

17. november 2022

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Augermid, tabletter**

**0. D.SP.NR.**

32527

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Augermid

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

2,5 mg

Hver tablet indeholder 2,5 mg midodrinhydrochlorid.

5 mg

Hver tablet indeholder 5 mg midodrinhydrochlorid.

5 mg

*Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:*

Hver tablet indeholder 0,8 mg Sunset Yellow FCF (E110).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Tabletter

2,5 mg

Hvid, rund tablet med en diameter på cirka 7 mm, der er præget med M2 på den ene side og har delekærv på den anden side.

5 mg

Orange, rund tablet med en diameter på cirka 7 mm, der er præget med M5 på den ene side og har delekærv på den anden side.

Tabletten har kun delekærv for at muliggøre deling af tabletten, så den er nemmere at sluge. Tabletten kan ikke deles i to lige store doser.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Indiceret hos voksne til behandling af svær ortostatisk hypotension som følge af dysfunktion i det autonome nervesystem, når korrigerende faktorer er blevet udelukket.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Dosering

Voksne:

Den sædvanlige startdosis er 2,5 mg 3 gange dagligt. Der foreslås en doseringsplan med intervaller på 3-4 timer. Den sidste dosis bør tages mindst fire timer inden sengetid for at reducere risikoen for hypertension i liggende stilling. Dosis bør øges i små trin med intervaller på en uge, indtil der opnås optimalt respons. De fleste patienter kan kontrolleres med højst 30 mg dagligt, fordelt på 3 doser. Den maksimale daglige dosis er 30 mg, fordelt på 3 doser. Doser over 30 mg dagligt frarådes. Blodtrykket i liggende og stående stilling bør kontrolleres regelmæssigt i starten af behandlingen (mindst to gange om ugen), og brugen af midodrin bør stoppes, hvis hypertension i liggende stilling øges markant. Midodrin bør indtages i dagtimerne, når patienten er oppe.

Ældre:

Selvom der ikke er nogen evidens, der tyder på, at dosisbehovet er anderledes hos ældre, anbefales det, at der anvendes en lav startdosis, og at dosisøgninger titreres forsigtigt ud fra patientens kliniske tilstand.

Hvis blodtrykket i en hvilken som helst stilling stiger til mere end 180/100 mmHg eller vurderes at være klinisk signifikant, bør administration af midodrin ophøre, og lægen bør kontaktes med det samme.

Pædiatrisk population:

Bør ikke anvendes til børn.

Patienter med nedsat nyrefunktion:

Der er ikke gennemført specifikke studier vedrørende eventuel dosisreduktion hos patienter med nedsat nyrefunktion. Midodrin er kontraindiceret hos patienter med akut nyresygdom og svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.3).

Patienter med nedsat leverfunktion:

Der er ikke gennemført specifikke studier i denne patientpopulation.

Administration

Oral anvendelse.

**4.3 Kontraindikationer**

Augermid er kontraindiceret hos patienter med:

* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Hypertension
* Svær organisk hjertesygdom eller kongestivt hjertesvigt
* Thyreotoksikose
* Fæokromocytom
* Akut nefritis
* Akut nyresygdom
* Svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min)
* Prostatahypertrofi med øget residualurinvolumen
* Proliferativ diabetisk retinopati
* Urinretention
* Hyperthyreoidisme
* Snævervinklet glaukom
* Obliterende eller spastisk karsygdom (f.eks. cerebrovaskulære okklusioner og spasmer)
* Vasovagal hypotension.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Det er meget vigtigt at overvåge blodtrykket i liggende og siddende stilling under behandlingen. Risikoen for hypertension i liggende og siddende stilling bør evalueres ved begyndelsen af midodrinbehandlingen. Patienterne skal informeres om, at de straks skal rapportere om symptomer på hypertension i liggende stilling, såsom opmærksomhed på hjertet (palpitationer, brystsmerter og stakåndethed), hovedpine, sløret syn etc., og patienten bør rådes til straks at seponere lægemidlet.

Patienter med apopleksi i anamnesen eller med kendte risikofaktorer for apopleksi bør monitoreres nøje. Hypertension i liggende stilling kan ofte kontrolleres ved at justere doseringen af midodrin. Hypertension i liggende stilling kan også kontrolleres ved elevation af hovedet.

