

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Δ

Methyldopa HF, 250 mg, film tablete

INN: metildopa

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 250 mg metildope, bezvodne (u obliku metildope, seskvihidrata).

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat; Braun lack (E110, E122, E151).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Bledožute, okrugle, bikonveksne film tablete, na preseku bele boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

- Terapija hipertenzije (blage, umerene ili teške).

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Odrasle osobe:

Početna doza: uobičajeno iznosi 250 mg, 2 ili 3 puta dnevno, u toku prva dva dana.

Prilagođavanje doze: do postizanja odgovarajućeg terapijskog odgovora, doza se postepeno prilagođava u intervalu koji ne treba da bude manji od dva dana. Maksimalna dnevna doza iznosi 3g.

Kod mnogih pacijenata može doći do sedacije koja traje dva ili tri dana, na samom početku terapije ili prilikom povećanja doze. Zbog toga, pri povećanju doze, potrebno je prvo povećati večernju dozu.

Prekid terapije metildopom je praćen ponovnom hipertenzijom, obično unutar 48 sati, generalno bez komplikacija usled naglih promena krvnog pritiska.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega:

Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega treba primeniti manje doze s obzirom na to da je velika stopa izlučivanja metildope putem bubrega.

Drugi antihipertenzivi:

Moguće je započeti terapiju metildopom kod većine pacijenata koji su već na terapiji drugim antihipertenzivima, pri čemu se, ukoliko je potrebno, drugi antihipertenzivi postepeno povlače iz terapije. Nakon prethodne antihipertenzivne terapije, početna doza metildope se ograničava na 500 mg dnevno i po potrebi povećava u intervalima koji nisu kraći od 2 dana.

Metildopa se može istovremeno koristiti u kombinaciji sa amilorid-hidrohloridom i hidrohlortiazidom ili beta blokatorima, kao što je timolol maleat.

Kada se metildopa daje pacijentima koji su na terapiji sa drugim antihipertenzivima, možda će biti potrebno prilagoditi dozu ovih lekova, kako bi se uticalo na postepeni terapijski prelaz.

Pedijatrijska populacija:

Inicijalna doza je 10 mg/kg telesne mase dnevno, podeljeno u 2-4 oralne doze. Dnevna doza se onda povećava ili smanjuje dok se ne postigne odgovarajući terapijski odgovor. Maksimalna dnevna doza je 65 mg/kg ili 3 g dnevno, koja god dnevna doza je manja.

Stariji pacijenti:

Sinkopa kod starijih pacijenata može biti povezana sa povećanom senzitivnošću i uznapredovalom aterosklerotičnom vaskularnom bolešću. Ovo se može izbeći primenom manjih doza.

Način primene

Lek je namenjen za oralnu upotrebu.

4.3. Kontraindikacije

Kontraindikovana je primena metildope kod pacijenata sa:

- preosetljivošću na aktivnu supstancu (uključujući poremećaj jetre usled prethodne primene metildope) ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1;
- aktivnom bolešću jetre, kao što su akutni hepatitis i ciroza jetre;
- depresijom;
- terapijom inhibitorima monoamino oksidaze (MAO inhibitorima);
- tumorima koji sekretuju katecholamine kao što su feohromocitom ili paragangliom;
- porfirijom.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Retko se javljala stečena hemolitička anemija; u slučaju pojave simptoma anemije, potrebno je proveriti koncentraciju hemoglobina i/ili hematokrita. Ukoliko se potvrdi anemija, uraditi testove za hemolizu. U slučaju da se potvrdi hemolitička anemija, prekinuti terapiju metildopom. Prekidom terapije, sa ili bez primene kortikosteroida, obično je dolazilo do brze remisije. Retko je, ipak, bilo i smrtnih slučajeva.

Kod nekih pacijenata na kontinuiranoj terapiji metildopom javljali su se pozitivni rezultati *Coombs*-ovog testa. Iz izveštaja različitih ispitivača, incidenca u proseku iznosi između 10% i 20%. Pozitivan *Coombs*-ov test se retko javlja u prvih 6 meseci terapije, a ukoliko se ne razvije u roku od 12 meseci, malo je verovatno da će se javiti kasnije sa nastavkom terapije. Razvoj zavisi i od veličine doze, sa najmanjom incidencom javljanja kod pacijenata koji dobijaju 1g ili manje metildope na dan. Test obično postaje negativan nedeljama ili mesecima nakon prekida terapije.

