

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Methyldopa STADA® 250 mg Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Filmtablette enthält 250 mg Methyldopa als Methyldopa 1,5 H₂O.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

1 Filmtablette enthält 45,754 mg Lactose-Monohydrat und 1,090 mg Gelborange S, Aluminiumsalz (E 110).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

3. Darreichungsform

Filmtablette

Orange, runde, bikonvexe Filmtablette

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

- Schwangerschaftshypertonie
- Essentielle Hypertonie, (vorzugsweise) in Kombination mit anderen blutdrucksenkenden Mitteln, insbesondere Diuretika.

Methyldopa sollte nur dann angewendet werden, wenn andere antihypertensiv wirkende Substanzen nicht ausreichend wirksam oder kontraindiziert sind.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Höhe der Dosierung und die Dauer der Einnahme muss in jedem Fall vom Arzt unter Kontrolle des Blutdrucks festgelegt werden. Die Behandlung soll einschleichend begonnen werden.

Schwangerschaftshypertonie

250–2000 mg Methyldopa täglich (entsprechend 1–8 Filmtabletten) in mehreren Einzeldosen, initial einschleichend.

Essentielle Hypertonie: [vorzugsweise] in Kombination mit anderen blutdrucksenkenden Mitteln, insbesondere Diuretika
Erwachsene: Tagesdosis 250 mg Methyldopa (entsprechend 1 Filmtablette).

Die Dosierung kann innerhalb einiger Tage bis zur vollwirksamen Dosis gesteigert werden, die durchschnittliche Tagesdosis beträgt 500–750 mg Methyldopa, entsprechend 2–3 Filmtabletten.

Es ist zu beachten, dass die Tagesdosis, sofern sie mehr als 1 Filmtablette beträgt, auf mehrere Einzeldosen zu verteilen ist.

Vorsichts- bzw. Dosierungshinweise für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz wurde eine gesteigerte Empfindlichkeit gegenüber der hypotensiven Wirkung von Methyldopa festgestellt. Der hypotensive Effekt des Methyldopa ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion u. U. lang anhaltend; entsprechend kann eine dauerhafte Blutdrucksenkung bei solchen Patienten mit geringeren Erhaltungsdosen von Methyldopa erzielt werden.

Die Erhaltungsdosis bei fortgeschrittener chronischer Niereninsuffizienz beträgt nicht mehr als 50% der Maximaldosis von Nierengesunden.

Art und Dauer der Anwendung

Die Filmtabletten werden unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit eingenommen.

Wird Methyldopa STADA® 250 mg nach längerer Anwendung abgesetzt, soll die Behandlung nicht abrupt, sondern grundsätzlich langsam ausschleichend beendet werden, um einem Rebound-Effekt vorzubeugen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Methyldopa, Gelborange S, Aluminiumsalz oder einen der sonstigen Bestandteile
- schwere Herzinsuffizienz
- hämolytische Anämien
- akute und chronische Lebererkrankungen
- schwere Nierenfunktionsstörung
- Phäochromozytom
- Depression in der Anamnese.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei plötzlichem Absetzen von Methyldopa kann es zu einem Rebound-Phänomen mit krisenhaftem Blutdruckanstieg kommen, daher muss die Dosis im Bedarfsfall langsam stufenweise reduziert werden.

Wegen möglicher Leberschädigungen sollte die Leberfunktion regelmäßig kontrolliert werden.

Vorsicht ist bei älteren Patienten wegen der erhöhten Sensitivität gegenüber sedierenden und hypotensiven Effekten geboten.

Vor Therapiebeginn und unter einer längerdauernden Behandlung sind Kontrollen des Coombs-Test, des Blutbildes und der Laktatdehydrogenase (LDH) empfehlenswert.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Methyldopa STADA® 250 mg nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Zentraldämpfende Pharmaka und Alkohol verstärken die zentraldämpfende Wirkung.

Die gleichzeitige Gabe von Methyldopa und Lithium kann die Lithiumtoxizität verstärken.

Eisen führt zu einer verminderten Resorption von Methyldopa.

Durch gleichzeitige Gabe von trizyklischen Antidepressiva, Barbituraten, Sympathomimetika und entzündungshemmenden Mitteln wie nichtsteroidalen Antirheumatika, insbesondere durch Indomethazin wird die Blutdrucksenkung abgeschwächt.

