

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Aldomet 250 mg, filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 250 mg methyldopa.  
Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Aldomet is geïndiceerd voor de behandeling van arteriële hypertensie (licht, matig of ernstig), alleen wanneer een behandeling met methyldopa aangewezen blijkt.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

##### *Volwassenen*

De gebruikelijke aanvangsdosis voor Aldomet is 250 mg twee of drie maal per dag gedurende de eerste 48 uur. De dagdosis mag vervolgens verhoogd of verlaagd worden, bij voorkeur met intervallen van niet minder dan twee dagen tot een geschikte respons verkregen wordt. De aanbevolen maximum dagdosis is 3 g.

Bij vele patiënten treedt gedurende twee tot drie dagen sedatie op wanneer de behandeling met Aldomet wordt gestart of wanneer de dosis verhoogd wordt. Bij verhoging van de dosis, is het dus raadzaam te beginnen met de avonddosis te verhogen.

- Nierinsufficiëntie: aangezien methyldopa grotendeels uitgescheiden wordt door de nieren kunnen patiënten met een verminderde nierfunctie reageren op kleinere dosissen.

In geval van ernstige nierinsufficiëntie moet het normale interval van 6 uren tussen de dosissen verlengd worden volgens het volgende schema:

- Spreid de innames met een interval van 9 tot 18 uren, indien de glomerulaire filtratiesnelheid 10 tot 50 ml per minuut bedraagt
- Spreid de innames met een interval van 12 tot 24 uren indien de glomerulaire filtratiesnelheid minder is dan 10 ml per minuut.

Een zeer nauwkeurige controle van de arteriële druk zal nodig zijn tijdens het instellen van de behandeling.

- Een syncope bij oudere patiënten kan te wijten zijn aan een verhoogde gevoeligheid voor het geneesmiddel en aan gevorderde arteriosclerotische vaatandoeningen. Deze syncope kan vermeden worden door lagere dosissen toe te dienen.

- Stopzetting van de toediening van Aldomet wordt gevolgd door een terugkerende hypertensie, gewoonlijk binnen de 48 uur. Verhoging van de bloeddruk tot hogere waarden dan deze voor de behandeling wordt als complicatie zeer zelden gezien.

- Een behandeling met Aldomet kan ingesteld worden bij de meeste patiënten die reeds met andere antihypertensiva behandeld worden. In dit geval kan het nodig zijn de dosis van deze antihypertensiva aan te passen om een soepele overschakeling te bekomen.

Staa de toediening van deze antihypertensiva indien nodig geleidelijk aan (zie de aanbevelingen van de fabrikanten aangaande het stopzetten van de medicatie).

Aldomet kan ook gelijktijdig gebruikt worden met een diureticum (deze associatie is in het bijzonder belangrijk wanneer water- en zoutretentie optreden) of met een bètablokker.

Na voorafgaande behandeling met antihypertensiva mag de aanvangsdosis van Aldomet hoogstens 500 mg per dag bedragen en dient deze naar behoefte met intervallen van minstens 2 dagen verhoogd te worden.

#### Pediatri sche patiënten

Leeftijd	Startdosis
1 maand tot 12 jaar	2,5 mg/kg 3 maal per dag
12 tot 18 jaar	250 mg 2 à 3 maal per dag

De dagelijkse dosis wordt dan verhoogd of verlaagd tot een geschikte reactie is bereikt. De maximum dosis is 65 mg/kg of 3 g per dag, maar de laagste van deze twee doses mag niet overschreden worden.

