

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Metolazon Abcur 5 mg tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 5 mg metolazon.

#### Hjälpämnen med känd effekt

Varje tablett innehåller 53 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELFORM

Tabletter

Rund, plan, vit till off-white tablett med fasade kanter och en brytskåra på ena sidan, tablettstorlek 7 x 2,6 mm.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Ödem vid njursjukdom då andra terapier inte har effekt.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

Viktig information: Olika metolazon-produkter har olika biotillgänglighet. Dosen i mg kan därför skilja sig mellan olika produkter. När en lämplig dos identifierats för en produkt av ett särskilt märke ska försiktighet iaktas vid byte till en produkt av annat märke (se 5.2).

##### *Vuxna*

Metolazon bör vanligen ges en gång dagligen.

Tabletten bör alltid tas vid samma tidpunkt tillsammans med mat.

Följande dosering är riktlinje: 2,5–10 mg/dag.

Behandlingen bör starta med initialdosen 2,5 mg/dag och dosen ska justeras beroende på respons hos den enskilda patienten. När den önskade terapeutiska effekten har uppnåtts kan dosen av metolazon, som underhållsdos, sänkas.

##### *Äldre*

Metolazon Abcur ska ges med försiktighet till äldre patienter, patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion och till patienter med elektrolytstörningar.

##### Pediatrik population

Det finns för närvarande ingen erfarenhet av användning av metolazon hos patienter under 16 år.

#### Administreringssätt

Oral användning.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen, sulfonamider, tiazider eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Anuri, leverkoma eller prekomatöst tillstånd.

Allvarlig störning i elektrolytbalansen.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Vätske-och elektrolytbalansen bör övervakas noggrant vid behandling med Metolazon Abcur, särskilt om läkemedlet används i kombination med andra typer av diuretika (risk för hypokalemi), kortikosteroider, ACE-hämmare, angiotensin-II-antagonister och aldosteron-antagonister.

Vid administrering av höga doser metolazon ökar risken för störning av elektrolytbalansen.

Hyponatremi eller hypokloremi kan inträffa. Hyponatremi åtföljs av neurologiska symtom (illamående, svaghet, fortskridande desorientering, apati). Fall av hypomagnesi har observerats.

I sällsynta fall (vilket kan vara fallet även för andra diuretika) kan allvarlig hyponatremi/hypokalemi inträffa omedelbart efter att behandling påbörjats.

En individuellt anpassad dos av samtidigt administrerat oralt kaliumsalt (t ex kaliumklorid) bör övervägas för de patienter som erhåller digitalis eller visar tecken på koronar hjärtsjukdom. Detta under förutsättning att de inte samtidigt erhåller ACE-hämmare. Individuellt anpassad dos bör också övervägas för patienter som behandlas med en hög dos beta-adrenoagonist och för de fall då kaliumkoncentrationen i serum är mindre än 3,0 mmol/l.

Vid samtliga kombinationsbehandlingar bör noggrann övervakning av underhåll eller normalisering av kaliumbalansen ske. Administrering av Metolazon Abcur bör avbrytas om hypokalemi med kliniska tecken på kaliumbrist (t ex muskelsvaghet, partiell förlamning eller EKG-förändring) inträder.

Monitorering av serumelektrolyter rekommenderas särskilt hos äldre patienter, hos patienter med ascites på grund av levercirros eller hos patienter med ödem som konsekvens av nefrotiska syndrom. För det senare tillståndet bör Metolazon Abcur endast användas under noggrann kontroll hos normokalemiska patienter som inte visar tecken på vätskebrist eller allvarlig hypoalbuminemi.

Det har funnits fall av njursvikt främst i samband med dehydrering, förvärrad av samtidig medicinering med t ex ACE-hämmare, angiotensin-II-antagonister, aldosteron-antagonister och/eller NSAID, se avsnitt 4.5.

Samtidig behandling med litium bör undvikas.

Korsreaktioner kan inträffa hos patienter som är allergiska mot sulfonamider eller tiazider.

Choroidal effusion, akut myopi och sekundärt trångvinkelglaukom:

Sulfonamid- eller sulfonamidderivat-läkemedel kan orsaka en idiosynkratisk reaktion som resulterar i choroidal effusion med synfältsdefekt, övergående myopi och akut trångvinkelglaukom. Symtom inkluderar akut uppkomst av försämrad synskärpa eller okulär smärta och uppstår vanligtvis inom timmar till veckor efter läkemedelsinitiering. Obehandlat akut trångvinkelglaukom kan leda till permanent synförlust. Primär behandling är utsättning av läkemedlet så snabbt som möjligt. Omedelbar medicinsk eller kirurgisk behandling kan behöva övervägas om det intraokulära trycket

förblir okontrollerat. Riskfaktorer för utveckling av akut trångvinkelglaukom kan inkludera sulfonamid- eller penicillinallergi i anamnesen.