Patienter, der tager midodrin, bør undgå samtidig brug af andre adreno-sympatomimetika, herunder håndkøbsmidler (se pkt. 4.5).

Der bør udvises stor forsigtighed hos patienter med mildt til moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance > 30 ml/min og < 90 ml/min).

Hos patienter med persisterende labilt blodtryk efter stabilisering med midodrin bør behandlingen seponeres.

Hjertefrekvensen kan blive langsommere efter administration af midodrin, primært som følge af vagal refleks. Derfor bør der udvises stor forsigtighed ved samtidig brug af andre midler, som direkte eller indirekte sænker hjertefrekvensen (se også pkt. 4.5), f.eks. digitalis, betablokkere, psykofarmaka (specifikt tricykliske antidepressiva, phenothiaziner og atypiske antipsykotika). Patienter, der oplever tegn eller symptomer, der tyder på bradykardi (langsommere puls, øget svimmelhed, synkope, opmærksomhed på hjertet), bør rådes til at seponere midodrin.

Brug af midodrin hos patienter, der har glaukom/øget intraokulært tryk eller øget risiko herfor, eller som er i behandling med mineralokortikoider/fludrocortisonacetat (som kan øge det intraokulære tryk), bør undgås eller monitoreres meget tæt.

Blodtrykket og nyrefunktionen hos patienter i langvarig behandling med midodrin bør altid monitoreres.

Der er ikke gennemført studier med midodrinbehandling hos patienter med nedsat leverfunktion. Derfor bør hepatiske parametre evalueres før opstart af behandling med midodrin og på løbende basis.

5 mg

Augermid indeholder Sunset Yellow FCF (E110), som kan medføre allergiske reaktioner, herunder astma. Denne form for allergi er hyppigere hos personer, der er allergiske over for acetylsalicylsyre.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Midodrin hæmmer cytokrom P450 CYP2D6 og kan derfor påvirke metabolismen af andre lægemidler, der metaboliseres af dette isoenzym (f.eks. perphenazin, amiodaron, metoclopramid). Dette kan medføre øget systemisk eksponering og øget virkning af disse lægemidler.

Sympatomimetika og andre vasopressorer

Samtidig brug af midodrin og vasokonstriktorer, sympatomimetiske pressormidler, f.eks. dekongestanter, visse appetithæmmende midler og andre lægemidler, der forårsager hypertension, såsom methyldopa, tricykliske antidepressiva, antihistaminer, thyreoideahormoner, MAO-hæmmere, herunder håndkøbsmidler, bør undgås, da det kan medføre markant hypertension.

Alfablokkere, såsom prazosin og phentolamin, kan antagonisere midodrins virkning. Samtidig brug af alfa- og betablokkere (som reducerer hjertefrekvensen) og midodrin kræver nøje monitorering.

Glykosider

Der bør udvises stor forsigtighed ved administration af Augermid hos patienter, der oplever bradykardi forårsaget af digitalis (eller andre glykosider) eller psykofarmaka, eftersom midodrin kan forstærke refleksbradykardi og andre former for ledningsforstyrrelser eller arytmier.

Kortikosteroider

Patienter, der får behandling med midodrin i kombination med mineralokortikoider eller glukokortikoider (f.eks. fludrocortison), kan have øget risiko for glaukom/øget intraokulært tryk og bør monitoreres nøje. Midodrin kan øge eller forstærke den potentielle hypertensive virkning af kortikosteroider.

**4.6 Graviditet og amning**

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af midodrin til gravide kvinder. Data fra dyreforsøg er utilstrækkelige, hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Augermid bør ikke anvendes under graviditeten og til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender kontraception. Hvis en kvinde bliver gravid under behandlingen, bør behandlingen straks seponeres.

Amning

Det er ukendt, om lægemidlet udskilles i modermælk. Dette lægemiddel bør ikke gives til kvinder, der ammer.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Patienter, der oplever svimmelhed eller omtumlethed under behandlingen med Augermid, bør dog undlade at betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100), sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000), meget sjælden (<1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

*Psykiske forstyrrelser*

Ikke almindelig: Søvnforstyrrelser, insomni.

Ikke kendt: Angst, forvirring.

*Nervesystemet*

Almindelig: Paræstesi.

Ikke almindelig: Hovedpine, rastløshed, excitabilitet, irritabilitet.

