

 22. marts 2021

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Metolazon "Abcur", tabletter**

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

 31423

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Metolazon "Abcur"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver tablet indeholder 5 mg metolazone.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver tablet indeholder 53 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Tabletter

Runde, biplane, hvide til gullige tabletter med skrå kanter og enkelt delekærv, tabletstørrelse 7×2,6 mm.

Tabletten kan deles i to lige store doser.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Ødem ved nyresygdomme, som er resistente over for anden behandling.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Dosering

Vigtig bemærkning:

Forskellige metolazoneprodukter har forskellig biotilgængelighed. Dosis i mg kan derfor variere mellem produkterne. Når den korrekte dosis af et bestemt produkt (særnavn) er fastlagt for en patient, kan der ikke uden videre skiftes til et andet produkt (jf. pkt. 5.2).

*Voksne*

Metolazone skal sædvanligvis administreres én gang dagligt.

Tabletten skal altid tages på samme tidspunkt i forhold til måltider.

Følgende doser tjener til vejledning: 2,5-10 mg/dag.

Behandlingen påbegyndes med en initialdosis på 2,5 mg/dag, og doseringen justeres efter den enkelte patients reaktion. Når den ønskede terapeutiske virkning er opnået, kan dosis af metolazone som vedligeholdelsesbehandling reduceres.

*Ældre*

Forsigtighed bør udvises ved anvendelse af Metolazon "Abcur" til ældre patienter, patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion og patienter med elektrolytforstyrrelser.

*Pædiatrisk population*

Der er aktuelt ingen erfaringer med anvendelse af metolazone hos patienter under 16 år.

Administration

Til oral anvendelse.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof, sulfonamider, thiazider eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Anuri, hepatisk koma eller prækomatøse lidelser.

Alvorlige forstyrrelser af elektrolytbalancen.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Væske- og elektrolytbalancen bør overvåges nøje under behandling med Metolazon "Abcur", især hvis lægemidlet anvendes sammen med andre diuretika (risiko for hypokaliæmi), kortikosteroider, ACE-hæmmere, angiotensin-II-antagonister og aldosteronantagonister.

Risikoen for elektrolytforstyrrelser øges ved administration af høje metolazonedoser.

Hyponatriæmi eller hypochloræmi kan forekomme. Hyponatriæmi ledsages af neurologiske symptomer (kvalme, svækkelse, progressiv desorientering, apati). Tilfælde af hypomagnesiæmi er også iagttaget.

I sjældne tilfælde (som det også kan gælde andre diuretika) kan svær hyponatriæmi/hypo­kaliæmi umiddelbart efter initiering af behandlingen forekomme.

Det kan overvejes samtidig at administrere en individuelt tilpasset dosis af et oralt kaliumsalt (f.eks. kaliumchlorid) til patienter, der får digitalis eller udviser tegn på koronar hjertesygdom, forudsat at de ikke samtidig får en ACE-hæmmer. En individuelt tilpasset dosis kan også overvejes hos patienter, der er i behandling med en høj dosis beta-adrenerg agonist, og i alle tilfælde hvis serumkalium er under 3,0 mmol/l.

I alle tilfælde med kombineret behandling bør vedligeholdelse eller normalisering af kaliumbalancen overvåges nøje. Hvis hypokaliæmi er ledsaget af kliniske tegn på kaliummangel (f.eks. muskelsvaghed, parese eller EKG-forandringer), bør Metolazon "Abcur" seponeres.

Overvågning af serumelektrolytter er især tilrådeligt hos ældre, hos patienter med ascites som følge af levercirrhose og hos patienter med ødem som følge af nefrotisk syndrom. Til sidstnævnte tilstand bør Metolazon "Abcur" kun anvendes under streng kontrol hos normokalæmiske patienter, som er uden tegn på volumendepletion eller svær hypoalbuminæmi.

Der har været tilfælde af nyresvigt, hovedsagelig i forbindelse med dehydrering, forværret ved samtidig medicinering såsom ACE-hæmmere, angiotensin-II-antagonister, aldosteron­antagonister og/eller NSAID, se pkt. 4.5.

Samtidig behandling med lithium bør undgås.

Der kan forekomme krydsreaktioner hos patienter med allergi over for sulfonamider eller thiazider.

Choroidal effusion, akut myopi og sekundært snævervinklet glaukom:

Sulfonamid eller sulfonamidderivater kan forårsage en idiosynkratisk reaktion, der medfører choroidal effusion med synsfeltdefekt, forbigående myopi og akut snævervinklet glaukom. Symptomerne omfatter akut indsættende nedsat synsstyrke eller øjensmerter og opstår typisk inden for timer til uger efter initiering af behandlingen med lægemidlet. Ubehandlet akut snævervinklet glaukom kan føre til blivende synstab. Den primære behandling er at seponere lægemidlet hurtigst muligt. Medicinsk eller kirurgisk hastebehandling bør muligvis overvejes, hvis det intraokulære tryk forbliver ukontrolleret. Risikofaktorer for udvikling af akut snævervinklet glaukom kan omfatte sulfonamid- eller penicillinallergi i anamnesen.