#### Metaboliska effekter

Liksom för andra diuretika kan Metolazon Abcur öka urinsyranivån i serum, vilket i sällsynta fall kan leda till akuta attacker av gikt.

Behandlingen bör avbrytas om tillståndet hos patienter med otillräcklig njurfunktion, oliguri eller azotemi förvärras.

Metolazon Abcur har bara en liten effekt på glukosutbytet. Hos diabetiker kan behandlingen med diabetemedel behöva justeras. I fall med latent diabetes kan glukosuri och hyperglykemi inträffa. Därför bör blodsockernivån kontrolleras med jämna mellanrum. Även om inte motsvarande observationer har gjorts för Metolazon Abcur finns det fall med andra diuretika där läkemedlet har orsakat en ökad noradrenalinrespons.

Icke-signifikant och delvis reversibel ökning av plasmakoncentrationen för totalkolesterol, triglycerider eller LDL-kolesterol har observerats vid långtidsbehandling med tiazid eller tiazidliknande diuretika. Den kliniska relevansen av dessa observationer är omstridd.

Denna produkt innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, d v s är näst intill "natriumfritt".

#### Pediatrisk population

Det finns för närvarande ingen erfarenhet från användning av metolazon hos patienter under 16 år.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Det är okänt om metolazon påverkar plasmakoncentrationen av samtidigt administrerade läkemedel genom inhibering eller induktion av metaboliserande enzym som t ex cytokrom P450. Försiktighet rekommenderas därför vid samtidig administrering av cytokrom P450-substrat med snävt terapeutiskt index.

Trots att inga motsvarande observationer gjorts för metolazon finns det rapporter om att närbesläktade diuretika kan orsaka en ökad känslighet för tubocurarin och en minskad arteriell känslighet för noradrenalin. Dosen Metolazon Abcur bör därför noggrant justeras för patienter som ska genomgå operation.

På grund av risk för hypotension, särskilt i början av behandlingen, vid samtidig administrering av metolazon och antihypertensiva läkemedel är försiktighet vid behandlingen av högsta vikt. Om nödvändigt ska dosen justeras.

Ortostatisk hypotension kan inträffa vid behandling med metolazon, detta förstärks av alkohol, barbiturater och narkotika.

Samtidig behandling med furosemid och troligtvis andra loopdiuretika kan märkbart förstärka effekten av metolazon och leda till allvarliga störningar i elektrolytbalansen.

Vid samtidig administrering av digitalisläkemedel kan dosen behöva justeras (se avsnitt 4.4).

Hypokalemi vid tiazidterapi anses öka risken för sotalolutlöst arytm (synkope, förlängt QT-intervall).

Kortikosteroider och ACTH kan öka risken för hypokalemi och kan intensifiera elektrolyt- och vätskeretentionen.

NSAID-preparat kan försvaga effekten av metolazon.

Rapporter finns på försämrad njurfunktion i samband med samtidig administrering av ACE-hämmare, angiotensin-II-antagonister, aldosteron-antagonister och NSAID-preparat.

Metolazon kan öka nivåerna av litium i serum (se avsnitt 4.4).

Metolazon kan öka blodsockernivåerna. Hos patienter med diabetes mellitus eller latent diabetes mellitus kan detta leda till hyperglykemi och glykosuri.

Samtidig administrering av metolazon och ciklosporin kan leda till ökat serumkreatinin.

Det har rapporterats att samtidig användning av metolazon och warfarin kan leda till förlängd blödningstid.

Effekten av intag av metolazon samtidigt som föda har inte studerats (se avsnitt 4.2).

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

##### Graviditet

Tiazider och tiazidliknande diuretika kan passera över till fostret och ge upphov till elektrolytobalans. Fall av neonatal trombocytopeni har rapporterats. Metolazon ska därför inte administreras under den sista trimestern i graviditeten om det inte är absolut nödvändigt och då endast med lägsta rekommenderade dos.

##### Amning

Metolazon passerar över i bröstmjölken i en sådan mängd att det finns en risk för barnet även vid terapeutiska doser. Laktationsinhibering har observerats vid behandling med diuretika.

##### Fertilitet

Inga data är för närvarande tillgängliga.

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Inga studier har utförts.

Behandling med Metolazon Abcur kan dock öka risken för t ex yrsel och trötthet vilket kan påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

#### **4.8 Biverkningar**

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad med användning av följande kategorier: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ).