Prethodno znanje o pozitivnim *Coombs*-ovim reakcijama će pomoći u proceni ukrštenih reakcija u transfuziji. Ukoliko pacijent sa pozitivnom *Coombs*-ovom reakcijom ima inkompatibilnost ukrštenih reakcija po tipu *minor*, potrebno je sprovesti indirektni *Coombs*-ov test. Ukoliko je negativan, može se izvršiti transfuzija krvi čija je kompatibilnost potvrđena ukrštenim reakcijama po tipu *major*. Ukoliko je pozitivan, odluku o transfuziji mora da donese hematolog.

Retko je prijavljena reverzibilna leukopenija, sa primarnim efektom na granulocite. Broj granulocita se vraća na normalu nakon prestanka terapije. Retko je dolazilo do reverzibilne trombocitopenije.

Povremeno se, u prve tri nedelje terapije, javljala povišena telesna temperatura, ponekad udružena sa eozinofilijom ili izmenjenim vrednostima testova funkcije jetre. Može se javiti i žutica, sa ili bez povišene telesne temperature. Javlja se obično unutar prva dva ili tri meseca terapije. Kod pojedinih pacijenata nalazi ukazuju naolestazu. U retkim slučajevima je prijavljena nekroza jetre sa smrtnim

ishodom. Biopsija jetre, urađena kod nekoliko pacijenata sa poramećajem funkcije jetre, je pokazala mikroskopsku fokalnu nekrozu kompatibilnu sa preosetljivošću na lek. Pre terapije ovim lekom preporučljivo je uraditi testove funkcije jetre i leukocitarne formule i ponoviti ih u intervalima u toku prvih šest do dvanaest nedelja terapije, ili u slučaju neobjašnjive pojave povišene telesne temperature.

U slučaju pojave povišene telesne temperature, poremećaja funkcije jetre ili žutice, treba prekinuti terapiju. Ukoliko su posledice uzimanja metildope, temperatura i poremećaji u funkciji jetre će se normalizovati. Kod ovih pacijenata ne treba opet koristiti metildopu. Metildopu treba sa oprezom koristiti kod pacijenata koji u anamnezi imaju poremećaj funkcije jetre ili bolest jetre.

Može se pojaviti tolerancija na ovaj lek.

Dijalizom se uklanja metildopa, iz tog razloga se nakon ove procedure može javiti hipertenzija.

Ako tokom terapije metildopom dođe do pojave moždanog udara ili infarkta miokarda, potrebno je prilagoditi dozu ili privremeno prekinuti terapiju.

Metildopa može biti potrebna tokom akutne faze bolesti. Terapija metildopom ne treba započeti tokom akutne faze moždanog udara ili infarkta miokarda.

Retko se mogu javiti nevoljni horeoatetozni pokreti pri primeni metildope kod pacijenata sa teškom bilateralnom cerebrovaskularnom bolešću. U slučaju pojave ovih pokreta terapiju treba prekinuti.

Interferencija sa laboratorijskim testovima:

Metildopa može uticati na merenje mokraćne kiseline u urinu metodom sa fosfovolframatom, serumskog kreatinina metodom sa alkalnim pikratom i AST-a (SGOT) kolorimetrijskom metodom. Nije prijavljen uticaj na spektrofotometrijske metode određivanja AST (SGOT).

S obzirom na to da metildopa fluorescira na istoj talasnoj dužini kao i kateholamini, može biti prijavljena lažno velika vrednost kateholamina u urinu koja može uticati na postavljanje dijagnoze tumora koji sekretuju kateholamine kao što su feohromocitom ili paragangliom.

Važno je prepoznati ovaj fenomen, pre nego što se pacijent sa mogućim feohromocitomom podvrgne operaciji. Metildopa ne utiče na merenje VMA (vanilmandelične kiseline) metodama koje konvertuju VMA u vanilin. Metildopa je kontraindикована u terapiji pacijenata sa tumorima koji sekretuju kateholamine kao što su feohromocitom ili paragangliom.

Retko, nakon izlaganja urina vazduhu, nakon mokrenja, on može potamneti zbog razlaganja metildope ili njenih metabolita.

Ovaj lek sadrži laktozu, monohidrat. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktoze ili glukozno-glaktoznom malapsorpcijom ne smeju koristiti ovaj lek.

Može doći do pojave alergijske reakcije zbog prisustva azo agenasa za bojenje (Braun lack (E110, E122, E151)).

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Kada se metildopa koristi sa drugim antihipertenzivima ili alkoholom, antihipertenzivni efekat može biti pojačan.