Die gleichzeitige Gabe von Betablockern und Methyldopa kann zu schweren Bluthochdruckreaktionen führen.

Bei der gleichzeitigen Gabe eines speziellen Arzneimittels zur Behandlung der Parkinsonkrankheit (L-Dopa) und Methyldopa ist sowohl eine schädigende Wirkung am zentralen Nervensystem (Hemmung der peripheren L-Dopa Decarboxylierung), als auch die Auslösung einer parkinson-ähnlichen Symptomatik (Mechanismus ungeklärt)

möglich. Die blutdrucksenkende Wirkung wird erhöht.

Blutdrucksenkende Arzneimittel, Diuretika, die Herzkraft schwächende Arzneimittel gegen Störungen der Herzschlagfolge (negativ inotrop wirkende Antiarrhythmika) und blutgefäßerweiternde Arzneimittel (Vasodilatoren): Verstärkung der blutdrucksenkenden Wirkung.

Methyldopa kann die blutzuckerspiegelsenkende (hypoglykämische) Wirkung von Tolbutamid verstärken.

Methyldopa kann die Wirkung von Mitteln zur Herabsetzung der Blutgerinnungsfähigkeit (Antikoagulantien) auf die Prothrombinzeit erhöhen.

Methyldopa kann die Wirkung von Ephedrin abschwächen.

Bei gleichzeitiger Gabe von Monoaminoxidase-Hemmstoffen (MAO-Hemmer) kann Methyldopa Kopfschmerzen, Halluzinationen und erhöhten Blutdruck verursachen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Grundsätzlich soll die Indikation zu einer medikamentösen Therapie vor allem im ersten Trimenon der Schwangerschaft streng gestellt werden. Unter Methyldopa können sowohl die Häufigkeit schwerer Hypertonien in der Perinatalphase als auch die Abortrate gesenkt werden, und es gibt keine Hinweise auf kardiovaskuläre oder psychomotorische Schäden bei den Kindern.

Stillzeit

Methyldopa tritt in geringen Mengen in die Muttermilch über.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Die Behandlung der Hypertonie mit diesem Arzneimittel bedarf der regelmäßigen ärztlichen Kontrolle. Durch individuell auftretende unterschiedliche Reaktionen kann das Reaktionsvermögen so weit verändert sein, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn, Dosiserhöhung und Präparatwechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Als häufige Nebenwirkung tritt in den ersten Behandlungswochen bei 1–3% der Patienten Fieber auf, das mit Schüttelfrost verlaufen kann.

Anfänglich auftretende Müdigkeit (Sedierung), Störung der Blutdruckregulation beim Aufstehen vom Liegen zum Stehen (orthostatische Dysregulation) sind ebenfalls häufige Nebenwirkungen.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Gelegentlich: hämolytische Anämie
Selten: Blut- und Blutbildungsstörungen (Agranulozytose, Thrombozytopenie, Leukozytopenie)

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: LE-Syndrom
Sehr selten: Überempfindlichkeitsreaktionen, toxische Nebenwirkungen im Sinne einer Autoimmunerkrankung

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: depressive Verstimmungen, Halluzinationen

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen
Gelegentlich: Schlafstörungen
Selten: parkinsonähnliche Symptome

Herzkrankungen

Häufig: Bradykardie
Selten: Myokarditis
Sehr selten: Verstärkung von Angina-pectoris-Zeichen, Perikarditis

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Trockenheit der Nasenschleimhaut

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Magen-Darm-Störungen, Trockenheit der Mundschleimhaut
Selten: Pankreatitis

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten: pathologische Leberfunktionswerte, akute toxische Lebernekrose (auch während der Schwangerschaft), schwere granulomatöse Hepatitis

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Ödeme
Selten: Exantheme, Lupus erythematodes-ähnliches Syndrom, Hautreaktionen

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Dunkelfärbung des Urins bei Luftkontakt
Selten: retroperitoneale Fibrose

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich: Verstärkung von Potenzstörungen, Verminderung der Libido
Sehr selten: Gynäkomastie, Galaktorrhoe

Nach 6–12-monatiger Behandlung mit Methyldopa findet man bei 10–20% der Patienten einen positiven Coombs-Test, der in der Regel ohne klinische Relevanz ist (Inzidenz einer hämolytischen Anämie absolut ca. 1%). Die Behandlung kann in der Regel unter Kontrollen des Blutbildes fortgesetzt werden.