Sjælden: Svimmelhed eller omtumlethed.

*Øjne*

Sjælden: Synsforstyrrelser.

Ikke kendt: Øget tåredannelse.

*Hjerte*

Ikke almindelig: Refleksbradykardi.

Sjælden: Takykardi, palpitationer, arytmi, brystsmerter.

*Vaskulære sygdomme*

Almindelig: Hypertension i liggende stilling (blodtryk på 180/110 mmHg eller derover) ved daglige doser over 30 mg.

Ikke almindelig: Hypertension i liggende stilling (blodtryk på 180/110 mmHg eller derover) ved daglige doser op til 7,5 mg.

Sjælden: Apopleksi.

*Mave-tarm-kanalen*

Almindelig: Kvalme, dyspepsi, opkastning, stomatitis.

Ikke almindelig: Mavesmerter.

Ikke kendt: Diarré.

*Lever og galdeveje*

Sjælden: Abnorm leverfunktion, øgede leverenzymer.

*Hud og subkutane væv*

Meget almindelig: Piloarrektion.

Almindelig: Kuldegysninger, hududslæt, pruritus (primært i hovedbunden), blussen.

*Nyrer og urinveje*

Meget almindelig: Dysuri.

Almindelig: Urinretention.

Ikke almindelig: Øget vandladningstrang.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Overdosering af midodrin forårsager piloarrektion, kuldefornemmelse, akut vandladningstrang, hypertension og bradykardi.

Disse virkninger kan modvirkes ved induktion af emesis og administration af alfa-sympatolytika. I tilfælde af markant bradykardi kan der gives atropin i sædvanlig dosis. I tilfælde af eksantem bør der administreres H1-antihistaminer.

Den aktive metabolit, desglymidodrin, er dialyserbar.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: C01CA17. Adrenerge og dopaminerge midler.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Et direkte virkende alfa-sympatomimetikum, der øger den vaskulære glatmuskeltonus, hvilket medfører et pressorrespons efter oral administration. Størstedelen af den biologiske aktivitet kan tilskrives hovedmetabolitten desglymidodrin.

Et 6-ugers studie med en 3-ugers dobbeltblindet periode med midodrin 10 mg t.i.d. (tre gange dagligt) versus placebo hos patienter med ortostatisk hypotension som følge af autonom dysfunktion viste, at midodrin i signifikant grad øgede det systoliske blodtryk i stående stilling og forbedrede svimmelhed/balanceproblemer i forhold til placebo.

Der er udført to ublindede, langvarige studier med midodrin. 693 forsøgsdeltagere med ortostatisk hypotension som følge af Bradbury-Egglestons syndrom (28%), som følge af nyresvigt, synkope, autonom neuropati og AIDS (33 %) og af andre årsager (39 %) fik en gennemsnitlig total daglig dosis midodrin på 17-24 mg over en periode på op til ét år. 52 % fuldførte et år i studiet.

De primære effektmål bestod af et spørgeskema om livskvalitet med evaluering af symptomer i henhold til en medfølgende tabel, forbedringen i blodtrykket i stående stilling samt investigators globale indtryk. På livskvalitetsindekset (QOLI) blev alle spørgsmål besvaret ved hjælp af en skala fra 1 til 3, hvor 1 = symptomet forekom ofte, 2 = symptomet forekom sommetider, 3 = symptomet forekom aldrig. Ved hvert besøg blev forsøgsdeltagernes blodtryk målt før indtagelse af en dosis midodrin og en time derefter. Investigators globale indtryk blev registreret ved studiets slutning. Investigatoren vurderede forsøgsdeltagerens evne til at udføre dagligdagsaktiviteter. Der blev kun fremlagt opsummerende statistik.

Den procentvise ændring i QOLI er vist i tabellen. Der blev set forbedring af blodtrykket i stående stilling. Det systoliske blodtryk steg med 12 mm kviksølv, mens det diastoliske blodtryk blev forbedret med 6-7 mm kviksølv. Investigatoren angav ved studiets afslutning, at 52 % af forsøgsdeltagerne havde god til fremragende evne til at udføre dagligdagsaktiviteter.

Det er vigtigt at bemærke, at forsøgsdeltagerne fortsatte med at tage tidligere lægemidler, herunder steroider.

