

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
<i>Methyldopa CF 250 mg, tabletten</i>	RVG 57522	
<i>Methyldopa CF 500 mg, tabletten</i>	RVG 57523	
Methyldopa sesquihydrate equivalent to anhydrous methyldopa		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-1

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Methyldopa CF 250 mg, tabletten
Methyldopa CF 500 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Methyldopa-sesquihydricum overeenkomend met respectievelijk 250 mg en 500 mg methyldopa anh.
Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten.
250 mg: gele, ronde, biconvexe, filmomhulde tabletten (diameter 10 mm)
500 mg: gele, ronde, biconvexe, filmomhulde tabletten (diameter 13 mm)

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Hypertensie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De tablet à 500 mg is bedoeld voor gebruik door patiënten die bij elke gift twee tabletten à 250 mg nodig hebben.

Volwassenen

De begindosering van Methyldopa CF is gewoonlijk 2-3 maal daags 250 mg gedurende de eerste 48 uur.

Daarna kan de dagdosering worden verhoogd of verlaagd, bij voorkeur met tussenpozen van minstens twee dagen, totdat een adequate reactie is verkregen. De aanbevolen maximumdosering bedraagt 3 g per dag.

Als 500 mg Methyldopa CF samen met 50 mg hydrochloorthiazide wordt voorgeschreven, kunnen de twee middelen tegelijkertijd éénmaal daags worden gegeven.

Bij vele patiënten treedt gedurende 2-3 dagen sedatie op en wel wanneer de therapie met Methyldopa CF ingesteld of de dosering verhoogd wordt. Bij verhoging van de dosering kan het daarom wenselijk zijn eerst de avonddosis te verhogen.

Algemene overwegingen

Methyldopa wordt grotendeels door de nier uitgescheiden en patiënten met een gestoorde nierfunctie kunnen op kleinere doses van het middel reageren. Bij oudere patiënten is syncope wel in verband gebracht met een verhoogde gevoeligheid en gevorderde arteriosclerotische vaatandoeningen. Dit kan worden vermeden door Methyldopa CF lager te doseren. Gewenning kan zich vroeg of ook wel laat

Department of Regulatory Affairs	Date: 2021-06	Authorisation	Disk: NB/06049	Rev. 7.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Methyldopa CF 250 mg, tabletten	RVG 57522	
Methyldopa CF 500 mg, tabletten	RVG 57523	
Methyldopa sesquihydrate equivalent to anhydrous methyldopa		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-2

tijdens de behandeling ontwikkelen. Verhoging van de dosering van Methyldopa CF of combinatie met een thiazide doet de bloeddruk veelal tot de gewenste waarde dalen.

Abrupt staken van de toediening van Methyldopa CF kan resulteren in rebound fenomenen met hypertensieve crisis-gelijkende bloeddruktoename. De dosis dient daarom langzaam en geleidelijk te worden opgebouwd.

Bij de meeste patiënten die al met andere antihypertensiva worden behandeld, kan bij instelling van de therapie met Methyldopa CF de toediening van deze andere antihypertensiva zo nodig geleidelijk worden gestaakt (zie de aanbevelingen van de fabrikanten ten aanzien van het stopzetten van de medicatie). Na voorafgaande behandeling met dergelijke antihypertensiva mag de dosering van Methyldopa CF aanvankelijk hoogstens 500 mg/dag bedragen en dient deze naar behoefte met tussenpozen van minstens twee dagen te worden verhoogd.

Bij toediening van methyldopa aan patiënten die reeds andere antihypertensiva krijgen, kan het nodig zijn de dosering van die middelen aan te passen om een soepele overschakeling te verkrijgen.

Kinderen

De begin dosering bedraagt 10 mg/kg lichaamsgewicht in 2-4 giften. Methyldopa CF komt alleen in aanmerking voor oudere kinderen met een gewicht van meer dan 50 kg. De dagelijkse dosering kan eventueel worden verhoogd tot een adequate reactie is verkregen. De maximale dagdosering is 65 mg/kg of 3 g, dat wil zeggen de laagste hiervan.

4.3 Contra-indicaties

Methyldopa CF is gecontra-indiceerd bij patiënten:

- met een actieve leveraandoening, zoals acute hepatitis en actieve cirrose;
- die overgevoelig zijn voor een van de bestanddelen van dit product (met inbegrip van leveraandoeningen in verband met vroegere methyldopa-therapie);
- die behandeld worden met een monoamine-oxidase (MAO)-remmer.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Patiënten met een acute depressie of met depressie in de anamnese dient een ander antihypertensief middel voorgeschreven te worden.

