

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Metolazon Abcur 5 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 5 mg metolatsonia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 53 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Pyöreä, kummaltakin puolelta tasainen, valkoinen tai lähes valkoinen, viistoreunainen tabletti, jossa jakouurre. Tabletin koko on 7 mm x 2,6 mm.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Munuaissairauksien aiheuttaman turvotuksen hoito, kun muut hoitomuodot eivät tehoa.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Tärkeä huomautus: Eri metolatsoni-valmisteiden biologiset hyötyosuudet eroavat toisistaan. Siksi eri valmisteiden annostukset (mg) voivat olla erilaiset. Kun potilaalle on tietylle valmisteelle (kauppanimi) löydetty sopiva annostus, ei valmistetta voi suoraviivaisesti vaihtaa toiseen valmisteeseen (ks. kohta 5.2).

Aikuiset

Metolatsoni otetaan yleensä kerran vuorokaudessa.

Tabletti suositellaan ottamaan aina samalla tavoin ruokailuajankohtiin nähden.

Seuraavaa annostusta tulee käyttää ohjenuorana: 2,5–10 mg/vrk.

Hoito pitää aloittaa aloitusannoksella 2,5 mg/vrk, ja annosta on säädettävä potilaan yksilöllisen vasteen mukaisesti. Kun haluttu terapeuttinen vaikutus on saavutettu, ylläpitohoitoon käytettävää metolatsoniannostusta voidaan pienentää.

Iäkkäät

Varovaisuutta on noudatettava, kun Metolazon Abcur -tabletteja käytetään iäkkäille potilaille sekä potilaille, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta ja potilaille, joilla on elektrolyyttihäiriöitä.

Pediatriset potilaat

Metolatsonin käytöstä alle 16-vuotiaille potilaille ei toistaiseksi ole kokemusta.

Antotapa

Suun kautta.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, sulfonamideille, tiatsideille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille. Anuria, maksakooma tai prekomatoosiset tilat. Vakavat elektrolyyttitasapainon häiriöt.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Metolazon Abcur -hoidon aikana on syytä seurata huolellisesti neste- ja elektrolyyttitasapainoa, etenkin, jos valmistetta käytetään samanaikaisesti muiden diureettien (hypokalemian riski), kortikosteroidien, ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien ja aldosteroniantagonistien kanssa.

Elektrolyyttihäiriöiden riski kasvaa, mitä suurempia metolazoniannoksia käytetään.

Hyponatremiaa tai hypokloremiaa voi esiintyä. Hyponatremiaan liittyy neurologisia oireita (pahoinvointi, lisääntyvä sekavuus, apatia). Myös hypomagnesemiaa on havaittu.

Vakava hyponatremia/hypokalemia voi harvinaisissa tapauksissa (tämä pätee myös muihin diureetteihin) ilmetä välittömästi hoidon aloituksen jälkeen.

Suun kautta otettavan kaliumsuolan (kuten kaliumkloridin), jonka annostus on säädetty yksilöllisesti, samanaikaista käyttöä voidaan harkita potilaille, jotka saavat digitalista tai joilla on sepelvaltimotaudin merkkejä, sillä edellytyksellä, ettei potilas samanaikaisesti saa ACE:n estäjää. Yksilöllisesti säädettyä annostusta voidaan harkita myös potilaille, jotka saavat suuria annoksia beeta-agonistia sekä silloin, kun seerumin kaliumpitoisuus on alle 3,0 mmol/l.

Kaikissa yhdistelmähoitotapauksissa kaliumtasapainon säilymistä tai palautumista normaaliksi pitää seurata tarkkaan. Jos hypokalemiaan liittyy kaliumin puutoksen kliinisiä merkkejä (esimerkiksi lihasheikkoutta, pareesi tai EKG-muutoksia) Metolazon Abcur -hoito pitää keskeyttää.

Seerumin elektrolyyttien seuranta suositellaan erityisesti iäkkäille potilaille, potilaille, joilla maksakirroosin aiheuttamaa askitesta tai potilaille, joilla on nefroottisen oireyhtymän aiheuttamaa turvotusta. Jälkimmäiseen liittyen Metolazon Abcur -tabletteja saa käyttää vain tarkkaan valvotusti normokaleemisille potilaille, joilla ei ole pienentyneen nestetilavuuden tai vaikean hypoalbumineman merkkejä.

Pääasiassa dehydraatioon liittyviä munuaisten vajaatoimintatapauksia on esiintynyt. Tilaa ovat pahentaneet samanaikaiset lääkitykset, kuten ACE:n estäjät, angiotensiini II -reseptorin salpaajat, aldosteroniantagonistit ja/tai tulehduskipulääkkeet (eli NSAID:it), ks. kohta 4.5.

