrine en aquellos pacientes que experimenten una mejoría sintomática significativa.

Debe controlarse la presión arterial en posición supina y erguida, y en caso de incremento excesivo de la presión arterial en posición supina el midodrine debe ser suspendido. Debido a que el desglímidodrine se elimina por vía renal, la dosificación en pacientes con deterioro de la función renal debe ser manejada con precaución; aunque no ha sido estudiada sistemáticamente, se recomienda que el tratamiento en estos pacientes debe ser iniciado con una dosis de 2,5 mg/dosis. La dosis en niños no ha sido adecuadamente estudiada.

Los niveles sanguíneos de midodrine y de desglímidodrine fueron similares tanto en hombres como en mujeres, así como en menores y mayores de 65 años, sugiriendo que no es necesaria la modificación de la dosis en estos grupos.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad. El midodrine está contraindicado en pacientes con enfermedades cardíacas orgánicas severas, hipertensión arterial severa, insuficiencia renal aguda, glaucoma, retención urinaria, feocromocitoma o tirotoxicosis. No debe utilizarse en pacientes con hipertensión supina persistente y excesiva.

ADVERTENCIAS

Hipertensión supina: el efecto adverso potencialmente más serio asociado al tratamiento con midodrine es una marcada elevación de la presión sanguínea arterial supina (hipertensión supina). En alrededor del 13,4% de los pacientes que recibieron 10 mg de midodrine experimentaron una presión sistólica en decúbito de alrededor de 200 mm de Hg. Generalmente este nivel de elevaciones de la presión sistólica se observa en pacientes con presión sanguínea sistólica en decúbito pretratamiento relativamente elevada (media de 170 mm Hg). No hay experiencias en pacientes con una presión sistólica en decúbito inicial superior a 180 mm porque esos pacientes fueron excluidos de los ensayos clínicos. No se recomienda el uso de midodrine en estos pacientes. La presión sanguínea en posición sentado, también aumenta por el tratamiento con midodrine. Es esencial controlar la presión sanguínea en decúbito y en posición sentado, en pacientes mantenidos en tratamiento con midodrine. Dosis únicas mayores a 20 mg se asocian a hipertensión supina sistólica severa y persistente, en el 45% de los pacientes. Debe interrumpirse inmediatamente la administración del medicamento si la presión sanguínea en decúbito aumenta excesivamente.

No se requieren modificaciones de la dosis por la edad o el sexo de los pacientes. En el caso de pacientes con respuesta neurovegetativa exagerada, debe determinarse la dosis individual, comenzando con dosis pequeñas de midodrine.

Después de iniciado el tratamiento, debe continuarse la administración de midodrine solamente en aquellos pacientes que experimentan una mejoría sintomática significativa.

Conviene controlar la glucemia en pacientes diabéticos.

Durante el tratamiento con midodrine debe controlarse la presión sanguínea supina y sentado y deben realizarse determinaciones de función hepática y renal porque el desglímidodrine se metaboliza en el hígado y se elimina por los riñones.

Este medicamento debe ser utilizado bajo estricta vigilancia médica y no debe repetirse sin nueva receta médica.

PRECAUCIONES

Carcinogénesis

No se encontraron evidencias de carcinogenicidad en estudios a largo plazo realizados en ratas y en ratón, administrando dosis diarias de 3 a 4 veces la dosis máxima recomendada para humanos (MRHD) en base a los mg por metro cuadrado de superficie corporal (mg/m²).

Mutagenicidad

En estudios de investigación, no se hallaron evidencias de mutagenicidad.

Embarazo y reproducción

Fertilidad: en el ensayo letal dominante realizado en ratón macho, no se observaron alteraciones de la fertilidad. No se han realizado otros estudios de fertilidad.

Embrión: no se han realizado estudios adecuados y bien controlados, en humanos. Los estudios de reproducción realizados en ratas y conejos dando dosis 13 y 7 veces la dosis humana máxima recomendada, respectivamente, basándose en mg/m², mostraron una proporción aumentada de resorción del embrión y un peso corporal fetal reducido. También estaba disminuida la sobrevida fetal en conejos, con dosis equivalentes a la dosis humana máxima recomendada. No se observaron efectos teratogénicos en estudios realizados en ratas y conejos.

Categoría FDA: C.