#### Wijze van toediening

##### Oraal

### **4.3 Contra-indicaties**

Aldomet is gecontraïndiceerd bij patiënten die :

- lijden aan een actieve leveraandoeningen, zoals acute hepatitis en actieve cirrose.
- lijden aan een overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen vermeld in rubriek 6.1 (met inbegrip van leveraandoeningen verbonden met vroegere methyldopabehandeling).
- behandeld worden met monoamino-oxydaseremmers (MAO-remmers).
- een catecholamine secreterende tumor hebben zoals een feochromocytoom of een paraganglioom
- lijden aan porfyrie

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Controle van de hematologische balans

- Verworven hemolytische anemie is zeldzaam in verband gebracht met een behandeling met methyldopa. Als de klinische verschijnselen op de mogelijkheid van anemie wijzen, dan moeten hemoglobine en/of hematocriet bepalingen verricht worden. In geval van een anemie, dienen de nodige laboratoriumonderzoeken uitgevoerd te worden om vast te stellen of een hemolyse bestaat. Het bestaan van een hemolytische anemie vereist het stopzetten van de medicatie. Stopzetting van de behandeling met methyldopa al dan niet samen met toediening van corticosteroïden wordt meestal gevolgd door een snelle regressie van de anemie. Er zijn zelden gevallen met dodelijke afloop gemeld geweest.
- Het is aanbevolen een directe Coombstest uit te voeren voor het opstarten van de behandeling evenals na 6 en 12 maanden behandeling.
- Sommige patiënten die doorlopend behandeld worden met methyldopa kunnen een positieve directe Coombs-test vertonen. De frequentie van positiviteit van de Coombs-test, zoals deze naar voor komt uit studies uitgevoerd door verschillende onderzoekers, is van de orde van 10 tot 20 % gemiddeld. Een positieve Coombs-test wordt zelden tijdens de eerste zes maanden van de behandeling met methyldopa waargenomen, en als deze zich niet binnen het jaar voordoet dan is er weinig kans dat hij later nog optreedt gedurende een doorlopende behandeling. Dit fenomeen wordt in relatie gebracht met de gebruikte dosis, waarbij de frequentie het laagst is bij patiënten die

per dag 1 g of minder methyldopa krijgen. Het omkeren van de positieve Coombs-test gebeurt in enkele weken tot maanden na stopzetting van de medicatie.

Indien een bloedtransfusie noodzakelijk mocht blijken dan kunnen de compatibiliteitstesten van het bloed vergemakkelijkt worden indien men van in het begin weet of de Coombs-test positief is. Bij patiënten met een positieve directe Coombs-test kan een mineure compatibiliteitstest, wel degelijk een incompatibiliteit weergeven. In dat geval dient men een indirecte Coombs-test uit te voeren. Indien deze negatief is, mag men overgaan tot de bloedtransfusie met bloed waarvan overigens de compatibiliteit bewezen is door een majeure compatibiliteitsproef. Indien deze positief is, zal het noodzakelijk zijn om beroep te doen op een hematoloog of een specialist in transfusie, die dan de mogelijkheden voor transfusie zal evalueren.

- In zeldzame gevallen is een reversibele vermindering van het aantal leukocyten met een primair effect op granulocyten waargenomen. Bij stopzetting van het medicament keerde het aantal granulocyten vlug tot zijn normale waarden terug. Reversibele trombocytopenie is zelden voorgekomen.

#### Leverfunctie

- Soms trad er koorts op in de eerste drie weken van de behandeling met methyldopa. In sommige gevallen werd deze koorts in verband gebracht met een eosinofilie of afwijkingen in één of meer leverfunctietesten. Geelzucht, met of zonder koorts, kan ook voorkomen, gewoonlijk binnen de eerste twee tot drie maanden na aanvang van de therapie. Bij sommige patiënten stemmen de bevindingen overeen met die van een cholestase. Levernecrose met dodelijke afloop werd zelden waargenomen. Leverbiopsie, die bij verscheidene patiënten met leverfunctiestoornissen verricht werd, toonde een microscopische haardnecrose aan die overeenkwam met het bestaan van een medicamenteuze overgevoeligheid. Men dient dus leverfunctieproeven, een leukocytentelling en een leucocyten formule bepaling uit te voeren op regelmatige intervallen gedurende de eerste 6-12 weken van de behandeling, of telkens wanneer er een onverklaarbare koorts optreedt. Indien er koorts optreedt, afwijkingen in de leverfunctieproeven of geelzucht, dient men de behandeling met methyldopa stop te zetten. Als er een verband met methyldopa bestond, verdween de koorts en de afwijkingen in leverfunctieproeven op een typische manier na het stopzetten van de therapie. De behandeling met methyldopa mag bij dergelijke patiënten niet hervat worden.
- Methyldopa dient met de nodige voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een leverziekte of disfunctie van de lever in de anamnese.
- Het is aanbevolen de leverfunctie van de patiënt te evalueren voor het opstarten van de behandeling.