Organsystem	Biverkningar
<b>Blodet och lymfsystemet</b>	
Mindre vanliga:	Leukopeni
Sällsynta:	Aplastisk eller hypoplastisk anemi, agranulocytos, trombocytopeni
<b>Metabolism och nutrition</b>	
Vanliga:	Hypokalemi, hyponatremi, hypokloremi, hypokloremisk alkalos, hyperuricemi, hyperglykemi, glukosuri, ökning av S-urea eller S-kreatinin

Sällsynta:	Hyperkalcemi, hypomagnesemi
<b>Magtarmkanalen</b>	
Vanliga:	Illamående, kräkning, förstoppning, diarré
<b>Lever och gallvägar</b>	
Sällsynta:	Hepatit, intrahepatisk kolestas
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	
Mindre vanliga:	Exantem inkl. urtikaria, vaskulit
Sällsynta:	Toxisk epidermal nekrolys (TEN)
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>	
Vanliga:	Muskelkramp
Mindre vanliga:	Gikt
<b>Njurar och urinvägar</b>	
Sällsynta:	Njursvikt (på grund av dehydrering)
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>	
Vanliga:	Huvudvärk, yrsel, svaghet

Patienter som har känd allergi mot sulfonamider och dess derivat kan uppvisa allergiska reaktioner.

Beskrivning av utvalda biverkningar:

Fall av choroidal effusion med synfältsdefekt, akut myopi och akut trångvinkelglaukom har rapporterats efter användning av tiaziddiuretika och tiazidliknande diuretika.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

[www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

## 4.9 Överdoser

*Symtom:* Överdoser kan leda till dehydrering och elektrolytobalans (primärt hyponatremi men också förlust av kalium och magnesium) och som en konsekvens av detta kan patienten uppleva törst, illamående, kräkningar, desorientering, somnolens, huvudvärk, muskelkramper, arteriell hypotension och i allvarliga fall dysrytmi (hypokalemi).

*Behandling:* Under den första timmen efter intagandet kan absorptionen reduceras genom administrering av medicinskt kol (1 g/kg kroppsvikt). Därefter ska adekvat hydrering och återställande av elektrolytbalans prioriteras.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Sulfonamider, ATC-kod: C03BA08

Metolazon hindrar reabsorption av natrium i uppåtstigande förgreningen av Henles slynga och i proximala tubuli vilket leder till utsöndring av ungefärligt ekvivalenta mängder av natrium och klorid.

Vid den optimala terapeutiska dosen ger metolazon ungefär samma diuretiska aktivitet som diuretika av tiazidtyp. Det kan dock också stimulera diures hos patienter med mycket låg glomerulär filtreringshastighet (mindre än 20 ml/min).

Diuresen startar inom den första timmen efter administrering och fortsätter beroende på dos under 12-24 timmar. Maximal effekt uppnås efter cirka 2 timmar.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Jämförande studier har visat att biotillgängligheten (AUC) kan skilja upp till ungefär 2 gånger mellan olika metolazon-produkter. När en lämplig dos för en produkt av ett särskilt fabrikat har identifierats för en patient är det därför inte lätt att byta till en annan produkt.

### Absorption

Metolazon absorberas snabbt i magtarmkanalen. Den maximala plasmakoncentrationen uppnås efter cirka 2 timmar. Effekten av samtidigt intag av föda har inte utvärderats. För att variationen ska bli så liten som möjligt för patienten ska tablettens därför alltid tas vid samma tidpunkt i förhållande till mat, t ex tillsammans med frukost.

### Distribution

Distributionsvolymen uppgår till 113 liter. Proteinbindningsgraden är 95%. Metolazon passerar placentabarriären och passerar även över i bröstmjölken.

### Metabolism

Metolazon metaboliseras så gott som inte. De bildade metaboliterna är icke-toxiska.

### Eliminering

70% av administrerad dos utsöndras oförändrat via njurarna med en halveringstid av 8–10 timmar. Ytterligare 20% av den absorberade dosen utsöndras i urinen som annat läkemedelsrelaterat material och återstående mängd utsöndras i faeces. Vid nedsatt njurfunktion fördröjs utsöndringen på grund av att clearance för metolazon är direkt relaterat till njurfunktionen (kreatininclearance).

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Inga data finns tillgängliga.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Kroskarmellosnatrium  
Mikrokristallin cellulosa  
Laktosmonohydrat  
Natriumstearylfumarat

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Inga särskilda anvisningar.

#### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Abcur AB  
Box 1452  
251 14 Helsingborg

#### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

41983

#### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

2010-05-28/2015-03-22

#### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

2021-02-04