De behandeling met dit middel dient onmiddellijk gestaakt te worden als psychoses of depressies optreden.

Methyldopa dient met voorzichtigheid toegediend te worden aan ouderen, daar deze patiëntengroep gevoeliger is voor sedatieve en hypotensieve effecten.

Tijdens methyldopatherapie is in enkele zeldzame gevallen verworven hemolytische anemie opgetreden. Als de klinische verschijnselen op de mogelijkheid van anemie wijzen, dan moeten hemoglobine- en/of hematocrietbepalingen worden verricht. Indien anemie aanwezig is, dienen de nodige laboratoriumonderzoeken te worden verricht om vast te stellen of er hemolyse bestaat. Verschijnselen van hemolytische anemie zijn een indicatie voor stopzetting van de medicatie. Staken van de methyldopa-toediening alleen of toediening van corticosteroiden heeft meestal prompt remissie van de anemie tot gevolg. Gevallen met dodelijke afloop zijn echter, zij het zelden, voorgekomen.

Department of Regulatory Affairs	Date: 2021-06	Authorisation	Disk: NB/06049	Rev. 7.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Methyldopa CF 250 mg, tabletten	RVG 57522	
Methyldopa CF 500 mg, tabletten	RVG 57523	
Methyldopa sesquihydrate equivalent to anhydrous methyldopa		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-3

Sommige patiënten toonden een positieve directe Coombs-test nadat zij enige tijd met methyldopa waren behandeld. Het percentage positieve Coombs-tests als opgegeven door verschillende onderzoekers varieerde gemiddeld van 10 tot 20. Een positieve Coombs-test wordt zelden in het eerste halfjaar van de behandeling met methyldopa geconstateerd en als deze binnen een jaar niet wordt gevonden, blijft de reactie waarschijnlijk ook bij voortgezette toediening uit. Dit verschijnsel is voorts aan de dosering gebonden, waarbij de frequentie het laagst is bij patiënten die per dag 1 g methyldopa of minder krijgen. Omslag van de positieve Coombs-test geschiedt binnen weken tot maanden na stopzetting van de medicatie.

Doet zich de noodzaak van een transfusie voor, dan kan de bekendheid met een positieve Coombs-test bij de beoordeling van de kruisproef nuttig zijn. Patiënten met een positieve Coombs-test kunnen bij de kruisproef incompatibiliteit vertonen. In dat geval dient de indirecte Coombs-test te worden uitgevoerd. Is deze reactie negatief, dan kan een transfusie met dit bloed, dat bij de kruisproef overigens compatibel is, worden gegeven. Is de uitslag van de indirecte Coombs-test echter positief, dan dient de wenselijkheid van transfusie met bloed dat in de kruisproef compatibel is, te worden bepaald door een hematoloog of door een expert in transfusieproblematiek.

In zeldzame gevallen is een reversibele vermindering van het aantal leukocyten met een primair effect op granulocyten waargenomen. Bij staken van de toediening van het middel keerde het aantal granulocyten prompt tot normale waarden terug. Een reversibele trombocytopenie is zelden voorgekomen.

Een enkele maal trad in de eerste drie weken van de behandeling met methyldopa koorts op, die in sommige gevallen in verband werd gebracht met eosinofilie of afwijkingen in één of meer leverfunctieproeven. Geelzucht, al dan niet met koorts, kan ook voorkomen, gewoonlijk binnen de eerste 2-3 maanden na aanvang van de therapie. Bij sommige patiënten komen de bevindingen overeen met die van cholestase.

Patiënten die koorts ontwikkelen, dienen onmiddellijk met dit middel te stoppen.

Levernecrose met dodelijke afloop werd zelden waargenomen. Leverbiopsie, die bij verscheidene patiënten met dysfunctie van de lever werd verricht, toonde een microscopische haardnecrose aan die zich door overgevoeligheid voor geneesmiddelen liet verklaren. Leverfunctieproeven en een leukocyten- en differentieeltelling dienen op gezette tijden te worden uitgevoerd gedurende de eerste 6-12 weken van de behandeling of wanneer koorts *e causa ignota* optreedt. Indien koorts, afwijkingen in leverfunctieproeven of geelzucht optreedt, dient men de therapie met methyldopa te staken. Indien verband met methyldopa bestond keerden de temperatuur en afwijkingen in leverfunctieproeven na staken van de therapie stevast naar normale waarden terug. De methyldopabehandeling dient bij dergelijke patiënten niet te worden hervat. Methyldopa dient met de nodige voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een leverziekte of dysfunctie van de lever in de anamnese. De patiënten dienen onder zorgvuldige controle te blijven, opdat bijwerkingen en ongewone verschijnselen van overgevoeligheid voor het middel kunnen worden vastgesteld.