#### Nierfunctie

- Door dialyse wordt methyldopa geëlimineerd; daarom kan na dialyse hypertensie terug optreden.
- In geval van ernstige nierinsufficiëntie moet het dosisschema aangepast worden en de bloeddruk moet aandachtig gevolgd worden (zie rubriek 4.2).

#### Anesthesiologie

- Les patients traités avec Aldomet peuvent nécessiter une réduction de la dose d'anesthésie. Si une hypotension se produit pendant l'anesthésie, elle peut généralement être contrôlée par des vasopresseurs. Les récepteurs adrénérgiques restent sensibles pendant le traitement avec la méthyldopa.

#### Andere

- Als methyldopa gebruikt wordt in combinatie met andere antihypertensieve geneesmiddelen moeten de patiënten zorgvuldig gevolgd worden om elk neveneffect of ongewone manifestatie van idiosyncrasie voor geneesmiddelen te kunnen detecteren.
- Symptomatische orthostatische hypotensie, hypotensie bij inspanning en schommelingen in bloeddruk overdag komen zelden voor. Door aanpassing van de dosis kan ochtendhypotensie voorkomen worden zonder hierdoor de controle op de bloeddruk in de namiddag in het gedrang te brengen.

- Une dépression a été rapportée après administration de méthyl dopa. Des précautions doivent être prises pour contrôler la dépression en particulier chez les patients ayant des antécédents de dépression.

#### Verstoring van laboratoriumtesten

Methyl dopa kan de bepaling van urinezuur in de urine met fosforwolframszuur, die van het serumcreatinine met alkalische picraat en die van ASAT met behulp van colorimetrie storen. Beïnvloeding van de spectrofotometrische bepaling van ASAT is niet vermeld.

Het is aangeraden minstens twee weken te wachten na onderbreking van de behandeling met Aldomet om de hoeveelheid van catecholamines in de urine te bepalen. Daar methyl dopa fluorescentie in urinemonsters veroorzaakt bij dezelfde golflengten als catecholaminen, kan dit bij de bepaling van de catecholaminen in de urine valselijk hoge concentraties geven. Hierdoor wordt de diagnose van catecholamine secreterende tumoren zoals een feochromocytoom of een paraganglioom bemoeilijkt. Men moet op dit verschijnsel bedacht zijn alvorens een patiënt met een mogelijk catecholamine secreterende tumor te opereren. Methyl dopa heeft geen invloed op de bepaling van VMA (vanillylmandelzuur) met behulp van methodes waarbij VMA in vanilline omgezet wordt. Methyl dopa wordt niet aanbevolen voor de behandeling van patiënten met een feochromocytoom.

Het gebeurt zelden dat wanneer urine na lozing aan de lucht wordt blootgesteld, deze als gevolg van de afbraak van methyl dopa of zijn metabolieten donker van kleur wordt.

#### Risicopopulatie

- Patiënten met nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2.)
- Bij ouderen dient men lagere dosissen te gebruiken o.w.v. een verhoogde gevoeligheid (syncope).
- Bij patiënten met een ernstige bilaterale cerebro-vasculaire aandoening, heeft men zelden choreatiforme bewegingen waargenomen. In dergelijke gevallen dient de behandeling gestopt te worden.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interacties**

#### Monoamino-oxydaseremmers

- Het gelijktijdig toedienen van monoamino-oxydaseremmers en methyl dopa is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)

#### Lithium

- Wanneer methyl dopa en lithium gelijktijdig worden toegediend moet de patiënt nauwkeurig gevolgd worden voor symptomen van lithium toxiciteit.

