

 19. november 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

 **for**

**Bendroza, filmovertrukne tabletter 1,25 mg+573 mg**

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

 28987

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Bendroza

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

 Bendroflumethiazid 1,25 mg og kaliumchlorid 573 mg.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

 Hver filmovertrukket tablet indeholder 2,5 mg saccharose.

 Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

 Filmovertrukne tabletter

Hvid til råhvid, oval filmovertrukket tablet (cirka 18,4 mm x 9,0 mm).

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

 Behandling af ødemer, arteriel hypertension, diabetes insipidues.

 Forebyggelse af recidiverende calciumholdige nyresten.

**4.2 Dosering og administration**

 Dosering

 Arteriel hypertension

 Voksne: 1,25-2,5 mg bendroflumethiazid (1-2 tabletter) 1-2 gange daglig.

 Alle øvrige indikationer

 Voksne: 2,5-5 mg bendroflumethiazid (2-4 tabletter) 1-2 gange daglig.

 **Administration**

 Tabletterne skal synkes hele under eller efter et måltid med mindst et stort glas vand eller anden væske.

 *Pædiatrisk population*:

 Sikkerhed og virkning af Bendroza hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

*Ældre*

Ingen reduktion af dosis.

Se pkt. 4.4 angående særlige forholdsregler ved andre sygdomme eller tilstedeværende risikofaktorer.

 Nedsat nyrefunktion

 Afhængig af graden af nyrefunktionsnedsættelse må dosis justeres under observation af effekt og bivirkninger. Bør ikke anvendes ved kreatininclearance mindre end 30 ml/min.

 Nedsat leverfunktion

 Afhængig af graden af leverfunktionsnedsættelse må dosis justeres under observation af effekt og bivirkninger.

**4.3 Kontraindikationer**

* Addisons sygdom.
* Svært nedsat nyrefunktion eller anuri.
* Svært nedsat leverfunktion.
* Arthritis urica.
* Alvorlig dehydrering og alvorlige elektrolytforstyrrelser, herunder hyponatriæmi, hypercalcæmi, hyperkloræmi, hyperkaliæmi eller andre tilstande som kan føre til hyperkaliæmi.
* Ulcerationer i eller obstruktion af mavetarmkanalen.
* Overfølsomhed over for de aktive stoffer, andre thiazider og antidiabetika af sulfonyl-urinstofgruppen samt andre tæt beslægtede sulfonamider eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

 Thiaziddiuretika bør anvendes med forsigtighed hos patienter med let eller moderat nedsat nyre- eller leverfunktion og hos patienter med potentiel obstruktion af urinvejene.

 Dosering hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion, se pkt. 4.2.

Ved langtidsbehandling bør elektrolytstatus, specielt serum kalium og –natrium, kontrolleres jævnligt og man bør være opmærksom på væske- og elektrolytbalancen særligt ved ældre patienter. Hvis påkrævet bør kaliumholdig kost eller ekstra kaliumtilskud overvejes.

Ældre patienter kan være særligt modtagelige for hyponatriæmi under behandling med bendroflumethiazid. Der bør udføres regelmæssige og kontinuerlige blodtest samt overvågning i denne patientgruppe. Risikoen for hyponatriæmi bør også overvejes hos patienter, der samtidig behandles med andre lægemidler forbundet med reducerede natriumniveauer, se pkt. 4.5.

Thiazider kan nedsætte calciumudskillelsen i urinen og kan forårsage sporadisk og let forøget calcium i serum. Udtalt hypercalcæmi kan være tegn på skjult hyperparatyroidisme. Behandling med thiazider skal seponeres, før test af paratyroideafunktion udføres.

 Thiazider kan inducere hyperglykæmi og glucosuri hos diabetikere og patienter med nedsat glucosetolerance. Det kan her være nødvendigt at justere den antidiabetiske behandling, se pkt. 4.5.

Thiaziddiuretika bør anvendes med forsigtighed hos hypotensive patienter.

Thiazider kan medføre hyperurikæmi og inducere eller forværre anfald af arthritis urica.

 Thiazider kan forværre eller aktivere systemisk lupus erythematosus.

Bendroflumethiazid bør ikke anvendes i kombination med lithium, se pkt. 4.5. Samtidig behandling kræver tæt monitorering af serum lithium niveauet. Lavere dosis af lithium kan være nødvendig.