Methyldopa wordt door dialyse geëlimineerd; daarom kan na deze ingreep weer hypertensie optreden.

Tijdens therapie met methyldopa zijn bij patiënten met ernstige bilaterale cerebrovasculaire aandoeningen, hoewel zelden, choreoathetotische bewegingen waargenomen. Indien deze bewegingen optreden, dient men de therapie te staken.

Department of Regulatory Affairs	Date: 2021-06	Authorisation	Disk: NB/06049	Rev. 7.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Methyldopa CF 250 mg, tabletten	RVG 57522	
Methyldopa CF 500 mg, tabletten	RVG 57523	
Methyldopa sesquihydrate equivalent to anhydrous methyldopa		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-4

Verstoringsen van laboratoriumproeven

Methyldopa kan de bepaling van urinezuur in de urine met fosforwolframaanzuur, die van het serumcreatinine met alkalische picraat en die van SGOT met behulp van colorimetrie storen. Beïnvloeding van de spectrofotometrische bepaling van SGOT is niet vermeld.

Daar methyldopa fluorescentie in urinemonsters veroorzaakt bij dezelfde golflengte als catecholaminen, kan dit bij de bepaling van catecholaminen in de urine schijnbaar hoge concentraties geven. Hierdoor wordt de diagnose van feochromocytoom bemoeilijkt. Men dient op dit verschijnsel bedacht te zijn alvorens een patiënt met een mogelijk feochromocytoom te opereren. Methyldopa is niet van invloed op de bepaling van VMA (vanillylmandelzuur) met behulp van methodes waarbij VMA in vanilline wordt omgezet. Methyldopa wordt voor de behandeling van patiënten met feochromocytoom ontraden.

Wanneer urine na lozing aan de lucht wordt blootgesteld, kan deze als gevolg van de afbraak van methyldopa of zijn metabolieten in zeldzame gevallen donker van kleur worden.

Hulpstoffen

Dit middel bevat zonnegeel (E110). Zonnegeel kan allergische reacties veroorzaken. Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Lithium

Wanneer methyldopa en lithium tezamen worden gegeven dienen de patiënten zorgvuldig op symptomen van lithiumvergiftiging te worden gecontroleerd.

Andere antihypertensiva

Wanneer methyldopa in combinatie met andere antihypertensiva, diuretica, negatief-inotroop werkende antiarrhythmica en vasodilatoren wordt toegepast, kan potentiëring van de bloeddrukverlagende werking optreden.

Bètablokkers

Gelijktijdig gebruik met bètablokkers kan in zeldzame gevallen leiden tot paradoxale hypertensieve reacties (door endogene catecholamines).

Anesthetica/sedativa

Lagere doses anesthetica kunnen nodig zijn bij patiënten die Methyldopa CF ontvangen. Indien tijdens anesthesie hypotensie optreedt, kan deze gewoonlijk met vasopressoren onder controle gebracht worden. De adrenerge receptoren blijven tijdens behandeling met methyldopa gevoelig. De werking van kalmerende middelen, slaapmiddelen en alcohol kan mogelijk, vooral tijdens het begin van de behandeling en bij het verhogen van de dosering, door methyldopa worden versterkt.

IJzer

In verschillende studies is een verminderde biologische beschikbaarheid van methyldopa aangetoond als het binnen twee uur wordt ingenomen met ferrosulfaat of ferrogluconaat. Dit kan de bloeddrukdaling bij patiënten die met methyldopa worden behandeld negatief beïnvloeden.

Levodopa

Department of Regulatory Affairs	Date: 2021-06	Authorisation	Disk: NB/06049	Rev. 7.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Methyldopa CF 250 mg, tabletten	RVG 57522	
Methyldopa CF 500 mg, tabletten	RVG 57523	
Methyldopa sesquihydrate equivalent to anhydrous methyldopa		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-5

Gelijktijdig gebruik van levodopa voor de behandeling van Parkinson met methyldopa kan een beschadiging van het centraal zenuwstelsel (inhibitie van perifere levodopa decarboxylering) tot gevolg hebben en Parkinson-gelijkende symptomen opwekken (mechanisme niet duidelijk). Het bloeddrukverlagende effect wordt versterkt.