#### Andere antihypertensiva

- Wanneer methyl dopa gebruikt wordt in combinatie met andere antihypertensiva, kan een versterking van de bloeddrukverlagende werking optreden. De gelijktijdige toediening van Aldomet en een ander anti-hypertensivum kan de vermoeidheid doen toenemen. De patiënten moeten van dichtbij gevolgd worden om nevenwerkingen of onverwachte manifestaties van idiosyncrasie voor geneesmiddelen te ontdekken.

#### Ijzer

- Meerdere studies hebben een daling van de biodisponibiliteit van methyl dopa aangetoond bij inname met ijzersulfaat of -gluconaat. Gelijktijdig gebruik van ijzersulfaat en -gluconaat kan de bloeddrukcontrole bij patiënten behandeld met methyl dopa dus negatief beïnvloeden

#### Anesthetica

- Lagere dosissen anesthetica kunnen nodig zijn bij patiënten die Aldomet krijgen. Indien tijdens anesthesie hypotensie optreedt, kan deze gewoonlijk met vasopressoren onder controle gebracht worden. De adrenerge receptoren blijven tijdens de behandeling met methyl dopa gevoelig voor adrenerge substanties, zie rubriek 4.4.

#### Sympathomimetische middelen

- Het hypotensieve effect van Aldomet kan verminderd worden door het gelijktijdig gebruik van sympathomimetische middelen.

#### Tricyclische antidepressiva

- Het hypotensieve effect van Aldomet kan verminderd worden door het gelijktijdig gebruik van tricyclische antidepressiva.

#### Barbituraten

- Het hypotensieve effect van Aldomet kan verminderd worden door het gelijktijdig gebruik van barbituraten.

#### Verapamil

- Het risico op bradycardie kan verhoogd worden door gelijktijdig gebruik van verapamil.

#### Haloperidol

- Methylodopa kan de werking van haloperidol versterken.

#### Alcohol/Geneesmiddelen die actief zijn op het centraal zenuwstelsel

Het gelijktijdig toedienen van Aldomet met alcohol kan een verergering van moeheid veroorzaken. Het gelijktijdig nemen van geneesmiddelen die actief zijn op het centraal zenuwstelsel of van alcohol kunnen de werking van het geneesmiddel op het centraal zenuwstelsel verhogen en bijvoorbeeld een sterke vermoeidheid geven.

Een hoog verbruik van alcohol kan de werking van antihypertensiva verminderen.

#### Laboratoriumtesten

Voor wat betreft de interferentie met bepaalde laboratoriumtesten, zie rubriek 4.4.

#### Coumarine anticoagulantia

Het gelijktijdig gebruik van methylodopa en coumarinederivaten verhoogt het risico op bloedingen. Bijgevolg dient de INR van de patiënt nauwkeurig opgevolgd te worden.

#### Levodopa

Het gelijktijdig gebruik van methylodopa en levodopa kan de antiparkinson-effecten van levodopa wijzigen; bovendien kan ook een hypotensie waargenomen worden. De patiënt dient op gepaste wijze opgevolgd te worden bij het instellen van de gecombineerde behandeling met levodopa-methylodopa.

## **6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### **Zwangerschap**

Aldomet werd onder nauwkeurig medisch en verloskundig toezicht gebruikt voor de behandeling van hypertensie tijdens de zwangerschap. Er waren geen klinische aanwijzingen dat Aldomet afwijkingen bij de foetus veroorzaakte of de pasgeborene ongunstig beïnvloedde.

Gepubliceerde rapporten over het gebruik van methylodopa gedurende de drie trimesters van de zwangerschap, tonen aan dat bij gebruik van dit geneesmiddel de kans op een schadelijk effect voor de foetus laag blijkt te zijn. Gevallen van ongewenste effecten bij de pasgeborene, zoals hyperbilirubinemie, verstopte neus, respiratoire benauwdheid en bradycardie werden beschreven; niettemin werd er tijdens de klinische studies, een beter resultaat voor de foetus in verband gebracht met het gebruik van Aldomet; de meerderheid van de vrouwen waren in hun derde zwangerschapstrimester wanneer de behandeling met methylodopa werd opgestart.

Methylodopa passeert de placentabarière en komt voor in het bloed van de navelstreng.