Litiumin samanaikaista käyttöä pitää välttää.

Ristireaktioita voi esiintyä potilailla, jotka ovat allergisia sulfonamideille tai tiatsideille.

Suonikalvon effuusio, akuutti likinäköisyys ja sekundaarinen ahdaskulmaglaukooma: Sulfonamidit tai sulfonamidien johdannaiset voivat aiheuttaa idiosynkraattisen reaktion, joka johtaa suonikalvon effuusioon ja siihen liittyvään näkökenttäpuutokseen, ohimenevään likinäköisyyteen ja

akuuttiin ahdaskulmaglaukoomaan. Oireita ovat äkillinen näöntarkkuuden heikkeneminen tai silmäkipu yleensä tuntien tai viikkojen kuluttua lääkkeen käytön aloittamisesta. Hoitamattomana akuutti ahdaskulmaglaukooma voi johtaa pysyvään näön menetykseen. Ensisijaisena hoitona on lääkkeen käytön mahdollisimman pikainen lopettaminen. Pikaista lääkehoitoa tai kirurgiaa voidaan joutua harkitsemaan, jos silmänpainetta ei saada hallintaan. Akuutin ahdaskulmaglaukooman kehittymisen riskitekijöitä voivat olla aiemmin todettu sulfonamidi- tai penisilliiniallergia.

Metaboliset vaikutukset

Kuten muutkin diureetit, Metolazon Abcur voi aiheuttaa seerumin virtsahappopitoisuuden suurenemista, mikä harvinaisissa tapauksissa voi johtaa akuuttiin kihtiin.

Hoito on keskeytettävä, jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta, oligouria tai atsotemia ja tila pahenee.

Metolazon Abcur -tablettien vaikutus glukoosiaineenvaihduntaan on vähäinen. Diabetespotilaiden diabeteslääkityksen säätäminen voi olla tarpeen. Potilailla, joilla on piilevä diabetes, voi ilmetä glukosuriaa ja hyperglykemiaa. Verensokeriarvoja on siksi seurattava säännöllisesti. Muiden samankaltaisten diureettien on raportoitu aiheuttaneen noradrenaliinivasteen suurenemista, vaikka Metolazon Abcur -tabletteihin liittyviä vastaavia havaintoja ei ole.

Plasman kokonaiskolesteroli-, triglyseridi- tai LDL-kolesterolipitoisuuksien suurenemista havaittiin pitkäkestoisen tiatsidihoidon aikana tai käytettäessä tiatsideja muistuttavia diureetteja. Tämä suureneminen oli merkityksetöntä ja osin palautuvaa. Näiden havaintojen kliininen merkitys on epäselvä.

Tämä valmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Pediatriset potilaat

Metolazonin käytöstä alle 16-vuotiaille potilaille ei toistaiseksi ole kokemusta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ei tiedetä, vaikuttaako metolazoni samanaikaisesti annosteltavien lääkevalmisteiden plasmapitoisuuksiin estämällä tai indusoimalla aineenvaihduntaentsyymejä, kuten sytokromi (CYP) P450:aa. Varovaisuus on siksi tarpeen käytettäessä samanaikaisesti CYP450-substraatteja, joiden terapeuttinen indeksi on pieni.

Muiden samankaltaisten diureettien on raportoitu aiheuttaneen tubokurariinivasteen suurenemista ja noradrenaliinin valtimovasteen pienenemistä, vaikka metolazoniin liittyviä vastaavia havaintoja ei ole. Metolazon Abcur -tablettien annostus pitää siksi säätää huolellisesti leikkausten yhteydessä.

Hypotension riskin vuoksi, etenkin hoidon alkuvaiheessa, metolazonin ja verenpainelääkkeiden samanaikaisessa annostelussa on tärkeää noudattaa varovaisuutta. Annostusta on tarpeen mukaan muutettava.

Metolazonihoidon aikana voi ilmetä ortostaattista hypotensiota. Alkoholi, barbituraatit ja huumaavat aineet voimistavat sitä.

Furosemidin ja oletettavasti myös muiden ns. loop-diureettien samanaikainen käyttö voi voimistaa metolazonin vaikutusta huomattavasti ja aiheuttaa vakavia elektrolyytitasapainon häiriöitä.

Annosta pitää säätää digitalista sisältävien lääkevalmisteiden samanaikaisen käytön yhteydessä (ks. kohta 4.4).

