

1. LEGEMIDLETS NAVN

Metolazon Abcur 5 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 5 mg metolazon.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver tablett inneholder 53 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett.

Rund, flat, hvit til offwhite tablett med skråkanter og en delestrek på den ene siden, tablettstørrelse 7 x 2,6 mm.

Tabletten kan deles i like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Ødem ved nyresykdom når annen behandling ikke har effekt.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Viktig: Ulike metolazonpreparater har ulik biotilgjengelighet. Dosen i mg kan derfor variere mellom ulike preparater. Når en passende dose for et preparat er funnet for en pasient, kan ikke dette preparatet uten videre byttes ut med et annet (se pkt. 5.2).

Voksne

Metolazon skal vanligvis gis én gang daglig.

Tabletten skal alltid tas på samme tid sammen med mat.

Veiledende dosering: 2,5-10 mg/daglig.

Behandlingen bør starte med en initialdose på 2,5 mg/dag, dosen justeres deretter ut ifra pasientens respons. Ved oppnådd terapeutisk effekt kan vedlikeholdsdosen av metolazon reduseres.

Eldre

Metolazon Abcur skal gis med forsiktighet til eldre, pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon og til pasienter med elektrolyttforstyrrelser.

Pediatrisk populasjon

For tiden foreligger det ingen erfaring ved bruk av metolazon til pasienter under 16 år.

Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet, sulfonamider, tiazider eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Anuri, leverkoma eller prekomatøs tilstand.

Alvorlige forstyrrelser i elektrolyttbalansen.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Væske- og elektrolyttbalansen bør overvåkes nøye ved behandling med Metolazon Abcur, særlig ved samtidig bruk av andre diuretika (risiko for hypokalemi), kortikosteroider, ACE-hemmere, angiotensin-II-antagonister og aldosteronantagonister.

Ved administrering av høye doser metolazon øker risikoen for elektrolyttforstyrrelser.

Hyponatremi eller hypokloremi kan forekomme. Hyponatremi følges av nevrologiske symptomer (kvalme, kraftløshet, progressiv desorientering, apati). Tilfeller av hypomagnesemi er sett.

I sjeldne tilfeller (kan også være tilfelle for andre diuretika) kan alvorlig hyponatremi/hypokalemi inntreffe umiddelbart etter påbegynt behandling.

En individuell tilpasset dose av samtidig administrert peroralt kaliumsalt (f.eks. kaliumklorid) bør vurderes hos pasienter som bruker digitalis eller viser tegn på koronar hjertesykdom, under forutsetning av at de ikke samtidig bruker ACE-hemmere. Individuell tilpasset dose bør også vurderes hos pasienter som får behandling med høydose adrenerge betagonister og ved tilfeller der kaliumkonsentrasjonen i serum er $<3,0$ mmol/liter.

Ved kombinasjonsbehandlinger bør opprettholdelse eller normalisering av kaliumbalansen overvåkes nøye. Administrering av Metolazon Abcur bør seponeres dersom hypokalemi med kliniske tegn på kaliummangel (f.eks. muskelsvakhet, lammelse eller EKG-forandringer) inntreffer.

Overvåking av serumelektrolytter anbefales spesielt hos eldre, hos pasienter med acites på grunn av levercirrose og hos pasienter med ødem som konsekvens av nefrotisk syndrom. Ved den sistnevnte tilstanden bør Metolazon Abcur kun brukes under nøye kontroll hos normokalemiske pasienter som ikke viser tegn til væskemangel eller alvorlig hypoalbuminemi.

Det er sett tilfeller av nyresvikt, særlig i forbindelse med dehydrering, forverret av samtidig bruk av legemidler som ACE-hemmere, angiotensin-II-antagonister, aldosteronantagonister og/eller NSAID, se pkt. 4.5.

Samtidig behandling med litium bør unngås.

Kryssreaksjoner kan forekomme hos pasienter som er allergiske mot sulfonamider eller tiazider.

Koroidal effusjon, akutt myopati og sekundær trangvinkelglaukom:

Sulfonamider eller sulfonamidderivater kan forårsake en idiosynkratisk reaksjon, som resulterer i koroidal effusjon med defekt i synsfeltet, forbigående myopati og akutt trangvinkelglaukom.

Symptomer inkluderer akutt innsettende redusert synsskarphet eller okular smerte og oppstår vanligvis i løpet av timer til uker etter legemiddeloppstart. Ubehandlet akutt trangvinkelglaukom kan føre til permanent synstap. Den primære behandlingen er å avbryte inntak av legemiddel så raskt som mulig. Det kan være behov for å vurdere umiddelbar medisinsk eller kirurgisk behandling dersom det

intraokulære trykket forblir ukontrollert. Risikofaktorer for utvikling av akutt trangvinkelglaukom kan inkludere sulfonamid- eller penicillinallergi i anamnesen.