Hoewel er geen duidelijke teratogene effecten gerapporteerd werden, kan een mogelijk schadelijk effect op de foetus niet uitgesloten worden en het gebruik van elk geneesmiddel door vrouwen die zwanger zijn of kunnen worden vereist dat de verwachte voordelen afgewogen worden tegen de mogelijke risico's.

### **Borstvoeding**

Methyldopa komt voor in de moedermelk.

Hoewel het onwaarschijnlijk lijkt dat de gebruikelijke therapeutische dosissen van methyldopa toegediend aan de moeder, uitgescheiden worden in de moedermelk, aan concentraties hoog genoeg om een significant ongewenst effect teweeg te brengen bij het kind dat borstvoeding krijgt, is zorgvuldige controle van het kind op ademhalingsdepressie, bloeddruk daling en bewustzijnsvermindering tijdens de eerste levensweken aangewezen, in het bijzonder bij het premature kind.

Desalniettemin moeten de mogelijke risico's voor het kind dat borstvoeding krijgt nauwlettend geëvalueerd worden alvorens borstvoeding toe te staan wanneer de moeder behandeld wordt met methyldopa.

#### **Vruchtbaarheid**

Aucun effet sur la fertilité humaine n'a pas été signalé à ce jour.

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Patiënten moeten verwittigd worden dat voornamelijk in het begin van de behandeling ze minder goed in staat kunnen zijn activiteiten uit te voeren die geestelijke alertheid en motorische coördinatie vereisen, zoals het besturen van voertuigen of bedienen van machines.

#### **4.8 Bijwerkingen**

Sedatie, meestal van voorbijgaande aard, kan optreden in het begin van de behandeling of wanneer de dosis verhoogd wordt. Hoofdpijn, astenia en zwakte kunnen optreden als symptomen van voorbijgaande aard in het begin van de behandeling.

Volgende ongewenste effecten werden gerapporteerd tijdens de behandeling met Aldomet met volgende frequenties:

Zeer vaak ( $\geq 1/10$ )

Vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ )

Soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $\leq 1/100$ )

Zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $\leq 1/1.000$ )

Zeer zelden ( $< 1/10.000$ )

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

##### *Infecties en parasitaire aandoeningen*

Niet bekend: Sialoadenitis.

##### *Bloed- en lymfestelselaandoeningen*

Zelden: Hemolytische anemie, beenmergdepressie, leukopenie, granulocytopenie, thrombocytopenie,

Niet bekend: Eosinophilie.

##### *Endocriene aandoeningen*

Zeer zelden: Hyperprolactinemia.

##### *Psychische stoornissen*

Soms: Psychische stoornissen waaronder slapeloosheid, nachtmerries, reversibele lichte psychosen of depressie

##### *Zenuwstelselaandoeningen*

Vaak: Sedatie (meestal voorbijgaand), hoofdpijn, duizeligheid, étourdissement

Soms: Paresthesieën, verzwakte mentale scherpheid

Zelden: Parkinsonisme, verlamming van Bell, onwillekeurige choreoathetotische bewegingen, symptomen van cerebrovasculaire insufficiëntie (kunnen veroorzaakt worden door bloeddrukdaling), verlengde overgevoeligheid van de sinus caroticus

#### *Hartaandoeningen*

Zelden: Pericarditis, bradycardie, verergering van voorafbestaande angina pectoris, myocarditis (heel waarschijnlijk te wijten aan een overgevoeligheidsreactie)

Niet bekend: Bloc A-V

#### *Bloedvataandoeningen*

Vaak: Orthostatische hypotensie (dagelijkse dosis verlagen), Oedeem (en gewichtstoename), gewoonlijk onder controle gebracht door toediening van een diureticum (indien het oedeem toeneemt of indien er symptomen van hartinsufficiëntie optreden, de toediening van methyldopa staken).

#### *Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen*

Vaak: Verstopte neus.