Kaliumchlorid bør administreres med stor forsigtighed til patienter med hjertesygdomme eller tilstande, der kan føre til hyperkaliæmi, som f.eks. nyre- eller binyrebarkinsufficiens, akut dehydrering eller omfattende vævsbeskadigelse, som optræder ved svære forbrændinger. Serum kaliumniveauet bør monitoreres i patienter med nedsat hjerte- eller nyrefunktion.

 Kaliumchlorid kan medføre ulcerationer i mavetarmkanalen, især i tyndtarmen. Kaliumchlorid bør administreres med forsigtighed til patienter, hvor passagen gennem mave-tarmkanalen er forsinket. Behandlingen skal seponeres, hvis der optræder kraftig kvalme, opkastning eller mavesmerter.

Choroidal effusion, akut myopi og sekundært snævervinklet glaukom:

Sulfonamid eller sulfonamid-afledte lægemidler kan forårsage en idiosynkratisk reaktion, der medfører choroidal effusion med synsfeltsdefekt, forbigående myopi og akut snævervinklet glaukom. Symptomer inkluderer akut synsnedsættelse eller øjensmerter og opstår typisk inden for timer til uger efter behandlingsstart. Ubehandlet akut snævervinklet glaukom kan føre til permanent synstab.

Primær behandling er seponering af lægemidlet så hurtigt som muligt. Det kan være nødvendigt at overveje øjeblikkelig medicinsk eller kirurgisk behandling, hvis det intraokulære tryk ikke kommer under kontrol. Risikofaktorer for at udvikle akut snævervinklet glaukom kan inkludere sulfonamid- eller penicillinallergi i anamnesen.

Bendroza indeholder saccharose og bør ikke anvendes til patienter med hereditær fructoseintolerans, glucose/galactosemalabsorption og sucrase-isomaltasemangel.

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

Lithium

Bendroflumethiazid hæmmer eliminationen af lithium, hvilket resulterer i høje serumniveauer af lithium og risiko for lithium toksicitet (svaghed, tremor, udtalt tørst og konfusion) (se pkt. 4.4). Samtidig behandling kræver tæt monitorering af lithium-niveauet i serum. Lavere dosis af lithium kan være nødvendig.

NSAID

Non-steroide anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID) antagoniserer den diuretiske effekt af bendroflumethiazid ved at nedsætte den renale prostaglandin produktion. Effekten af samtidig behandling bør monitoreres (fx blodtryk, tegn på nyresvigt) og bendroflumethiazid dosis justeres om nødvendigt. Diuretika kan øge nefrotoksiciteten af NSAID.

 Probenecid hæmmer den renale tubulære sekretion af bendroflumethiazid, hvilket kan have en moderat indflydelse på diuresen.

Antiarytmika

Samtidig brug af bendroflumethiazid og klasse Ic og III antiarytmiske lægemidler kan resultere i en øget risiko for elektrolytforstyrrelser og efterfølgende kardiotoksicitet (QT-forlængelse, torsades de pointes, hjertestop). Patienters elektrolytniveauer og symptomer på arytmier bør monitoreres.

Digitalisglycosider

Den hypokaliæmiske effekt af bendroflumethiazid kan øge Na+-K+-ATPase hæmningen forårsaget af digitalisglycosider. Samtidig behandling kan resultere i digoxintoksicitet (kvalme, opkastning, arytmi). Patienter bør monitoreres for tegn på kaliummangel. Kaliumtilskud og lavere dosis af digitalis glycosider bør overvejes.

Ikke-depolariserende neuromuskulære blokkere

Den hypokaliæmiske effekt af bendroflumethiazid kan øge den neuromuskulært blokkerende aktivitet af ikke-depolariserende muskelafslappende midler.

Beta-2 adrenerg agonister

Den kaliumsænkende effekt af bendroflumethiazid kan øges af beta-2-adrenerg agonister.

Antihypertensive midler og lægemidler, som fremkalder postural hypotension

Bendroflumethiazid forøger effekten af antihypertensiva samt lægemidler der inducerer postural hypotension f.eks. tricykliske antidepressiva.

Lægemidler der øger kaliumniveauer

Kaliumchloridindholdet øger risikoen for hyperkaliæmi ved samtidig behandling med kalium-besparende diuretika, ACE-hæmmere eller angiotensin II-receptorantagonister.