NSAID's

Gelijktijdige toediening van anti-inflammatoire middelen (zoals NSAID's en met name indometacine) kan het bloeddrukverlagende effect versterken.

Tolbutamide

Methyldopa kan het hypoglykemische effect van tolbutamide verhogen.

Adrenaline

Methyldopa kan de werking van adrenaline verminderen.

Monoamine oxidase (MAO)remmers

Zie Contra-indicaties.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Ruime ervaring met het gebruik van methyldopa tijdens de zwangerschap van de mens geeft geen aanwijzingen voor schadelijke effecten. Dierexperimentele gegevens duiden niet op reproductietoxiciteit.

Methyldopa kan gebruikt worden tijdens de zwangerschap indien noodzakelijk.

Borstvoeding

Methyldopa wordt in zeer geringe mate uitgescheiden in de moedermelk. Effecten op de zuigeling zijn onwaarschijnlijk. Methyldopa kan gebruikt worden tijdens het geven van borstvoeding.

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

Er zijn geen gegevens bekend over het effect van Methyldopa CF op deze vaardigheden. Bij het optreden van sedering of duizeligheid dient rekening te worden gehouden met een negatieve beïnvloeding van deze vaardigheden.

Patiënten moeten geen werkzaamheden verrichten die concentratie vereisen (bijv. autorijden of het bedienen van gevaarlijke machines) tot zij weten hoe ze op Methyldopa CF reageren.

4.8 Bijwerkingen

Sedatie, die meestal van voorbijgaande aard is, kan optreden in het begin van de behandeling of wanneer de dosering wordt verhoogd. Als vroege, maar voorbijgaande symptomen kunnen hoofdpijn, slapt en zwakte optreden.

De volgende bijwerkingen zijn gemeld met de volgende frequenties:

Zeer vaak: $\geq 1/10$

Vaak: $\geq 1/100, < 1/10$

Soms: $\geq 1/1000, < 1/100$

Zelden: $\geq 1/10000, < 1/1000$

Department of Regulatory Affairs	Date: 2021-06	Authorisation	Disk: NB/06049	Rev. 7.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Methylropa CF 250 mg, tabletten	RVG 57522	
Methylropa CF 500 mg, tabletten	RVG 57523	
Methylropa sesquihydrate equivalent to anhydrous methylropa		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-6

Zeer zelden: < 1/10000

Niet bekend: kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

Infecties en parasitaire aandoeningen

Niet bekend: sialoadenitis.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Soms: hemolytische anemie, agranulocytose, trombocytopenie, leukopenie.

Niet bekend: granulocytopenie, eosinofilie, beenmergdepressie.

Immuunsysteemaandoeningen

Soms: toxische bijwerkingen die duiden op een auto-immuunziekte. In de eerste weken van de behandeling ontwikkelt 1 - 3% van de patiënten koorts, mogelijk gepaard gaande met huiveringen. Exantheem en lupus erythematosus-gelijkende syndromen komen voor.

Endocriene aandoeningen

Niet bekend: hyperprolactinemie.

Psychische stoornissen

Vaak: slaapproblemen (waaronder nachtmerries), depressie (zie rubriek 4.4), hallucinaties.

Niet bekend: reversibele lichte psychosen (zie rubriek 4.4), dufheid, verminderde libido.

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: sedatie (meestal voorbijgaand), slaperigheid, sufheid.

Soms: hoofdpijn, duizeligheid, licht gevoel in het hoofd en symptomen van cerebrovasculaire insufficiëntie (kan komen door de bloeddrukdaling).

Zelden: parkinsonisme.

Niet bekend: paresthesieën, verlamming van Bell, onwillekeurige choreoathetotische bewegingen.

Hartaandoeningen

Soms: bradycardie.

Zelden: myocarditis en pericarditis, verergering van angina pectoris.

Bloedvataandoeningen

Zeer vaak: orthostatische hypotensie (dagelijkse dosering verlagen).

Niet bekend: inspanningshypotensie, verlengde overgevoeligheid van de sinus caroticus.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms: droog mucosa van de neus, verstopte neus.

Zelden: overgevoeligheidsreacties van de longen (interstitiële pneumonitis) met symptomen als koorts en kortademigheid.