#### *Maagdarmstelselaandoeningen*

Vaak: Misselijkheid, braken, diarree, lichte graad van droge mond  
Zelden: Opgezetten buik, constipatie, flatulentie, colitis, pijnlijke of "zwarte" tong, pancreatitis, retroperitoneale fibrose

#### *Lever- en galaandoeningen*

Zelden: Leveraandoeningen waaronder hepatitis, geelzucht en afwijkende leverfunctietesten

#### *Huid- en onderhuidaandoeningen*

Zelden: Lupusachtig syndroom, uitslag zoals bij eczeem of lichenachtige erupties, toxische epidermale necrolyse

Niet bekend: Angio-oedeem, urticaria

#### *Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen*

Soms: Asthenie

Zelden: Lichte artralgie al dan niet met zwelling van gewrichten, myalgie

#### *Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen*

Vaak: Impotentie, verminderd libido

Soms: Borstvergroting, gynecomastie, melkafscheiding, amenorroe

#### *Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen*

Vaak: Koorts verbonden aan het geneesmiddel

Zelden: Zwakte

#### *Onderzoeken*

Vaak: Positieve Coombs-test

Zelden: Positieve testen op antinucleaire antilichamen, LE cellen en reumafactor, verhoging van ureumgehalte in het bloed.

#### Het melden van bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten  
Afdeling Vigilantie

## EUROSTATION II

Victor Hortaplein, 40/ 40

B-1060 Brussel

Website: [www.fagg.be](http://www.fagg.be)

e-mail: [adversedrugreactions@fagg-afmps.be](mailto:adversedrugreactions@fagg-afmps.be)

### 4.9 Overdosering

Acute overdosering kan aanleiding geven tot acute hypotensie alsook tot andere manifestaties toe te schrijven aan een verminderde hersen- en maagdarmpunctie (bovenmatige sedatie, zwakte, bradycardie, duizeligheid (vertiges en étourdissement), licht gevoel in het hoofd, constipatie, opgezette buik, winderigheid, diarree, misselijkheid, braken).

#### Behandeling

Er bestaat geen specifiek antidotum.

In geval van overdosering zou men een symptomatische behandeling en ondersteunende maatregelen moeten instellen.

Indien recent te hoge dosissen zijn ingenomen, kan maagspoeling of braken de absorptie verminderen; wanneer de ingestie eerder heeft plaatsgevonden, kan de uitscheiding met de urine door infusen bevorderd worden. Anderzijds dient een symptomatische behandeling ingesteld te worden, waarbij speciaal gelet dient te worden op hartfrequentie en hartdebiet, bloedvolume, elektrolytenevenwicht, nierfunctie en cerebrale activiteit.

Men zal bedacht zijn op het optreden van paralytische ileus.

De adrenergische receptoren blijven gevoelig voor adrenerge substanties bij patiënten die methyldopa kregen en bijgevolg blijft de reactie op vasopressoren behouden. Daarom kan het aangewezen zijn om sympathomimetica toe te voegen.

Methyldopa is dialyseerbaar.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

Aldomet (methyldopa) is een centraal werkend antihypertensivum dat de bloeddruk in liggende alsook in staande houding verlaagt.

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische klasse: antihypertensivum met centrale werking

ATC code: C02AB01

#### Werkingsmechanisme

Het antihypertensief effect van methyldopa is waarschijnlijk te wijten aan zijn metabolisatie tot alfamethylnorepinefrine dat de arteriële druk verlaagt door stimulatie van de centraal inhiberende alfa-adrenergische receptoren, door verkeerde neurotransmissie, en/of door vermindering van de plasma renine activiteit. Men heeft kunnen aantonen dat methyldopa een netto vermindering in de weefselconcentratie van serotonine, dopamine, norepinefrine en epinefrine teweegbrengt.

Het effect van methyldopa op het evenwicht van de adrenergische amines is reversibel.

#### Farmacodynamische effecten

Methyldopa heeft geen rechtstreeks effect op de hartfunctie en vermindert gewoonlijk de glomerulaire filtratie snelheid, de nierdoorbloeding of de filtratiefraction niet. Het hartdebiet wordt gewoonlijk behouden zonder verhoging van het hartritme. Bij sommige patiënten vertraagt het hartritme.