Metabolske effekter

Som andre diuretika kan Metolazon Abcur gi økt urinsyrenivå i serum, som i sjeldne tilfeller kan gi akutte anfall av urinsyregikt.

Behandlingen bør seponeres dersom tilstanden hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, oliguri eller azotermi forverres.

Metolazon Abcur har liten effekt på glukoseomsetningen. Hos diabetikere kan det være behov for å justere diabetesbehandlingen. Ved latent diabetes kan glukosuri og hyperglykemi forekomme. Blodsukkernivåene bør derfor kontrolleres regelmessig. Selv om slike observasjoner ikke er gjort for Metolazon Abcur, er det rapportert tilfeller med andre diuretika som har gitt økt noradrenalinrespons.

Ved langtidsbehandling med tiazid eller tiazidlignende diuretika er det sett ikke-signifikant og delvis reversibel økning i plasmakonsentrasjonen for totalkolesterol, triglyserider eller LDL-kolesterol. Den kliniske relevansen av disse observasjonene er omdiskutert.

Dette legemidlet inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

Pediatrisk populasjon

For tiden foreligger det ingen erfaring ved bruk av metolazon til pasienter under 16 år.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det er ikke kjent om metolazon påvirker plasmakonsentrasjonen av samtidig administrerte legemidler ved hemming eller induksjon av metaboliserende enzymer som f.eks. cytokrom P450. Det anbefales derfor forsiktighet ved samtidig administrering av cytokrom P450-substrater med smal terapeutisk indeks.

Til tross for at ingen tilsvarende observasjoner er gjort for metolazon er det rapportert at beslektede diuretika kan forårsake økt følsomhet for tubokurarin og nedsatt arteriell følsomhet for noradrenalin. Dosen av Metolazon Abcur bør derfor justeres nøye hos pasienter som skal gjennomgå et kirurgisk inngrep.

På grunn av risiko for hypotensjon, særlig ved behandlingsstart, skal stor forsiktighet utvises ved samtidig administrering av metolazon og antihypertensiver. Dosen bør justeres hvis nødvendig.

Ortostatisk hypotensjon kan forekomme ved behandling med metolazon. Dette kan forsterkes av alkohol, barbiturater og narkotika.

Samtidig bruk av furosemid og trolig også andre loopdiuretika kan forsterke effekten av metolazon betydelig og gi alvorlige forstyrrelser i elektrolyttbalansen.

Ved samtidig administrering av digitalis-legemidler kan dosejustering være nødvendig (se pkt. 4.4).

Hypokalemi forbundet med tiazidbehandling antas å øke risikoen for arytmi (synkope, forlenget QT-intervall) fremprovosert av sotalol.

Kortikosteroider og ACTH kan gi økt risiko for hypokalemi og økt elektrolytt- og væskeretensjon.

NSAID kan redusere effekten av metolazon.

Det er rapportert nedsatt nyrefunksjon i forbindelse med samtidig administrering av ACE-hemmere, angiotensin-II-antagonister, aldosteronantagonister og NSAID.

Metolazon kan gi økt nivå av litium i serum (se pkt. 4.4).

Metolazon kan gi økt blodsukknivå. Hos pasienter med diabetes mellitus eller latent diabetes mellitus, kan dette føre til hyperglykemi og glykosuri.

Samtidig administrering av metolazon og ciklosporin kan gi økt nivå av kreatinin i serum.

Det er rapportert at samtidig bruk av metolazon og warfarin kan gi forlenget blødningstid.

Effekten av samtidig inntak av mat er ikke undersøkt (se pkt. 4.2).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Tiaziddiuretika og beslektede diuretika kan overføres til fosteret og gi forstyrrelser i elektrolyttbalansen. Tilfeller av neonatal trombocytopeni er rapportert. Metolazon skal derfor ikke administreres i siste trimester av graviditeten med mindre det er strengt nødvendig, og da med laveste anbefalte dose.

Amming

Metolazon passerer over i morsmelk i mengder som utgjør en risiko for barnet selv ved terapeutiske doser. Ved behandling med diuretika er det sett hemming av laktasjon.

Fertilitet

Det finnes ingen tilgjengelige data.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ingen studier er utført.

Behandling med Metolazon Abcur kan imidlertid gi bivirkninger som påvirker evnen til å kjøre bil og bruke maskiner, slik som tretthet og svimmelhet.

4.8 Bivirkninger

Innenfor hver organklasse er bivirkningene listet under frekvenser (antall pasienter som forventes å få bivirkninger), ved bruk av følgende kategorier: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$).