Metaboliske virkninger

Som andre diuretika kan Metolazon "Abcur" øge urinsyreindholdet i serum, hvilket i sjældne tilfælde kan føre til akutte anfald af arthritis urica.

Ved forværring af tilstanden hos en patient med nyreinsufficiens, oliguri eller azotæmi bør behandlingen seponeres.

Metolazon "Abcur" har kun ringe effekt på glukoseomsætningen. Hos diabetespatienter kan det være nødvendigt at justere diabetesbehandlingen. I tilfælde med latent diabetes kan der forekomme glykosuri og hyperglykæmi. Blodsukkeret bør derfor kontrolleres regelmæssigt. Skønt der ikke er foretaget tilsvarende observationer for Metolazon "Abcur", er beslægtede diuretika beskrevet at øge responsen på noradrenalin.

Ubetydelige og delvis reversible stigninger i plasmakoncentrationen af totalkolesterol, triglycerider og LDL-kolesterol er observeret ved langtidsbehandling med thiazider og thiazidlignende diuretika. Den kliniske relevans af disse iagttagelser kendes ikke.

Dette produkt indeholder lactose. Dette lægemiddel bør ikke anvendes til patienter med sjældenhereditær galaktoseintolerans, total lactasemangel eller glukose-/galaktosemalabsorption.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. tablet, det vil sige det er i det store hele natriumfrit.

Pædiatrisk population

Der er aktuelt ingen erfaringer med anvendelse af metolazone hos patienter under 16 år.

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

Det vides ikke, om metolazone kan påvirke plasmakoncentrationerne af samtidigt administrerede lægemidler ved hæmning eller induktion af metaboliserende enzymer såsom cytokrom (CYP) P450. Forsigtighed tilrådes derfor ved samtidig administration af CYP450-substrater med snævert terapeutisk indeks.

Skønt der ikke er foretaget tilsvarende observationer for Metolazon "Abcur", er beslægtede diuretika beskrevet at øge responsen på tubocurarin og reducere den arterielle respons på noradrenalin. Dosis af Metolazon "Abcur" bør derfor justeres nøje til patienter, der skal opereres.

På grund af risikoen for hypotension, især i den initiale fase, er forsigtighed ved samtidig administration af metolazone og antihypertensiva af afgørende betydning. Om nødvendigt bør doseringen justeres.

Ortostatisk hypotension kan forekomme under behandling med metolazone. Denne virkning forstærkes af alkohol, barbiturater og narkotika.

Samtidig anvendelse af furosemid og formodentlig også andre loop-diuretika kan øge virkningen af metolazone betydeligt og føre til alvorlige forstyrrelser af elektrolytbalancen.

Ved samtidig administration af digitalis-lægemidler bør doseringen justeres (se pkt. 4.4.).

Hypokaliæmi i forbindelse med thiazidbehandling antages at øge risikoen for sotalol-induceret arytmi (synkope, forlænget QT‑interval).

Kortikosteroider og ACTH kan øge risikoen for hypokaliæmi og forstærke elektrolyt- og væskeretention.

NSAID kan hæmme virkningen af metolazone.

Der er beskrevet forringelse af nyrefunktionen ved samtidig administrering af ACE-hæmmere, angiotensin-II-antagonister, aldosteronantagonister og NSAID.

Metolazone kan øge indholdet af lithium i serum (se pkt. 4.4).

Metolazone kan øge blodsukkeret, hvilket hos patienter med diabetes mellitus eller latent diabetes mellitus kan medføre hyperglykæmi og glukosuri.

Samtidig administration af metolazone og ciclosporin kan medføre stigning i serumkreatinin.

Det er beskrevet, at samtidig brug af metolazone og warfarin kan føre til forlænget blødningstid.

Virkningen på samtidig fødeindtagelse er ikke undersøgt (se pkt. 4.2).

**4.6 Graviditet og amning**

Graviditet

Thiaziddiuretika og beslægtede diuretika kan passere over til fosteret og forårsage elektrolytforstyrrelser. Der er beskrevet tilfælde af neonatal trombocytopeni. Metolazone må derfor ikke gives i sidste trimester af graviditeten, medmindre det er absolut nødvendigt, og i så fald i den laveste anbefalede dosis.

Amning

Metolazone går over i modermælken i en sådan mængde, at der er risiko for barnet selv ved terapeutiske doser. Der er iagttaget hæmning af laktationen ved behandling med diuretika.

Fertilitet

Der foreligger på nuværende tidspunkt ingen data.

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

Ikke mærkning.

Der er ikke udført undersøgelser. Imidlertid kan behandling med Metolazon "Abcur" forårsage bivirkninger, som nedsætter evnen til at føre motorkøretøj og/eller at betjene maskiner, såsom træthed og svimmelhed.