Antihipertenzivni efekat metildope može biti umanjen istovremenom primenom simpatomimetika, fenotiazinima, tricikličnim antidepresivima i inhibitorima monoaminooksidaze (MAO).

Zabeležene su interakcije sa haloperidolom.

Neophodno je pažljivo praćenje pacijenta pri istovremenoj primeni metildope sa litijumom zbog mogućeg razvoja simptoma litijumske toksičnosti.

Pažljivo pratiti pacijente u cilju što ranijeg uočavanja neželjenih dejstava ili ispoljavanja idiosinkrazije na lek.

Nekoliko studija je dokazalo smanjenje bioraspoloživosti metildope pri istovremenoj primeni sa ferosulfatom ili feroglukonatom. Ovo može imati negativan uticaj na kontrolu krvnog pritiska kod pacijenata lečenih metildopom.

Pacijentima će možda biti potrebne smanjene doze anestetika kada su na terapiji metildopom. Ako dođe do pojave hipotenzije tokom anestezije, ona se obično može kontrolisati vazopresorima. Adrenergični receptori ostaju osetljivi tokom lečenja metildopom.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Metildopa se, pod nadzorom lekara, koristi za lečenje hipertenzije u trudnoći. Nema kliničkih podataka da metildopa uzrokuje malformativnu ili feto/neonatalnu toksičnost.

Lek prolazi placentnu barijeru i nalazi se u krvi pupčanika.

Iako nisu prijavljeni očigledni teratogeni uticaji, ne može se isključiti mogućnost negativnog uticaja na fetus i upotreba leka kod žena koje su trudne ili postoji mogućnost da ostanu trudne zahteva procenu koristi u odnosu na potencijalni rizik.

Dojenje

- Metidopa se izlučuje u mleko dojilja.
- Odluku o tome da li da se prekine dojenje ili da se prekine/odloži terapija lekom metildopa mora se doneti uzimajući u obzir korist od dojenja za dete i korist od terapije metildopom za ženu u odnosu na rizik primene.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Metildopa može uzrokovati sedaciju, obično prolaznu, u početnom periodu primene ili u vreme kada se doza povećava. U takvim slučajevima pacijenti ne treba da sprovedu aktivnosti koje zahtevaju povećan stepen pažnje, kao što su upravljanje vozilima ili rukovanje mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Može doći do sedacije, najčešće prolazne tokom početka terapije ili prilikom povećavanja doze leka. Ukoliko se javi sedacija, pacijenti ne treba da voze ili rukuju mašinama. Glavobolja, astenija ili slabost se mogu javiti kao rani i prolazni simptomi.

Korišćena je sledeća konvencija prilikom klasifikacije učestalosti neželjenih dejstava: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retko ($< 1/10000$), nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Klasa sistema organa	Neželjeno dejstvo	Učestalost
Infekcije i infestacije	Sijaloadenitis	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Hemolitička anemija, depresija koštane srži, leukopenija, granulocitopenija, trombocitopenija, eozinofilija	Nepoznato
Endokrini poremećaji	Hiperprolaktinemija	Nepoznato

Psihijatrijski poremećaji	Psihički poremećaji uključujući noćne more, reverzibilne blage psihoze ili depresije, smanjen libido	Nepoznato
Poremećaji nervnog sistema	Sedacija (obično prolazna), glavobolja, parestezije, parkinsonizam, paraliza <i>n. facialis</i> , horeoatetozni pokreti, mentalni poremećaji, sindrom karotidnog sinusa, vrtoglavica i simptomi cerebrovaskularne insuficijencije (moguće zbog smanjenja krvnog pritiska)	Nepoznato
Kardiološki poremećaji	Bradikardija, angina pectoris, miokarditis, perikarditis, atrioventrikularni blok	Nepoznato
Vaskularni poremećaji	Ortostatska hipotenzija (smanjiti dnevnu dozu)	Nepoznato
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Kongestija nazalne sluzokože	Nepoznato
Gastrointestinalni poremećaji	Mučnina, povraćanje, abdominalna distenzija, konstipacija, nadimanje, dijareja, kolitis, suva usta, glosodinija, diskoloracija jezika, pankreatitis	Nepoznato
Hepatobilijarni poremećaji	Poremećaji jetre uključujući hepatitis, žuticu	Nepoznato
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Osip (ekcem ili lihenoidna erupcija), toksična epidermalna nekroliza, angioedem, urtikarija	Nepoznato
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Sindrom nalik lupusu, blaga artralgijsa sa ili bez otoka zglobova, mijalgija	Nepoznato
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	Uvećanje dojki, ginekomastija, amenoreja, poremećaji laktacije, poremećaj erektilne funkcije, poremećaji ejakulacije	Nepoznato
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Astenija, edemi (i povećanje telesne mase) koji se smanjuju upotrebom diuretika. (Prekinuti terapiju metildopom ukoliko i dalje traju edemi ili se jave znaci srčane insuficijencije), povišena telesna temperatura.	Nepoznato
Ispitivanja	Pozitivan <i>Coombs</i> -ov test, pozitivan test na antinuklearna antitela, LE ćelije, reumatoidni faktor, poremećaj testova funkcije jetre, povećanje vrednosti uree u krvi.	Nepoznato