Die antihypertensive Behandlung mit Methyldopa während der Schwangerschaft kann beim Neugeborenen zu Zittern (neonataler Tremor) führen.
Gelborange S, Aluminiumsalz kann allergische Reaktionen hervorrufen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige

von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn

Website: www.bfarm.de
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung

Das klinische Bild zeigt abhängig vom Ausmaß der Intoxikation im wesentlichen kardiovaskuläre und zentralnervöse Symptome: Mundtrockenheit, starke Müdigkeit bis zu starker Schläfrigkeit (Sedation bis zur Somnolenz), schwere Untertemperatur (Hypothermie), erniedrigter Blutdruck (Hypotonie), Störung der Blutdruckregulation beim Aufrichten vom Liegen zum Stehen (orthostatische Dysregulation), verlangsamter Herzschlag (Bradykardie), Herzrhythmusstörungen (AV-Blockierungen), schwere extrapyramidale Symptomatik, Koma.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Neben allgemeinen Maßnahmen (primäre Giftenfernung) müssen unter intensiv-medizinischen Bedingungen die vitalen Parameter überwacht und ggf. korrigiert werden: ggf. künstliche Beatmung, externer Schrittmacher, i.v.-Gabe von Sympathomimetika und/oder Plasmaexpander. Bei Bradykardie subkutan- oder i.v.-Gabe von Atropin unter EKG-Kontrolle.

Methyldopa ist hämodialysierbar, dabei ist jedoch die kurze Eliminationshalbwertszeit zu berücksichtigen.

Tolazolin und Noradrenalin können als mögliche Antidote angewendet werden.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihypertonikum
ATC-Code: C02AB01

Das Antisymphotonikum Methyldopa ist ein α_2 -selektiver Agonist, dessen Wirkung im Wesentlichen auf das nach Passage der Blut-Hirn-Schranke im Zentralnervensystem gebildete α -Methylnoradrenalin zurückgeführt wird. Die Grundlage für eine ausgeprägte blutdrucksenkende Wirkung des α -Methylnoradrenalins ist seine stimulierende Wirkung auf zentral hemmende α_2 -adrenerge Rezeptoren, was zu einer Abnahme des peripheren Gefäßwiderstandes und zu Blutdrucksenkung führt. Wegen der Notwendigkeit der Metabolisierung treten diese Wirkungen erst nach einigen Stunden ein.

Dieser Wirkungsmechanismus beruht auf der Tatsache, dass Methyldopa gut in das ZNS penetriert und dort größtenteils zum α -Methyldopamin decarboxyliert wird. Dadurch werden die Bildung von Dopamin aus Dopa sowie die analoge Bildung von Serotonin durch Decarboxylierung von 5-Hydroxytryptophan gestört. α -Methyldopamin wird dann durch die Dopamin- α -Hydroxylase zum α -Methylnoradrenalin hydroxyliert, das dann als „falscher Transmitter“ fungiert. Da-

durch wird der Sympathikotonus herabgesetzt.

Methyldopa kann die Retention von Natrium und Flüssigkeit verursachen. Die Entwicklung von Toleranzerscheinungen ist möglich.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Resorption von oral verabreichtem Methyldopa ist variabel und unvollständig. Die Bioverfügbarkeit beträgt etwa 25%. Maximale Plasmakonzentrationen werden nach 2 bis 3 Stunden erreicht, die Plasmahalbwertszeit beträgt etwa 2 Stunden. Die Ausscheidung erfolgt relativ rasch, so dass innerhalb von 48 Stunden etwa 90 % eliminiert sind. Im Urin findet sich überwiegend unverändertes Methyldopa und dessen Konjugat mit Schwefelsäure, weiterhin eine Reihe von Metaboliten und deren Schwefelsäurekonjugate. Die Eiweißbindung von Methyldopa beträgt 10–15%. Methyldopa durchdringt die Plazentaschranke und ist im Nabelschnurblut und in der Muttermilch nachzuweisen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxikologie

Die LD₅₀ Werte schwanken nach oraler Anwendung von Methyldopa in Abhängigkeit von der Tierart beträchtlich. Während an der Maus und Ratte ähnliche Werte vorliegen (Maus: 5.300 mg/kg KG, 5.000 mg/kg KG Ratte) wird die LD₅₀ beim Kaninchen bereits bei 713 mg/kg erreicht. Methyldopa ist somit in die Gruppe der mäßig toxischen Arzneimittel einzuordnen.