Tiatsidien käyttöön liittyvän hypokalemian oletetaan lisäävän sotalolin aiheuttamaa rytmihäiriöriskiä (pyörtyminen, pidentynyt QT-aika).

Kortikosteroidit ja kortikotropiini (ACTH) voivat lisätä hypokalemian riskiä ja voimistaa elektrolyyttien ja nesteen kertymistä.

Tulehduskipulääkkeet (NSAID:it) voivat heikentää metolatsolin tehoa.

ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien, aldosteroniantagonistien ja tulehduskipulääkkeiden (NSAID:it) samanaikaisen käytön yhteydessä on raportoitu munuaistoiminnan heikkenemistä.

Metolatsoli voi suurentaa seerumin litiumpitoisuutta (ks. kohta 4.4).

Metolatsoli voi suurentaa verensokeriarvoja, mikä voi aiheuttaa hyperglykemian tai glukosurian, jos potilaalla on diabetes mellitus tai piilevä diabetes.

Metolatsolin ja siklosporiinin samanaikainen käyttö voi suurentaa seerumin kreatiinipitoisuutta.

Metolatsolin ja varfariinin samanaikainen käyttö voi raporttien mukaan pidentää vuotoaikaa.

Ruoan samanaikaisen nauttimisen vaikutusta ei ole tutkittu (ks. kohta 4.2).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Tiatsididiureetit ja niitä muistuttavat diureetit voivat kulkeutua sikiöön ja aiheuttaa elektrolyyttitasapainon häiriön. Vastasyntyneillä on raportoitu trombosytopeniatapauksia. Siksi metolatsolia ei saa käyttää viimeisen raskauskolmanneksen aikana ellei se ole aivan välttämätöntä, ja silloin on käytettävä pienintä suositeltua annosta.

Imetys

Metolatsoli erittyy ihmisen rintamaitoon siinä määrin, että se aiheuttaa riskin lapselle jo terapeuttisia annoksia käytettäessä. Diureettien on havaittu estävän maidontuotantoa.

Hedelmällisyys

Tietoja ei tällä hetkellä ole saatavilla.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia ei ole tehty.

Metolazon Abcur voi kuitenkin aiheuttaa ajokykyyn ja/tai koneiden käyttökykyyn vaikuttavia haittavaikutuksia, kuten väsymystä ja huimausta.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset on ryhmitelty elinjärjestelmäluokittain. Yleisyysluokat (arvioitu haittavaikutuksen saavien potilaiden lukumäärä) on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$,

< 1/10); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, < 1/100); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, < 1/1 000); hyvin harvinainen (< 1/10 000).

Elinjärjestelmä	Haittavaikutukset
Veri ja imukudos	
Melko harvinainen:	Leukopenia
Harvinainen:	Aplastinen tai hypoplastinen anemia, agranulosytoosi, trombosytopenia
Aineenvaihdunta ja ravitus	
Yleinen:	Hypokalemia, hyponatremia, hypokloremia, hypokloreeminen alkaloosi, hyperurikemia, hyperglykemia, glukosuria, suurentuneet S-urea- ja S-krea-arvot
Harvinainen:	Hyperkalsemia, hypomagnesemia
Ruoansulatuselimistö	
Yleinen:	Pahoinvointi, oksentelu, ummetus, ripuli
Maksa ja sappi	
Harvinainen:	Maksatulehdus, intrahepaattinen kolestaasi
Iho ja ihonalainen kudos	
Melko harvinainen:	Eksanteema, mukaan lukien urtikaria, vaskuliitti
Harvinainen:	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN)
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Yleinen:	Lihaskrampit
Melko harvinainen:	Kihti
Munuaiset ja virtsatiet	
Harvinainen:	Munuaisten vajaatoiminta (kuivumisen seurauksena)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Yleinen:	Päänsärky, huimaus, uupumus

Potilaat, jotka ovat allergisia sulfonamideille ja niiden johdannaisille, voivat saada allergisia reaktioita.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus:

Tiatsidin ja tiatsidin kaltaisten diureettien käytön jälkeen on saatu ilmoituksia suonikalvon effuusiosta, johon liittyy näkökenttäpuutos, akuutista likinäköisyydestä ja akuutista ahdaskulmaglaukoomasta.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet:

Yliannostus voi aiheuttaa kuivumista ja elektrolyyttihäiriöitä (etenkin hyponatremiaa, mutta myös kaliumin ja magnesiumin menetystä). Näiden seurauksena potilaalla voi ilmetä janoa, pahoinvointia, oksentelua, sekavuutta, uneliaisuutta, päänsärkyä, lihaskrampeja, matalaa verenpainetta ja vaikeissa tapauksissa rytmihäiriöitä (hypokalemia).