**4.8 Bivirkninger**

Inden for systemorganklasserne er bivirkninger opført efter hyppighed (antal patienter der forventes at få bivirkningen) i følgende kategorier: 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).

|  |  |
| --- | --- |
| Systemorganklasse  | **Bivirkning** |
| **Blod og lymfesystem** |
| Ikke almindelig: | Leukopeni |
| Sjælden: | Aplastisk eller hypoplastisk anæmi, agranulocytose, trombocytopeni |
| **Metabolisme og ernæring** |
| Almindelig: | Hypokaliæmi, hyponatriæmi, hypochloræmi, hypochloræmisk alkalose, hyperurikæmi, hyperglykæmi, glukosuri, stigning i S-urinstof og S-kreatinin |
| Sjælden: | Hyperkalcæmi, hypomagnesiæmi |
| **Mave-tarm-kanalen** |
| Almindelig: | Kvalme, opkastning, kongestion, diarré |
| **Lever og galdeveje** |  |
| Sjælden: | Hepatitis, intrahepatisk kolestase |
| **Hud og subkutane væv** |
| Ikke almindelig: | Eksantem, herunder urticaria, vaskulitis |
| Sjælden: | Toksisk epidermal nekrolyse (TEN) |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv**  |
| Almindelig: | Muskelkrampe |
| Ikke almindelig: | Arthritis urica |
| **Nyrer og urinveje** |
| Sjælden: | Nyreinsufficiens (som følge af dehydrering) |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** |
| Almindelig: | Hovedpine, svimmelhed, træthed |

Patienter med kendt allergi over for sulfonamider og derivater deraf kan udvise allergiske reaktioner.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Der er indberettet tilfælde af choroidal effusion med synsfeltdefekt, akut myopi og akut snævervinklet glaukom efter anvendelse af thiazid og thiazidlignende 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**

*Symptomer:* Overdosering kan føre til dehydrering og elektrolytforstyrrelser (primært hyponatriæmi, men også tab af kalium og magnesium) og som følge heraf kan patienten opleve tørst, kvalme, opkastning, desorientering, somnolens, hovedpine, muskelkramper, arteriel hypotension og i svære tilfælde hjertearytmi (hypokaliæmi).

*Behandling:* Absorptionen kan inden for den første time efter indtagelse reduceres ved indgift af medicinsk kul (1 g/kg legemsvægt). Derefter bør det prioriteres at etablere tilstrækkelig hydrering og genoprette elektrolytbalancen.

**4.10 Udlevering**

 NBS - kun til sygehuse og efter ordination af speciallæger i nefrologi og kardiologi.

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: C 03 BA 08. Sulfonamider, usammensatte.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Virkningsmekanisme

Metolazone hæmmer reabsorptionen af natrium i det ascenderende ben af Henles slynge og i de proksimale tubuli, hvilket medfører udskillelse af omtrent lige store mængder natrium og chlorid.

Ved den optimale terapeutiske dosis fører metolazone til omtrent samme diuretiske aktivitet som et diuretikum af thiazid-typen. Det kan dog også stimulere diurese hos patienter med en meget lav glomerulær filtreringshastighed (mindre end 20 ml/min).

Diuresen begynder inden for den første time efter administration og fortsætter i 12-24 timer afhængigt af dosis. Den maksimale effekt indtræder efter ca. 2 timer.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Sammenlignende biotilgængelighedsundersøgelser har vist, at biotilgængeligheden (AUC) kan variere med ca. en faktor 2 mellem forskellige metolazone-produkter. Når den korrekte dosis af et bestemt produkt er fastlagt for en patient, kan der ikke uden videre skiftes til et andet produkt.

Absorption

Metolazone absorberes hurtigt fra mave-tarmkanalen. Den maksimale plasmakoncentration nås efter gennemsnitligt 2 timer. Virkningen af samtidig fødeindtagelse på biotilgængeligheden af metolazone er ikke vurderet. For at minimere variabiliteten for den enkelte patient bør tabletterne derfor altid tages på samme tidspunkt i forhold til føde, f.eks. altid sammen med morgenmaden.

Fordeling

Det tilsyneladende fordelingsvolumen er 113 liter; 95 % af stoffet er bundet til plasmaproteiner. Metolazone krydser placentabarrieren og går også over i modermælk.

Biotransformation

Metolazone metaboliseres næsten ikke. De dannede metabolitter har vist sig ikke at være toksiske.

Elimination

70 % af den absorberede dosis udskilles i nyrerne som uomdannet metolazone med en halveringstid på 8-10 timer. Yderlige 20 % af den absorberede dosis genfindes i urinen som et andet stof beslægtet med lægemidlet, og den resterende mængde genfindes i fæces. Ved nedsat nyrefunktion forsinkes udskillelsen, da clearance af metolazone er direkte relateret til nyrefunktionen (kreatininclearance).

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Der foreligger ingen data.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Croscarmellosenatrium

Mikrokrystallinsk cellulose

Lactosemonohydrat

Natriumstearylfumarat

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 3 år

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Blister af PVC/PVDC/Al med 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98 eller 100 tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Abcur AB

Box 1452

251 14 Helsingborg

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

 62006

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 26. marts 2019

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

22. marts 2021