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: misselijkheid, braken, obstipatie, diarree.

Soms: lichte graad van droge mond.

Zelden: colitis, pancreatitis, retroperitoneaal fibrose.

Niet bekend: opgezet buik, flatus, pijnlijke of “zwarte” tong.

Department of Regulatory Affairs	Date: 2021-06	Authorisation	Disk: NB/06049	Rev. 7.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Methyldopa CF 250 mg, tabletten	RVG 57522	
Methyldopa CF 500 mg, tabletten	RVG 57523	
Methyldopa sesquihydrate equivalent to anhydrous methyldopa		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-7

Lever- en galaandoeningen

Soms: leveraandoeningen, waaronder ernstige granulomateuze hepatitis.

Zelden: acute toxische levernecrose (ook gedurende de zwangerschap).

Niet bekend: geelzucht.

Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen

Niet bekend: lupusachtig syndroom, lichte artralgie (al dan niet met zwelling), myalgie.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zelden: overgevoelighedsreacties, waaronder uitslag zoals bij eczeem of lichenachtige erupties, toxische epidermale necrolyse.

Nier- en urinewegaandoeningen

Vaak: donkere urine.

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Soms: melkafscheiding, gynaecomastie, impotentie.

Niet bekend: borstvergroting, amenorroe.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: oedeem en gewichtstoename (door onvoldoende natriumionen in de urine en vochtexcretie; verbetert gewoonlijk door toediening van een diureticum. Indien het oedeem toeneemt of zich objectieve symptomen van hartinsufficiëntie voordoen, de methyldopatherapie staken.).

Niet bekend: slapte en zwakte, farmacogene koorts (zie rubriek 4.4).

Onderzoeken

Niet bekend: afwijkende leverfunctieproeven, positieve Coombs-test (zie rubriek 4.4), verhoging van het ureumgehalte van het bloed, positieve uitslag van onderzoek op antinucleaire factor, LE-cellen en reumafactor, vals-hoge waarden van catecholamines in urine en plasma, vals-positieve Schwartz-Watson test voor porfobilinogeen.

Melding van vermoedelijke 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 het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen:

Afhankelijk van de mate van (acute) overdosering, zullen vooral cardiovasculaire symptomen en symptomen op het centraal zenuwstelsel voorkomen: orthostatische dysregulatie, acute hypotensie, bradycardie, hartritmestoornissen (AV-blok), duizeligheid, sedatie tot coma, slapte, maagdarmlaaijten als obstipatie, opgezette buik, flatulentie, diarree, misselijkheid en braken. Ernstige hypothermie, alsmede extrapyramidale symptomen kunnen voorkomen.

Therapie:

Kort na inname kan absorptieverminderende therapie, dat wil zeggen toediening van geactiveerde kool, worden overwogen. De verdere behandeling is vooral symptomatisch, waarbij vooral gelet wordt op de vitale functies, electrolyten en nierfunctie. In geval van hypotensie intraveneuze toediening van

Department of Regulatory Affairs	Date: 2021-06	Authorisation	Disk: NB/06049	Rev. 7.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Methyldopa CF 250 mg, tabletten	RVG 57522	
Methyldopa CF 500 mg, tabletten	RVG 57523	
Methyldopa sesquihydrate equivalent to anhydrous methyldopa		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-8

fysiologisch zout, en eventueel vasopressoren (dopamine, norepinefrine). In geval van bradycardie kan atropine toegediend worden.

Methyldopa is dialyseerbaar (vooral aangewezen in geval van nierinsufficiëntie); in het algemeen zal symptomatische behandeling afdoende zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: centraal aangrijpende antihypertensiva, ATC-code: C02AB

Methyldopa CF is een doeltreffend antihypertensivum dat de bloeddruk in liggende als ook staande houding verlaagt, met soms symptomatische orthostatische hypotensie.

Methyldopa is een aromatisch-aminozuur-decarboxylaseremmer bij dieren en mensen. Het bloeddrukverlagende effect van methyldopa wordt waarschijnlijk veroorzaakt door omzetting in alfa-methylnorepinefrine, dat de arteriële druk verlaagt door stimulering van centrale remmende alfa-adrenerge receptoren, schijnbare neurotransmissie, en/of vermindering van de plasmarenineactiviteit. Methyldopa blijkt een nettoverlaging van de weefselconcentraties serotonine, dopamine, norepinefrine en epinefrine te geven.