102 forsøgsdeltagere døde i løbet af dette langvarige, ublindede studie, men ingen af dødsfaldene blev rapporteret som værende lægemiddelrelaterede. Det er vigtigt at bemærke, at de fleste af disse patienter havde betydeligt nedsat hjertefunktion. Udover dødsfald var de mest almindelige bivirkninger hovedpine hos 5 %, hypertension i liggende stilling hos 6 %, piloarrektion hos 5 % og pruritus i hovedbunden hos 10 %.

Midodrin havde ingen klinisk signifikant indvirkning på laboratorieprøveresultater eller på elektrokardiogrammer.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Tabel 1 | | | | | |
| Symptom | N | Gennemsnit ved baseline  (SEM) | Gennemsnit ved studiets afslutning  (SEM) | Ændring i gennemsnit (SEM) | Ændring i % |
| Svimmelhed eller omtumlethed. | 524 | 1,4 (0,02) | 1,9 (0,03) | 0,42 (0,034) | 30 % |
| Svaghed eller træthed | 524 | 1,3 (0,02) | 1,6 (0,03) | 0,30 (0,030) | 23 % |
| Sløret syn | 520 | 1,9 (0,03) | 2,3 (0,03) | 0,32 (0,035) | 17 % |
| Besvimelse | 521 | 2,1 (0,03) | 2,5 (0,03) | 0,36 (0,034) | 17 % |
| Energiniveau | 519 | 1,3 (0,03) | 2,2 (0,03) | 0,86 (0,043) | 66 % |
| Evne til at stå i mere end 15 min. | 520 | 1,6 (0,03) | 1,9 (0,03) | 0,24 (0,033) | 15 % |
| Evne til at gå uden hjælp | 518 | 1,9 (0,04) | 2,0 (0,04) | 0,11 (0,033) | 6 % |
| Depression | 519 | 2,1 (0,03) | 2,2 (0,03) | 0,08 (0,031) | 4 % |
| QOLI | 524 | 1,7 (0,02) | 2,1 (0,02) | 0,33 (0,021) | 19 % |

I et andet langvarigt studie fik 723 patienter med neurogen ortostatisk hypotension en gennemsnitlig total daglig dosis på 18 mg midodrin over en periode på ét år. Op til 196 patienter tog lægemidlet i ét år eller mere. Det primære effektmål var ændringen i blodtrykket i stående stilling. Baselinemålingerne af systolisk og diastolisk blodtryk bestod af de sidste målinger, der blev taget inden den første dosis midodrin. Endepunkts­målingerne af systolisk og diastolisk blodtryk bestod af de sidste målinger, der blev taget under behandlingen med midodrin. Der blev fremlagt opsummerende statistik.

Ved endepunktsmålingen var det gennemsnitlige systoliske blodtryk i stående stilling steget med 8 mm kviksølv i forhold til basline, og der var en stigning i det diastoliske blodtryk på næsten 5 mm kviksølv.

Det er vigtigt at bemærke, at forsøgsdeltagerne fortsatte med at tage tidligere lægemidler, herunder steroider.

Dødsraten var på 6 %. I alle tilfældene blev en sammenhæng med midodrin vurderet at være ikke-eksisterende eller usandsynlig. Udover dødsfald var de hyppigst rapporterede bivirkninger i dette studie synkope og pruritus i hovedbunden.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Udskillelse sker primært via nyrerne i form at metabolitter. Plasmahalveringstiden er 1 time for moderstoffet og 3,5 time for hovedmetabolitten.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Der er ingen relevante oplysninger.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Cellulose, mikrokrystallinsk (E460)

Majsstivelse (E1404)

Magnesiumstearat (E470b)

Silica, kolloid vandfri (E551)

Sunset Yellow FCF (E110) – kun i 5 mg tabletterne

Talcum (E553b)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

2,5 mg: 2 år

5 mg: 3 år

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Blisterpakninger af klar PVC-PVDC-aluminiumsfolie med 7, 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 100, 112 eller 120 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Morningside Healthcare (Malta) Ltd.

93, Mill Street

Qormi QRM 3102

Malta

**Repræsentant**

2care4 Generics ApS

Stenhuggervej 12-14

6710 Esbjerg V

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

2,5 mg: 66196

5 mg: 66197

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

17. november 2022

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-