Lactancia

No se sabe si el midodrine pasa por la leche materna. Por lo tanto, no debe ser utilizado durante la lactancia.

Pediatría

Un estudio realizado en 120 pacientes de entre 6 meses y 12 años de edad, no ha demostrado problemas pediátricos específicos que puedan limitar la utilidad del midodrine en niños.

Geriatría

Estudios realizados en pacientes de 65 años o más, no han demostrado problemas geriátricos específicos que puedan limitar la utilidad del midodrine en los ancianos. Las concentraciones séricas de midodrine y de desglímidodrine en pacientes de 65 años o más, son similares a las de los pacientes menores de 65 años.

Insuficiencia renal

Debe ser utilizado con precaución en pacientes con alteración de la función renal, con una dosis de inicio de 2,5 mg.

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios en esta población.

Interacciones medicamentosas

El uso concurrente de bloqueantes alfa adrenérgicos como el doxazosin, prazosin o terazocin, puede antagonizar los efectos antihipertensivos del midodrine. El uso concurrente de medicamentos que producen bradicardia como los agentes beta-adrenérgicos y los glicósidos digitálicos, puede tener efectos bradicárdicos aditivos; los glicósidos digitálicos pueden exacerbar o precipitar un bloqueo atrioventricular (AV) o una arritmia.

El uso concurrente de medicamentos que se eliminan por secreción tubular renal activa como la cimetidina, flecainida, metformina, procainamida, quinidina, ranitidina o triamtireno, puede interferir con el clearance renal de estos medicamentos o del desglímidodrine, por efecto competitivo para la secreción tubular renal.

El uso concurrente de corticoides que retienen sodio como la fludrocortisona, puede aumentar la retención de sodio y producir hipertensión supina; este efecto puede minimizarse disminuyendo la ingesta de sal previo a la iniciación del tratamiento con midodrine o reduciendo la dosis del corticosteroide.

El uso concurrente con medicamentos vasoconstrictores como la dihidroergotamina,

efedrina, fenilefrina, fenilpropranolamina y pseudoefedrina, puede producir un efecto aditivo sobre la presión sanguínea por lo que debe controlársela cuidadosamente.

EFFECTOS ADVERSOS

El efecto adverso potencialmente más serio asociado con el midodrine es la hipertensión supina. Otros efectos adversos posibles son bradicardia (que puede bloquearse con la administración de atropina), dolor de cabeza, vasodilatación y enrojecimiento de la cara, boca seca, nerviosismo, ansiedad y erupción cutánea. Con menos frecuencia puede producirse piloerección, parestesias, prurito, escalofríos, urgencia, mayor frecuencia o retención urinaria o, en prostáticos, dificultades en la micción, efectos gastrointestinales incluyendo flatulencia, malestar gastrointestinal, ardor, náuseas, insomnio, calambres en las piernas o debilidad.

SOBREDOSIFICACIÓN

Los síntomas de sobredosificación incluyen hipertensión, piloerección, parestesias, prurito, escalofríos, bradicardia y retención urinaria.

Tratamiento: tratamiento general basado en la farmacología de la droga que incluye emesis y tratamiento con drogas α -simpatolíticas (nitroprusida, fentolamina, nitroglicerina). La bradicardia y defectos en la conducción bradicárdicos pueden ser revertidos con atropina. El metabolito desglímidodrine es dializable.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.

- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

Conservar a temperaturas menores a 30 °C, en lugar seco.

Mantener fuera del alcance de los niños.

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 20, 30, 50, 100, 500 y 1000 comprimidos, siendo los tres últimos de uso exclusivo de hospitales.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado n.º 35.349.

Fecha de última revisión: abril 2008.

INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.C.

Pte. José Evaristo Uriburu 153

(C1027AAC), C.A.B.A., República Argentina

Tel: +54 11 4953 7215 – Fax: +54 11 4953 4946

Directora Técnica

Anabela Marisa Martínez, Farmacéutica

GUTRON® es elaborado en la República Argentina por:

INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.C.

bajo licencia de **NYCOMED AUSTRIA GmbH**, Austria.

Elaboración y fraccionamiento:

Santa Rosa 3676, Victoria, Provincia de Buenos Aires.

Distribuye y comercializa:

LABORATORIO DOMINGUEZ S.A.

Avda. La Plata 2552, (1437) Buenos Aires, Argentina