Alleen methyldopa, het L-isomeer van alfa-methyldopa, heeft het vermogen om dopa-decarboxylase te remmen en het norepinefrine in dierlijk weefsel te verlagen. Bij de mens lijkt de bloeddrukverlagende werkzaamheid uitsluitend door het L-isomeer te worden veroorzaakt.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De absorptie van methyldopa vertoont een grote individuele variatie. In twee studies varieerde de biologische beschikbaarheid tussen de 8 en 62%.

Metabolisme

Methyldopa wordt uitgebreid gemetaboliseerd. De bekende metabolieten in de urine zijn: alfamethyldopamono-0-sulfaat, 3-0-methylalfamethyldopa, 3,4-dihydroxyfenylaceton, alfamethyldopamine, 3-0-methylalfamethyldopamine en de conjugaten ervan.

Uitscheiding

Ongeveer 70% van het geabsorbeerde oraal toegediende middel wordt met de urine als methyldopa en zijn mono-0-sulfaatconjugaat uitgescheiden. De renale klaring bedraagt ongeveer 130 ml/min bij gezonden en is bij nierinsufficiëntie verminderd. Bij nierfunctiestoornis kan de halfwaardetijd oplopen tot ongeveer 3,6 uur; eliminatie is dan 50%. De plasmahalfwaardetijd van methyldopa is ongeveer 2 uur. Bij orale toediening is de uitscheiding na 36 uur vrijwel volledig. Methyldopa passeert de placentabarière en komt in het bloed van de navelstreng en in de moedermelk terecht.

Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De orale LD₅₀ van methyldopa is bij de muis en de rat hoger dan 1,5 g/kg.

Subacute orale toxiciteitsstudies bij honden wezen niet op belangrijke histopathologische veranderingen als methyldopa werd toegediend in doseringen tot 2.000 mg/kg/dag gedurende vier

Department of Regulatory Affairs	Date: 2021-06	Authorisation	Disk: NB/06049	Rev. 7.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Methylropa CF 250 mg, tabletten	RVG 57522	
Methylropa CF 500 mg, tabletten	RVG 57523	
Methylropa sesquihydrate equivalent to anhydrous methylropa		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-9

weken, hoewel bij de maximale dosering inaanitie werd waargenomen. Chronische toxiciteitsstudies met orale toediening, gedurende langere periodes verricht bij doseringen tot en met 1.800 mg/kg/dag voor ratten, 1.350 mg/kg/dag voor honden en 1.000 mg/kg/dag voor apen brachten geen klinisch belangrijke histopathologische of chemische veranderingen aan het licht. Het mechanisme van het optreden van een Coombs-test is in verschillende diermodellen onderzocht, waaronder primaten. De resultaten wijzen uit dat een positieve Coombs-test met onbekende etiologie soms werd gezien bij hoge doses methylropa bij honden en ratten. Daarnaast werd bij één hond bij doses van 1.000 m/kg/dag en een behandelingsperiode met doses van 20 mg/kg/dag anemie en stagnatie van de rijping van erythrocyten gezien op het niveau van de prorubricyten-rubricyten. In alle gevallen keerde het hemoglobine na stopzetting van het geneesmiddel terug naar waarden van voor de bepaling.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Ethylcellulose, microkristallijne cellulose, natriumcarboxymethylzetmeel, colloïdaal waterdrij silica (E551), magnesiumstearaat (E470b), hydroxypropylmethylcellulose (E464), propyleenglycol (E1520), titaandioxide (E171), talk (E553b), chinolinegeel (E104), zonnegeel (E110).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Geen bijzonderheden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Flacons met 100, 200, 250, 300, 500 en 1000 tabletten.

Blisterverpakking in veelvouden van 10 tabletten.

Eenheidsafleveringsverpakking in veelvouden van 50 tabletten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Centrafarm B.V.
Van de Reijtstraat 31-E
4814 NE Breda
Nederland

Department of Regulatory Affairs	Date: 2021-06	Authorisation	Disk: NB/06049	Rev. 7.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
<i>Methyldopa CF 250 mg, tabletten</i>	RVG 57522	
<i>Methyldopa CF 500 mg, tabletten</i>	RVG 57523	
Methyldopa sesquihydrate equivalent to anhydrous methyldopa		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-10

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 57522

RVG 57523

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 29 april 1991

Datum van hernieuwing van de vergunning: 29 april 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 8 juni 2021

Department of Regulatory Affairs	Date: 2021-06	Authorisation	Disk: NB/06049	Rev. 7.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------