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Simptomi

Akutno predoziranje može prouzrokovati akutnu hipotenziju sa drugim simptomima poremećaja centralnog nervnog i gastrointestinalnog sistema (izražena sedacija, slabost, bradikardija, vrtoglavica, ošamućenost, konstipacija, distenzija abdomena, flatulencija, dijareja, mučnina i povraćanje).

Terapija

U slučaju skorijeg uzimanja leka, može se preduzeti gastrična lavaža ili indukovati povraćanje. Ne postoji specifičan antidot. Metildopa se uklanja dijalizom. Terapija je simptomatska. Infuzija može biti korisna za održanje diureze. Posebnu pažnju treba usmeriti na srčanu frekvenciju i minutni volumen, volemiju, elektrolitni status, paralitički ileus, funkciju bubrega i moždanu aktivnost.

Može biti indikovana primena simpatikomimetika. Kod hroničnog predoziranja treba prekinuti primenu metildope.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: antihipertenzivi, metildopa.

ATC šifra: C02AB02

Mehanizam dejstva

Metildopa smanjuje krvni pritisak u ležećem i stojećem položaju. Obično izaziva veliko efektivno snižavanje pritiska u ležećem položaju uz retku simptomatsku posturalnu hipotenziju. Hipotenzija pri vežbanju i dnevne varijacije krvnog pritiska retko se javljaju.

Farmakodinamsko dejstvo

Maksimalno smanjenje krvnog pritiska se javlja od 4 do 6 sati nakon oralne primene leka. Kada se postigne efektivna doza, jasan terapijski odgovor na regulisanje krvnog pritiska se javlja kod većine pacijenata nakon 12 do 24 sata. Nakon obustave primene leka, krvni pritisak se obično vraća do vrednosti pre terapije, u roku od 24 do 48 sati.

Metildopa nema direktan uticaj na srčanu funkciju i obično ne smanjuje brzinu glomerularne filtracije, bubrežni protok krvi ili filtracionu frakciju, minutni volumen srca se obično održava bez ubrzanja rada srca. Kod nekih pacijenata srčani ritam je usporen.

Normalna ili povišena aktivnost renina u plazmi može se smanjiti tokom terapije metildopom.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Resorpcija metildope iz digestivnog trakta je varijabilna i nekompletna.

Distribucija

Bioraspoloživost nakon oralne primene iznosi 25%.

Biotransformacija

Maksimalne koncentracije u plazmi dostižu se nakon 2 do 3 sata od primene, a eliminacija leka je bifazna. Poluvreme eliminacije je $1,8 \pm 0,2$ sata.

Eliminacija

Približno 70% oralnog oblika leka koji se resorbuje izlučuje se urinom u obliku metildope i njenog mono-O-sulfatnog konjugata.

Metildopa prelazi placentnu barijeru, pojavljuje se u krvi pupčanika i u majčinom mleku.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Nema značajnih pretkliničkih podataka o bezbednosti leka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:

- Povidon K 30;
- Skrob, kukuruzni;
- Laktoza, monohidrat;
- Magnezijum-stearat;
- Silicijum dioksid, koloidni, bezvodni;
- Talk.

Film (obloga) tablete:

- Hipromeloza 3 cp;
- Triacetin;
- Titan-dioksid (E 171);
- Talk;
- Chinolingelb lack (E 104);
- Braun lack (E 110, E 122, E 151).

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenjivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25° C, u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti i vlage.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje leka je PVC/PVdC-Al blister folija sa 10 film tableta.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 2 blistera (ukupno 20 film tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

HEMOFARM AD VRŠAC
Beogradski put bb, Vršac

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole: 000457486 2023

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 25.03.1971.

Datum poslednje obnove dozvole: 29.07.2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jul, 2024.