Organklasse	Bivirkning
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Mindre vanlige:	Leukopeni
Sjeldne:	Aplastisk eller hypoplastisk anemi, agranulocytose, trombocytopeni
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Vanlige:	Hypokalemi, hyponatremi, hypokloremi, hypokloremisk alkalose, hyperurikemi, hyperglykemi, glukosuri, økt S-urea og S-

	kreatinin
Sjeldne:	Hyperkalsemi, hypomagnesemi
Gastrointestinale sykdommer	
Vanlige:	Kvalme, oppkast, forstoppelse, diaré
Sykdommer i lever og galleveier	
Sjeldne:	Hepatitt, intrahepatisk kolestase
Hud- og underhudssykdommer	
Mindre vanlige:	Eksantem inkludert urtikaria, vaskulitt
Sjeldne:	Toksisk epidermal nekrolyse (TEN)
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Vanlige:	Muskelkramper
Mindre vanlige:	Urinsyregikt
Sykdommer i nyre og urinveier	
Sjeldne:	Nedsatt nyrefunksjon (pga. dehydrering)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Vanlige:	Hodepine, svimmelhet, fatigue

Pasienter med kjent allergi overfor sulfonamider og dets derivater kan få allergiske reaksjoner.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Tilfeller av koroidal effusjon med defekt i synsfeltet, akutt myopati og akutt trangvinkelglaukom har blitt rapportert etter bruk av tiazid og tiazidlignende diuretika.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer

Overdosering kan føre til dehydrering og elektrolyttforstyrrelser (primært hyponatremi, men også tap av kalium og magnesium) og som en konsekvens av dette kan pasienten oppleve tørste, kvalme, oppkast, desorientering, somnolens, hodepine, muskelkramper, arteriell hypotensjon og i alvorlige tilfeller arytmi (hypokalemi).

Behandling

I løpet av første time etter inntak kan absorpsjonen reduseres ved administrering av medisinsk kull (1 g/kg kroppsvekt). Deretter bør adekvat hydrering og oppretting av elektrolyttbalansen prioriteres.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Sulfonamider, usammensatte, ATC-kode: C03B A08

Virkningsmekanisme

Metolazon hindrer reabsorpsjon av natrium i oppadstigende gren av Henles sløyfe og i proksimale tubuli, som fører til utskillelse av omtrent ekvivalente mengder av natrium og klorid.

Ved optimal terapeutisk dose gir metolazon omtrent den samme diuretiske aktiviteten som tiaziddiuretika. Det kan imidlertid også stimulere diurese hos pasienter med svært lav glomerulær filtrasjonsrate (<20 ml/minutt).

Diuresen starter i løpet av den første timen etter administrering og opprettholdes i 12-24 timer avhengig av dosen. Maksimal effekt oppnås etter ca. 2 timer.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Sammenlignende studier har vist at biotillgjengeligheten (AUC) kan variere opptil 2 ganger mellom ulike metolazonpreparater. Når en passende dose for et preparat er funnet for en pasient, kan ikke dette preparatet uten videre byttes ut med et annet.

Absorpsjon

Metolazon absorberes raskt i magetarmkanalen. Maksimal plasmakonsentrasjon oppnås etter ca. 2 timer. Effekten av samtidig inntak av mat med hensyn på biotillgjengeligheten for metolazon er ikke undersøkt. For at variasjonen derfor skal bli så liten som mulig for pasienten, skal tablettene alltid tas på samme tid sammen med mat, f.eks. sammen med frokost.

Distribusjon

Tilsynelatende distribusjonsvolum er 113 liter. Proteinbindingsgrad er 95 %. Metolazon passerer placentabarrieren og passerer også over i morsmelk.

Biotransformasjon

Metolazon metaboliseres nesten ikke. Metabolittene som dannes er ikke toksiske.

Eliminasjon

70 % av administrert dose utskilles uendret via nyrene med en halveringstid på 8-10 timer. Ytterligere 20 % av absorbert dose utskilles i urin som annet legemiddelrelatert materiale og det resterende skilles ut i fæces. Ved nedsatt nyrefunksjon forsinkes utskillelsen da clearance av metolazon er direkte relatert til nyrefunksjonen (kreatininclearance).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det finnes ingen tilgjengelige data.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Krysskarmellosenatrium
Mikrokrystallinsk cellulose
Laktosemonohydrat
Natriumstearyl fumarat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

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

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Abcur AB
Box 1452
251 14 Helsingborg
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

18-12602

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 05.07.2019

Dato for siste fornyelse: 19.02.2024

10. OPPDATERINGSDATO

09.10.2023