Antidiabetika

Bendroflumethiazid kan reducere effekten af antidiabetisk behandling og hindre reguleringen af diabetes ved at øge blodsukkerniveauet, se pkt. 4.4. Denne effekt synes at være dosisafhængig.

Lægemidler der sænker natriumniveauet

Samtidig administration af lægemidler der sænker niveauet af natrium i blodet kan øge risikoen for hyponatriæmi.

Calciumsalte og lægemidler som giver forhøjet calcium

 Bendroflumethiazid kan forårsage retention af calcium ved at reducere udskillelsen af calcium i urinen. Samtidig indtagelse af calcium, eller indgift af andre lægemidler som forøger plasma calcium niveauet kan medføre hypercalcæmi.

 Fotosensibiliserende lægemidler

Bendroflumethiazid administreret sammen med andre lægemidler, som kan medføre fotosensibilitet, kan forstærke sådanne reaktioner.

Galdesyrebindende resiner

Kolestyramin og lignende lægemidler reducerer absorptionen af bendroflumethiazid.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Fertilitet

Der er ingen klinisk information tilgængelig vedrørende effekten af bendroflumethiazid på fertilitet.

Dyreforsøg er utilstrækkelige med hensyn til effekten på graviditet.

Graviditet

 Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af bendroflumethiazid med kaliumchlorid til gravide kvinder. Data fra dyreforsøg er utilstrækkelige hvad angår virkningerne på svangerskab (se pkt. 5.3).

Thiazider krydser placenta, og baseret på humane data medfører thiazider neonatal gulsot, trombocytopeni og elektrolytforstyrrelser hos det nyfødte barn efter thiazidbehandling af moderen. Reduktion i moderens blodvolumen kan også påvirke perfusionen af placenta negativt.

Bendroflumethiazid med kaliumchlorid bør ikke anvendes under graviditeten, medmindre kvindens kliniske tilstand kræver behandling med Bendroflumethiazid med kaliumchlorid.

Amning

 Bendroflumethiazid udskilles i modermælk og bør ikke anvendes i ammeperioden.

Mælk/plasma- koncentrationsratio er < 0,5. Mælkemængden nedsættes.

 Antikonception

 Graviditet bør undgås under behandling med bendroflumethiazid med kaliumchlorid.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Bendroza påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad direkte evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Dog skal patienten informeres om, at der kan forekomme svimmelhed under behandlingen og tage de nødvendige forholdsregler under kørsel og ved betjening af maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Beregningen af hyppigheden af bivirkninger er baseret på en samlet analyse af data fra kliniske studier og spontane rapporter.

 På baggrund af en samlet analyse af data fra kliniske studier med mere end 250 patienter forventes 12 % af patienter, som har indtaget bendroflumethiazid, at opleve bivirkninger.

De mest almindelige bivirkninger er svimmelhed(inkl. ortostatisk hypotention og vertigo) samt hovedpine. Hver af disse bivirkninger opleves af ca. 5% af de behandlede patienter. Træthed opleves af ca. 4% af de behandlede patienter. Hypokaliæmi og elektrolytforstyrrelser kan forekomme især ved langtidsbehandling.

 Nyresvigt er rapporteret i post-marketing sikkerhedsovervågning.

Bivirkninger er listet efter MedDRA-systemorganklasse (SOC), og de enkelte bivirkninger er listet startende med den hyppigst rapporterede først. Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet i rækkefølge efter faldende grad af alvorlighed.

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)

