ANSM - Mis à jour le : 17/05/2021

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

GUTRON 2,5 mg, comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chlorhydrate de midodrine .... 2,5 mg

Pour un comprimé

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement de l'hypotension orthostatique sévère survenant notamment dans le cadre des maladies neurologiques dégénératives (maladie de Parkinson, maladie de Shy Drager, atrophie olivo-ponto-cérébelleuse...) avec dysautonomie avérée.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Il est essentiel d'adapter la posologie en fonction de la sensibilité des patients et du rapport bénéfice/risque.

Pour obtenir la posologie individuelle optimale, le traitement doit débuter à la posologie de 2,5 mg par prise en 2 à 3 prises par jour.

Si nécessaire, la posologie peut être ajustée chaque semaine en augmentant chaque prise de 2,5 mg jusqu'à obtention d'une réponse clinique optimale.

La majorité des patients répondent à une posologie inférieure à 30 mg/jour en 3 à 4 prises/jour.

Pour obtenir la meilleure tolérance et acceptabilité des patients, il est nécessaire d'utiliser la dose efficace la plus faible.

La posologie de 40 mg/jour ne doit pas être dépassée.

Mode d’administration

Voie orale.

La prise du médicament doit se faire de préférence avant le lever et elle est à éviter au moment du coucher : la dernière prise doit se faire au plus tard 4h avant le coucher.

Le traitement doit être associé à des moyens non médicamenteux mécaniques classiques (bas à varice, régime salé...).

4.3. Contre-indications

Le midodrine ne doit jamais être utilisé dans les situations suivantes:

- Hypertension,
- Bradycardie,
- Risque de rétention urinaire due à des troubles urétroprostatiques,
- Cardiopathie sévère,
- Glaucome à angle fermé,
- Vasculopathie oblitérante sévère,
- Vasospasme,
- Thyrotoxicose,
- Phéochromocytome,
- Insuffisance rénale sévère,
- Maladie de Raynaud,
- Antécédents de douleurs angineuses,
- Rétinopathie diabétique proliférante,
- En association avec les IMAO irréversibles (iproniazide) ou les sympathomimétiques alphadirects ou indirects (voir rubrique 4.5).
- Hypersensibilité à la substance active ou à l’un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

Le rapport bénéfice/risque n'a pas été évalué en dehors de l'indication thérapeutique c'est à dire dans les formes autres que les hypotensions orthostatiques sévères notamment dans le cadre des maladies neurologiques dégénératives.

Ce médicament est déconseillé en association avec les digitaliques, le fingolimod, les alpha-bloquants, et les alcaloïdes de l’ergot de seigle.

L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopages.

Précautions d'emploi

- Hypotension orthostatique sévère:

La surveillance de la pression artérielle en position debout et couchée permet de rechercher la posologie efficace sur l'hypotension orthostatique sans risque majeur d'hypertension en position couchée. L'horaire de prise du médicament est important (éviter toute prise le soir), la dernière prise doit se faire au plus tard 4h avant le coucher.

Il est possible de réduire le risque d'hypotension en surélevant la tête la nuit.

Le traitement par le midodrine doit être interrompu lorsqu'apparaît une hypertension en position couchée qui ne peut être réduite par un ajustement posologique.

- Fonction rénale:

Il est conseillé de surveiller la fonction rénale pendant les traitements au long cours.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Médicaments bradycardisants

De nombreux médicaments peuvent entraîner une bradycardie. C'est le cas notamment des antiarythmiques de classe Ia, des bêta-bloquants, de certains antiarythmiques de classe III, de certains antagonistes du calcium, des digitaliques, de la pilocarpine, des anticholinestérasiques etc. Par conséquent, il faut prendre en compte le risque de bradycardie excessive en cas d'association de ces substances entre elles.

Médicaments métabolisés par le cytochrome P450 2D6

La midodrine est un inhibiteur du CYP 450 2D6 et peut donc modifier le métabolisme des médicaments métabolisés par cette isoenzyme (tel que la perphérazine, l'amiodarone ou le metoclopramide).Cela peut entrainer une augmentation de l'exposition systémique à ces médicaments et donc augmenter leurs effets.

Associations contre-indiquées (voir rubrique 4.3)

+ IMAO irréversibles (Iproniazide)

Crises hypertensives (inhibition du métabolisme des amines pressives). Du fait de la durée d'action des IMAO, cette interaction est encore possible 15 jours après l'arrêt de l'IMAO.

+ Autres sympathomimetiques alphas directs administrés par voie orale et/ou nasale (méthylphénidate, synéphrine, phényléphrine, pseudoéphédrine, oxymétazoline, naphazoline, tuaminoheptane, tymazoline, tétryzoline, etiléfrine...)

Risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.

+ Sympathomimétiques indirects (bupropion, cafédrine, éphédrine, méthylphénidate, phényléphrine, pseudoéphédrine, théoadrénaline)

Risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.

Associations déconseillées (voir rubrique 4.4)

+ Digitaliques

Troubles de l'automatisme (majoration de l'effet bradycardisant de la midodrine) et troubles de la conduction auriculo-ventriculaire. Si cette association ne peut être évitée, renforcer la

surveillance clinique et l'ECG.

+ Fingolimod

Potentialisation des effets bradycardisants pouvant avoir des conséquences fatales. Les bêta-bloquants sont d'autant plus à risque qu'ils empêchent les mécanismes de compensation adrénergique.

Surveillance clinique et ECG continu pendant les 24heures suivant la première dose.

+ alpha bloquants adrénergiques (prazosine et phentolamine),

Ces médicaments peuvent avoir des effets antagonistes à la midodrine. L'utilisation concomitante de la midodrine et des alpha et beta-bloquant peut réduire le rythme cardiaque et nécessite une surveillance particulière.

+ Alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergiques (bromocriptine, cabergoline, lisuride, pergolide) et alcaloïdes de l'ergot de seigle vasoconstricteurs (dihydroergotamine, ergotamine, méthylergométrine, méthysergide)

Risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives

Associations faisant l'objet de précaution d'emploi

+ Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de donnée d'utilisation de la midodrine chez la femme enceinte. Par mesure de précaution il est préférable d'éviter l'utilisation de la midodrine chez les femmes souhaitant être enceinte.

Compte-tenu de l'activité sympathomimétique directe sur les récepteurs alpha-adrénergiques, il est déconseillé d'utiliser le midodrine pendant la grossesse (risque d'induction du travail).

En cas de grossesse survenant en cours de traitement, il est préférable d'arrêter le traitement immédiatement après la confirmation de la grossesse.

Allaitement

En l'absence de données, l'allaitement est également déconseillé.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les conducteurs de machines et de véhicules doivent être avertis du risque attaché aux effets alpha-adrénergiques pouvant, être rencontrés avec le midodrine (étourdissements, tremblements, hypertension artérielle).

4.8. Effets indésirables

- Affections cardiaques : bradycardie réflexe, angine de poitrine, cardiopathie ischémique.
- Affections du système nerveux : paresthésies, céphalées, fatigabilité, excitabilité, irritabilité.

- Affections gastro-intestinales : nausées, fréquence indéterminée : douleur abdominale, vomissement, diarrhées.

- Affections du rein et des voies urinaires : dysurie, rétention d'urines, miction impérieuse.

- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : pilo-érection, prurit, frissons, bouffées de chaleur, éruption cutanée.

- Affections vasculaires : hypertension artérielle dose-dépendante, survenant en particulier en position couchée (cf rubrique 4.4).

- Affections psychiatriques : insomnie, fréquence indéterminée : anxiété, état confusionnel.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: www.ansm.sante.fr.

4.9. Surdosage

En cas de posologie excessive, l'hypertension et les symptômes associés disparaissent généralement en diminuant la posologie.

En cas de surdosage intentionnel ou accidentel, tous les effets indésirables précédemment décrits peuvent être accentués, en particulier : hypertension, bradycardie réflexe et risque de rétention urinaire. Il est conseillé de réaliser une surveillance clinique et une prise en charge symptomatique.

En complément de mesures de réanimations immédiates, il est recommandé d'instaurer un traitement pharmacologique par l'administration d'agents émétisants et alpha sympatholytiques (tels que le nitroprussiate, la phentolamine ou la trinitrine). De l'atropine peut être utilisé pour traiter la bradycardie et les troubles de la conduction.

Le métabolite Desglymidodrine est dialysable.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : alpha-adrénergique périphérique/sympathomimétique, code ATC : C01CA (C: système cardiovasculaire).

Effet sympathomimétique direct portant sélectivement sur les récepteurs alpha-adrénergiques périphériques. Cet effet alpha stimulant entraîne une vasoconstriction au niveau veineux (diminution du pool veineux) puis artériel, ce qui prévient les troubles orthostatiques, augmente les résistances périphériques et provoque une élévation de la pression artérielle.

Le midodrine exerce un effet additif avec les agents tels que la fludrocortisone qui augmente le volume intravasculaire.

La stimulation des récepteurs ? adrénergiques de la vessie et de l'urètre augmente le tonus sphinctérien.

Le midodrine est dépourvu d'effets ? adrénergiques.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

L'absorption du midodrine est rapide et pratiquement complète (biodisponibilité 100 %).

Le midodrine est rapidement hydrolysé dans le plasma (par clivage de la glycine) en un métabolite actif, le desglymidodrine (ST 1059 ou ? 2,5 diméthoxyphényl ? aminoéthanol), responsable de l'activité ? adrénergique du midodrine.

Ce métabolite actif est distribué dans les organes cibles (étude chez l'animal).

Le pic plasmatique du midodrine est atteint en 30 minutes environ, celui du métabolite actif (desglymidodrine) en 1 h environ.

La ½ vie d'élimination plasmatique du midodrine est de 30 minutes environ, celle du desglymidodrine est de 3 heures environ.

Le midodrine (5 %), son métabolite actif (40 %) et leurs produits de dégradations (55 %) sont éliminés dans l'urine en 24 heures (? 90 % de la dose administrée).

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité et de toxicité en administration répétée n’ont pas révélé de risque particulier pour l’homme.

Les tests réalisés n’ont pas mis en évidence d’effet tératogène ou mutagène de la midodrine.Dans les essais de carcinogénicité réalisés chez le rat, il a été observé une augmentation de l’incidence de tumeurs des cellules interstitielles des testicules. Toutefois, la pertinence de ces résultats chez l’homme n’est pas clairement démontrée.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Stéarate de magnésium, talc, silice colloïdale anhydre, cellulose microcristalline, amidon de maïs.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas +25°C.

Conserver les plaquettes dans l'emballage d’origine, à l'abri de la lumière.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

10, 20, 30 et 90 comprimés sous plaquette (PVC/Aluminium).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

CHEPLAPHARM ARZNEIMITTEL GMBH
ZIEGELHOF 24
17489 GREIFSWALD
ALLEMAGNE

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 348 252 5 5 :10 comprimés sous plaquette (PVC/Aluminium).
- 34009 348 253 1 6 : 20 comprimés sous plaquette (PVC/Aluminium).
- 34009 348 254 8 4 : 30 comprimés sous plaquette (PVC/Aluminium).
- 34009 348 255 4 5 : 90 comprimés sous plaquette (PVC/Aluminium).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[A compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[A compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.