#### Effectiviteit en klinische veiligheid

Door het relatieve gebrek aan bijwerkingen op de nierfunctie kan methyldopa gebruikt worden voor het controleren van hoge bloeddruk, zelfs in aanwezigheid van nierinsufficiëntie. Methyldopa kan de progressie van nierinsufficiëntie en de schade veroorzaakt door aanhoudende bloeddrukverhoging helpen stopzetten of vertragen.

Normale of verhoogde plasma renine activiteit kan afnemen tijdens de behandeling met methyldopa.



De maximale vermindering van bloeddruk verschijnt vier tot zes uur na orale toediening van één dosis. Zodra een effectief dosisniveau bereikt wordt, treedt bij de meeste patiënten een geleidelijke bloeddrukrespons op na 12 tot 24 uur. Na stopzetting van de behandeling keert de bloeddrukwaarde terug naar het niveau van voor de behandeling gewoonlijk binnen 24-28 uur.

Na verschillende maanden of jaren behandeling kan het zijn dat methyldopa bij sommige patiënten waterretentie veroorzaakt, hetgeen zijn hypotensief effect kan verminderen.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

De absorptie van methyldopa varieert sterk van patiënt tot patiënt. De biologische beschikbaarheid van methyldopa situeert zich tussen 8 % en 62 %.

Methyldopa bereikt maximum plasmaconcentraties 3 uur na absorptie.

De plasmahalfwaardetijd bedraagt 105 minuten.

### Distribution

De eiwitbinding van methyldopa bedraagt minder dan 15 % en de O-sulfaat metaboliet is ongeveer 50 % eiwitgebonden.

### Biotransformatie

Methyldopa wordt uitgebreid gemetaboliseerd in de darmwand. De zwak actieve metaboliet methyldopa-O-sulfaat wordt gevormd. Methyldopa passeert de bloed-hersenbarrière en decarboxyleert in het centrale zenuwstelsel tot het actieve alfa-methyl-noradrenaline.

### Eliminatie

Ongeveer 70 % van de geresorbeerde hoeveelheid wordt met de urine als methyldopa en zijn mono-O-sulfaatmetaboliet uitgescheiden. De renale klaring bedraagt ongeveer 130 ml/min bij gezonde mensen en is verminderd bij patiënten met nierinsufficiëntie. Bij orale toediening is de uitscheiding van methyldopa meestal volledig na 36 uur. Methyldopa wordt ongewijzigd uitgescheiden in de faeces.

Methyldopa passeert de placentabarrière en komt voor in het bloed van de navelstreng. Methyldopa komt eveneens voor in de moedermelk.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Preklinische gegevens duiden niet op een specifiek risico voor mensen op basis van de conventionele farmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductieve en ontwikkelingstoxiciteitsstudies.

Les données précliniques ne révèlent aucun risque particulier pour l'homme sur base des études conventionnelles de pharmacologie, de toxicité à doses répétées, de génotoxicité, sur le potentiel carcinogène, sur la toxicité pour la reproduction et le développement.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### **Tabletkern:**

Watervrij citroenzuur

Ethylcellulose

Siliciumdioxide (colloïdaal)

Guargom

Natriumcalciumedetaat

Cellulose (poeder)

Magnesiumstearaat

**Tabletomhulling:** Opadry  
Citroenzuur-monohydraat  
IJzer(III)oxide rood (E172)  
Talk  
Chinolinegeel (E104)  
Titaandioxide (E171)  
Hypromellose  
Propyleenglycol

**Vernis:**  
Carnaubawas

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25°C en beschermen tegen licht en vocht.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Blisters PVC/Aluminium, verpakkingen van 30 en 100 filmomhulde tabletten.

Niet alle verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

H.A.C. Pharma  
Péricentre II  
43-45, Avenue de la Côte de Nacre  
14000 Caen, Frankrijk  
Tel.: +33 (0)2 31 47 92 46  
Fax : +33 (0)2 31 47 92 75

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

BE087132

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum eerste verlening van de vergunning: 01.05.1962  
Datum van laatste hernieuwing: 28.01.2008

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Goedkeuringsdatum: 12/2019