|  |
| --- |
| **Det endokrine system** |
| Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100) | Hyperparathyreoidisme |
| **Metabolisme og ernæring** |
| Almindelig (≥1/100 til <1/10) | HypokaliæmiHyperurikæmi og arthritis urica  |
| Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100) | Diabetes mellitusForstyrrelser i syre-base balancenDehydreringHypokloræmiHyponatriæmi HypocalcæmiHypomagnesæmiØget vægt |
| Ikke kendt | Hypercalcæmi |
| **Nervesystemet** |
| Almindelig (≥1/100 til <1/10) | Svimmelhed (incl. ortostatisk hypotension og vertigo)HovedpineTræthed |
| Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100) | SynkopeAtaksiParæstesiDysgeusi |
| **Psykiske forstyrrelser** |
| Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100) | DepressionKonfusionSøvnforstyrrelser |
| **Øjne** |
| Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100) | Øjensygdom og sløret syn |
| **Hjerte** |
| Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100) | Hjertebanken og kardiovaskulære forstyrrelser |
| **Vaskulære sygdomme** |
| Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100) | HypotensionRødmePerifer kuldefølelse |
| **Luftveje, thorax og mediastinum**  |
| Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100) | RespirationsforstyrrelserDyspnø og hvæsende vejrtrækning |
| **Mave-tarm-kanalen** |
| Almindelig (≥1/100 til <1/10)  | Gastrointestinale generKvalmeMundtørhed og tørst. |
| Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100) | DiarréOpkastningObstipationAbdominalsmerter og ubehag |
| **Hud og subkutane væv** |
| Almindelig (≥1/100 til <1/10) | Hudsygdom (inklusive udslæt, urticaria og eksem) |
| Ikke almindelig (≥1/1.000til <1/100) | Fotosensibilisering Pruritus.Hyperhidrose |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** |
| Almindelig (≥1/100 til <1/10) | Smerte (inklusiv arthralgi og myalgi) |
| Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100) | Muskelkramper og trækninger |
| **Nyrer og urinveje** |
| Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100) | Nedsat nyrefunktion (inklusive nyresvigt)Øgning af kreatinin i urinPolyuri og nokturi |
| **Det reproduktive system og mammae** |
| Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100) | Erektil dysfunktion |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** |
| Almindelig ((≥1/100 til <1/10)  | Influenzalignende symptomer (inklusive hoste og snue) |
| Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100) | Ødem (inklusivt perifert ødem og ansigtsødem) |

Bloddyskrasi inklusiv trombocytopeni, leukopeni og granulocytopeni er observeret som klasse effekter for thiazider.

Der er indberettet tilfælde af choroidal effusion med synsfeltsdefekt efter brug af thiazid og thiazid-lignende diuretika.

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**

 Thiaziddiuretika kan i høje doser medføre elektrolytforstyrrelser, dehydrering og polyuri.

 Symptomer på elektrolytforstyrrelser inkluderer mundtørhed, tørst, kraftløshed, letargi, sløvhed, gastrointestinale gener, rastløshed, muskelsmerter og krampeanfald. Se også bivirkninger pkt. 4.8.

Høje doser af kalium kan føre til udvikling af symptomer på hyperkaliæmi samt have effekt på hjertet. Symptomerne er hypotension, bradycardi, hjerteblok og hjertearytmier. Respiratorisk depression og gastriske symptomer forårsaget af korrosion og acidose kan udvikle sig.

 Behandling: Korrektion af væske- og elektrolytbalance.

**4.10 Udlevering**

 B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Diuretika, thiazider og kalium i kombination. ATC-kode: C 03 AB 01.

 Bendrozas diuretiske effekt fremkommer ved hæmning af natriumreabsorp­tionen i de distale tubuli. For at kompensere for kaliumtab under diuresen indgår kaliumchlorid i præparatet.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

 Bendroflumethiazid absorberes næsten fuldstændigt fra mave-/tarmkanalen. Virkningen indtræder efter 1-2 timer og er maksimal efter ca. 4 timer. Virknings­varighed 12-18 timer. Tabletter (monodepot) er fremstillet således, at kaliumchlorid frigøres langsomt.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

 Bendroza er i terapeutiske doser meget lidt toksisk. Akutte og kroniske toksikologiske dyrestudier har ikke vist nogle klinisk signifikante hæmotologiske eller patologiske forandringer.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

 Tabletkerne

 Talcum

 Eudragit

 Hypromellose

 Silica, kolloid

 Magnesiumstearat

 Majsstivelse (prægelatineret)

 Filmovertræk

 Opadry II hvid (bestående af hyppromellose, polydextrose, titandioxid (E171), talcum, maltodextrin, triglycerider).

 Eudragit

 Citronsyre, vandfri

 Talcum

 Triethylcitrat

 Saccharosemonopalmitat

**6.2 Uforligeligheder**

 Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 2 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

 Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

 HDPE beholder med tørrekapsel integreret i låget.

 Pakningsstørrelser: 100 og 250 filmovertrukne tabletter.

 Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

 Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Teva B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Holland

**Repræsentant**

Teva Denmark A/S

Vandtårnsvej 83a

2860 Søborg

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

 56871

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 24. november 2014

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 19. november 2024