Hoito

Nielemistä seuraavan tunnin aikana imeytymistä voi estää antamalla lääkehiiltä (1 g/kg). Tämän jälkeen ensisijaista on huolehtia riittävästä nesteytyksestä ja elektrolyyttitasapainon palauttamisesta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: sulfonamidit, ATC-koodi: C03BA08

Vaikutusmekanismi

Metolatsoni estää natriumin takaisinimeytymistä Henlen lingon nousevassa osassa ja proksimaalisissa tubuluksissa, mikä johtaa siihen, että natriumia ja kloridia erittyy miltei samansuuruiset määrät.

Optimaalisella terapeuttisella annostuksella metolatsoni aikaansaa suunnilleen saman diureettisen vaikutuksen kuin tiatsideja muistuttavat diureetit. Se voi kuitenkin stimuloida diureesia myös potilailla, joiden glomerulussuodatusnopeus on hyvin vähäinen (alle 20 ml/min).

Diureesi käynnistyy ensimmäisen tunnin kuluessa annostelusta ja jatkuu annoksen mukaan 12–24 tunnin ajan. Vaikutus on suurimmillaan noin 2 tunnin kuluttua.

5.2 Farmakokineetiikka

Vertailututkimukset ovat osoittaneet, että eri metolatsoni-valmisteiden biologisessa hyötyosuudessa (AUC) voi olla jopa noin kaksinkertaisia eroja. Kun potilaalle on tietylle valmisteelle löydetty sopiva annostus, ei valmistetta voi suoraviivaisesti vaihtaa toiseen valmisteeseen.

Imeytyminen

Metolatsoni imeytyy nopeasti ruuansulatuskanavasta. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan keskimäärin 2 tunnissa. Ruoan samanaikaisen nauttimisen vaikutusta metolatsolin biologiseen hyötyosuuteen ei ole arvioitu. Jotta vaihtelu yksittäisen potilaan osalta olisi mahdollisimman pieni, tabletti pitää ottaa aina samaan aikaan suhteessa ruokaan, esimerkiksi aina aamiaisen yhteydessä.

Jakautuminen

Jakautumistilavuus ylittää 113 litraan. 95 % aineesta sitoutuu plasman proteiineihin. Metolatsoni läpäisee istukan ja erittyy myös rintamaitoon.

Biotransformaatio

Metolatsoni ei käytännöllisesti katsoen metaboloitu. Syntyneet metaboliitit eivät ole toksisia.

Eliminaatio

70 % imeytyneestä annoksesta erittyy munuaisten kautta muuttumattomana metolatsonina, jonka puoliintumisaika on 8–10 tuntia. 20 % imeytyneestä annoksesta kulkeutuu virtsaan muuna

lääkeperäisenä materiaalina ja loput ulosteisiin. Munuaisten vajaatoiminta hidastaa erittymistä, sillä metolatonipuhdistuma on suorassa suhteessa munuaisten toimintaan (kreatiniinipuhdistumaan).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tietoja ei ole saatavilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kroskarmelloosinatrium
Selluloosa, mikrokiteinen
Laktoosimonohydraatti
Natriumstearyylylifumaraatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

PVC/PVDC/Al-läpipainopakkaus, joka sisältää 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98 tai 100 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Abcur AB
Box 1452
251 14 Helsingborg
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

36637

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 14.8.2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

19.10.2021

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 hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

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.

Administreringsätt

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-förändringar) 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.

Orthostatisk 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
Blodet och lymfsystemet	
Mindre vanliga:	Leukopeni
Sällsynta:	Aplastisk eller hypoplastisk anemi, agranulocytos, trombocytopeni
Metabolism och nutrition	
Vanliga:	Hypokalemi, hyponatremi, hypokloremi, hypokloremisk alkalos, hyperuricemi, hyperglykemi, glukosuri, ökning av S-urea eller S-kreatinin
Sällsynta:	Hyperkalcemi, hypomagnesemi
Magtarmkanalen	
Vanliga:	Illamående, kräkning, förstoppning, diarré
Lever och gallvägar	
Sällsynta:	Hepatit, intrahepatisk kolestas
Hud och subkutan vävnad	
Mindre vanliga:	Exantem inkl. urtikaria, vaskulit
Sällsynta:	Toxisk epidermal nekrolys (TEN)
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Vanliga:	Muskelkramp
Mindre vanliga:	Gikt
Njurar och urinvägar	
Sällsynta:	Njursvikt (på grund av dehydrering)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
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:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

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 tabletten 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, 50, 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

36637

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 14.8.2019

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

19.10.2021