Subchronische Toxikologie

Subakute Toxizitätsuntersuchungen an Mäusen und Ratten über einen Zeitraum von 14 Tagen ergaben, dass die Verabreichung von Methyldopa mit dem Futter in einer Dosis, die das Fünf- bis Zehnfache der empfohlenen humantherapeutischen Dosis beträgt, keine toxikologisch relevanten Veränderungen verursachten.

Chronische Toxikologie

Chronische Studien von bis zu einem Jahr Dauer bei oraler Gabe von Methyldopa bis zu 1.800 mg/kg/Tag (Ratten), 1.350 mg/kg/Tag (Hunde) und 1.000 mg/kg/Tag (Affen) führten zu keinen relevanten histopathologischen, hämatologischen oder biochemischen Veränderungen.

Ratten und Mäusen, die Futter mit Methyldopa im Konzentrationsbereich von 3,1 g/kg Futter bis 12,5 g/kg Futter über einen Zeitraum von 2 Jahren erhielten, wiesen Veränderungen im Körpergewicht (5–22% weniger im Vergleich zu Kontrollen) und im Verhalten auf. Bei hoher Dosierung wurden Veränderungen im Vormagen und Anzeichen von Nierenschädigung nachgewiesen.

Bei Dosierungen von Methyldopa, die das Fünf- oder Zehnfache der therapeutischen Dosis betragen, berechnet auf Körpergewichtsbasis, wurden keine pathologisch relevanten Veränderungen nachgewiesen.

Reproduktionstoxikologische Untersuchungen

Reproduktionstoxikologische Untersuchungen wurden an drei aufeinanderfolgenden Mäusegenerationen mit Dosen bis 1.000 mg/kg KG/Tag per os im Futter, an

zwei aufeinanderfolgenden Rattenwürfen mit Dosen von 100 mg/kg KG/Tag per os im Futter sowie an Kaninchen bei Gabe von Dosen bis 200 mg/kg KG/Tag per os vom 8. bis 16. Trächtigkeitstag durchgeführt.

Bei keiner Spezies ergaben sich Anhaltspunkte für eine teratogene Wirkung; die diaplasentare Passage – mit radioaktiver Substanz an der Maus untersucht – erfolgte rasch und praktisch ungehindert.

Mutagenität und Kanzerogenität

Bisherige *in vitro*- und *in vivo*-Untersuchungen zeigten *in vitro* teilweise schwach positive Effekte, ergaben aber keine relevanten Hinweise für ein genotoxisches Potential unter den Bedingungen der klinischen Anwendung.

Langzeitstudien zur kanzerogenen Wirkung an Ratten und Mäusen über einen Zeitraum von 2 Jahren ergaben keine eindeutigen Hinweise auf ein kanzerogenes Potential. Die Inzidenz einiger Tumorarten war unter Methyldopa herabgesetzt.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Hypromellose, Kartoffelstärke, Lactose-Monohydrat, Macrogol 6000, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Maisstärke, Montanglycolwachs, Polyacrylat-Dispersion 30%, Povidon K25, hochdisperses Siliciumdioxid, Simecon-(E,E)-Hexa-2,4-dien-säure-Methylcellulose-Wasser (30 : 0,1 : 2,5 : 67,4), Talkum, Gelborange S, Aluminiumsalz (E 110), Titandioxid (E 171).

6.2 Inkompatibilitäten

Entfällt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über + 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Originalpackung mit 60 und 100 Filmtabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung

STADApHarm GmbH
Stadastraße 2 – 18
61118 Bad Vilbel
Telefon: 06101 603-0
Telefax: 06101 603-259
Internet: www.stada.de

Mitvertrieb

ALIUD PHARMA® GmbH
Gottlieb-Daimler-Straße 19
D-89150 Laichingen
info@aliud.de

8. Zulassungsnummer

6688195.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

11.01.1999/20.08.2012

10. Stand der Information

November 2014

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin