

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELST NAMN

Metyldopa Macure 250 mg filmdragerad tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller metyldopaseskvihydrat motsvarande 250 mg metyldopa.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

Gul, rund, filmdragerad tablett med logotypen "R" på ena sidan och präglad med "MD250" på andra sidan. Tabletten är 10,1 mm i diameter.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Måttlig eller svår hypertoni.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

Vanlig startdos är 250 mg metyldopa 2 eller 3 gånger om dagen de första två dygnet. Justera sedan dagsdosen genom att vid behov öka den med minst 48 timmars mellanrum tills behandlingen ger önskat resultat. Normal dos är mellan 750 mg och 1,5 g per dag, ej att överskrida 3 g per dag.

Hos de flesta patienter som redan behandlas med andra antihypertensiva läkemedel kan behandlingen inledas genom att avsluta administreringen av dessa läkemedel; om nödvändigt gradvis. Vid byte till metyldopa från andra antihypertensiva läkemedel ska dosen av metyldopa begränsas till högst 500 mg per dag i början. Den kan sedan vid behov ökas, med minst 2 dagars mellanrum mellan varje dosökning.

Pediatrisk population

Administrera till en början 10 mg/kg kroppsvikt per dag i 2–4 doser. Justera sedan dosen, antingen genom att öka eller minska den, för att uppnå önskat resultat. Högst dos är 65 mg/kg, ej att överskrida en total dos på 3 g/dag.

Många patienter upplever en sederande effekt, åtminstone i början av behandlingen eller när läkemedelsdosen ökas. Därför kan det vara önskvärt att göra dosökningar genom att först öka kvälldosen.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Metyldopa utsöndras i stor grad av njurarna och patienter med nedsatt njurfunktion kan eventuellt svara på lägre doser.

Administreringssätt

Oral användning.

4.3 Kontraindikationer

- Svår depression
- Aktiv eller tidigare läkemedelsutlöst hepatit eller leversjukdom associerad med metyldopa
- Progredierande leversjukdom som akut eller kronisk hepatit eller cirros
- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Hemolytisk anemi
- Katekolaminproducerande tumör som feokromocytom eller paragangliom
- Porfyri
- Monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare)

Detta läkemedel rekommenderas i allmänhet inte i kombination med alkohol eller läkemedel som innehåller alkohol.

4.4 Varningar och försiktighet

Övervakning av den hematologiska bilden

- Sällsynta fall av hemolytisk anemi i samband med behandling med metyldopa har rapporterats. Om det föreligger symtom som tyder på anemi måste hemoglobin och/eller hematokrit mätas. I fall av anemi måste lämplig blodanalys utföras för att bedöma om hemolys föreligger. Hemolytisk anemi är en indikation för behandlingsutsättning. Utsättning av metyldopa eller insättning av steroidbehandling gör vanligtvis att anemin snabbt går tillbaka. Dödsfall har dock rapporterats.
- Frekvensen av positivt antiglobulintest hos patienter på långvarig metyldopabehandling är 10 till 20 %. Det är inte sannolikt att detta kommer att observeras under långvarig administrering om det inte utvecklas inom de första 12 månaderna. Det kan vara användbart att rutinemässigt göra ett direkt antiglobulintest för att detektera autoimmunitet. I fall av anemi är det av yttersta vikt att bekräfta den autoimmuna mekanismen bakom hemolysen. Detta fenomen är dosberoende. Den lägsta incidensen observeras hos patienter som får metyldopa i doser om 1 g/dag eller mindre. Antiglobulintestet blir negativt under veckorna eller månaderna som följer utsättning av behandlingen. I fall av positivt direkt antiglobulintest innan blodtransfusion ska ett indirekt antiglobulintest göras. Om detta är negativt kan transfusionen genomföras. Om inte ska en specialist konsulteras.
- I sällsynta fall har en reversibel minskning av antalet vita blodkroppar observerats, främst av granulocyter. Antalet granulocyter har snabbt återgått till det normala efter utsättning av behandlingen. Reversibel trombocytopeni har rapporterats i sällsynta fall.

Övervakning av leverfunktionstester

- I enstaka fall har feber uppstått under de tre första veckornas behandling med metyldopa. I några få fall var febern associerad med eosinofili eller med ett eller flera onormala leverfunktionstester. Gulsot med eller utan feber kan också förekomma. Detta debuterar vanligtvis inom behandlingens första två eller tre månader. Hos vissa patienter stämmer testresultaten med de vid kolestas. Sällsynta fall av dödlig levernekros har rapporterats.

- Leverbiopsier från flera patienter med avvikande leverfunktionstester har visat mikroskopisk fokal nekros överensstämmande med läkemedelsöverkänslighet.
- Analysera leverfunktion (transaminaser) och utför fullständig blodstatus med differentialräkning regelbundet under de första 6 till 12 månadernas behandling eller om feber utan känd orsak uppstår (se avsnitt 4.8.). Behandlingen med metyldopa ska sättas ut vid förekomst av feber, avvikande leverfunktionstester eller gulsot. Feber och avvikande leverfunktionstester förknippade med metyldopa har återgått till det normala efter utsättning av behandlingen, vilken inte får återinföras hos dessa patienter. Metyldopa måste användas med försiktighet till patienter med leversjukdom i anamnesen.

Populationer med förhöjd risk

- Vid njursvikt ska dosen minskas. Eftersom metyldopa avlägsnas vid dialys kan hypertoni återuppträffa efter denna behandling.
- Använd låga doser till äldre patienter eftersom de är känsligare (risk för synkope).
- Koreatiska-atetoida rörelser har i sällsynta fall observerats hos patienter med svår bilateral cerebrovaskulär sjukdom. Avbryt behandlingen om detta uppstår.
- Fall av depression har rapporterats efter administrering av metyldopa. Patienten måste övervakas med avseende på tecken på depression, särskilt om depression finns i anamnesen.

Anestesi

- Lägre doser av anestesimedel kan krävas till patienter som behandlas med metyldopa. Om hypotoni uppstår under narkos ska den kontrolleras med vasopressorer. Adrenerga receptorer är fortfarande känsliga under behandling med metyldopa.

Laboratorieanalyser

- Metyldopa kan interferera vid mätning av urinsyra i urin med fosfovolframsyra, av serumkreatinin med alkaliskt pikrat, och av aspartataminotransferas (ASAT) med kolorimetri. Det finns inga rapporter om interferens vid mätning av ASAT med spektrofotometri.
- Metyldopa kan ge upphov till falskt positiva värden vid mätning av katekolaminer i urin: metyldopa fluorescerar i samma våglängder som katekolaminer, vilket kan komplicera diagnosen av katekolaminproducerande tumörer som feokromocytom eller paragangliom.
- Metyldopa interfererar inte med mätning av vaniljmandelsyra med metoder som bygger på konverteringen av vaniljmandelsyra till vanillin.
- Metyldopa är kontraindicerat för behandling av patienter med en katekolaminproducerande tumör som feokromocytom eller paragangliom (se avsnitt 4.3).
- I sällsynta fall kan urin som exponeras för luft bli mörk på grund av nedbrytningen av metyldopa eller dess metaboliter.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Kombinationer som avråds

Alkohol

Alkohol potentierar den sederande effekten av metyldopa. Nedsatt vakenhet kan göra det farligt att köra bil eller använda maskiner.

Undvik att förtära alkoholhaltiga drycker och läkemedel som innehåller alkohol.

Kombinationer kräver försiktighetsåtgärder för användning.

Baklofen

Potentierar den blodtryckssänkande effekten.

Kontrollera blodtrycket och justera dosen av det blodtryckssänkande medlet vid behov.

Litium

Ökning av serumlitium, som kan nå toxiska nivåer med tecken på litiumöverdos. Klinisk övervakning och justering av litiumdosen.

Kombinationer som ska beaktas

Imipraminliknande (tricykliska) antidepressiva, antipsykotika

Blodtryckssänkande effekt och ökad risk för ortostatisk hypotoni (additiv effekt).

Kortikosteroider och tetrakosaktid (systemisk användning) (utom för hydrokortison som används som ersättningsbehandling vid Addisons sjukdom)

Minskning av den blodtryckssänkande effekten (natrium- och vätskeretention förknippad med kortikosteroider).

Amifostin

Potentierar den blodtryckssänkande effekten.

Andra CNS-depressiva läkemedel: morfinderivat (smärtstillande, hostdämpande och ersättningsbehandlingar); bensodiazepiner, ångestdämpande medel utom bensodiazepiner: karbamater, kaptodiam, etifoxin, hypnotika, antipsykotika; sederande H1-antihistaminer: sederande antidepressiva; baklofen; talidomid.

Potentiering av depression av centrala nervsystemet. Nedsatt vakenhet kan göra det farligt att köra bil eller använda maskiner.

Järn

När järn (i form av sulfat eller glukonat) och metyldopa ges samtidigt minskas biotillgängligheten av metyldopa, troligtvis på grund av katering. Detta kan minska den blodtryckssänkande effekten.

Intervall mellan administreringen av dessa preparat ska vara så långt som möjligt.

MAO-hämmare

Se avsnitt 4.3, Kontraindikationer.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Data från djurstudier har inte visat någon teratogen effekt. Eftersom teratogena effekter på djur inte förekommer förväntas ingen fosterskadande effekt på människa. Detta för att ämnen som orsakar fosterskador hos människa till dags dato har funnits vara teratogena hos djur i väl utförda studier på båda arterna.

I en klinisk miljö uppdagades inga specifika fosterskadande eller fetotoxiska effekter av metyldopa vid analys av ett stort antal exponerade graviditeter. Dock skulle avsaknaden av risk endast kunna bekräftas av epidemiologiska studier.

Metyldopa kan därför ordineras under graviditet om det är nödvändigt.

Amning

Läkemedlet utsöndras i bröstmjolk, men i liten utsträckning. Trots avsaknad av epidemiologisk uppföljning har inga särskilda biverkningar rapporterats hittills hos nyfödda barn till behandlade kvinnor.

Fertilitet

Kliniska data om fertilitet finns inte tillgängliga.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Man bör uppmärksamma risken för dåsighet förknippad med användningen av detta läkemedel hos personer som framför fordon och använder maskiner.

4.8 Biverkningar

Sedering, vanligtvis övergående, kan uppstå under den inledande behandlingsperioden eller när dosen ökas. Huvudvärk, asteni eller svaghet kan noteras som tidiga och övergående symtom.

Följande terminologi har använts för att klassificera förekomsten av biverkningar.

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 ($< 1/10\,000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)	Inflammation i spottkörtlarna.
Blodet och lymfsystemet	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)	Hemolytisk anemi, benmärgsaplasi, leukopeni, granulocytopeni, trombocytopeni, eosinofili.
Endokrina systemet	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)	Hyperprolaktinemi.
Psykiatriska tillstånd	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)	Psykologiska störningar med mardrömmar, reversibla psykotiska eller depressiva tillstånd.
Centrala och perifera nervsystemet	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)	Sedering, huvudvärk, yrsel, parestesi, nedsatt mental skärpa, parkinsonism, Bells pares, koreatiska-atetoida rörelser, symtom på cerebrovaskulär insufficiens (kan vara på grund av sänkt blodtryck), svimningskänsla.
Hjärtat	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)	Bradykardi, förvärring av angina pectoris, myokardit, perikardit, atrioventrikulärt block.
Blodkärl	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)	Ortostatisk hypotoni. Ödem (och viktökning) som vanligtvis går

		tillbaka vid användning av ett vätskedrivande medel (avbryt behandlingen med metyldopa om ödemet blir värre eller om det uppstår tecken på hjärtsvikt).
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)	Nästappa.
Magtarmkanalen	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)	Illamående, kräkningar, diarré, måttlig muntorrhet, uppblåsthet, förstoppning, gasavgång, kolit, beläggning på tungan eller "svart" tunga, pankreatit.
Lever och gallvägar	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)	Akut cytolytisk hepatit, aktiv kronisk hepatit, gulsot, med eller utan feber, under behandlingens första 2 eller 3 månader. Denna gulsot kan oftast hänföras till hepatocellulär nekros. Sällsynta dödliga fall har rapporterats. Leverbiopsier från flera patienter med avvikande leverfunktionstester har visat mikroskopisk fokal nekros överensstämmande med läkemedelsöverkänslighet. I några få fall har kolestatisk ikterus observerats. Avvikande leverfunktionstest med gulsot och hepatocellulär skada.
Hud och subkutan vävnad	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)	Lupusliknande syndrom, eksematösa eller likenoida kutana tecken, toxisk epidermal nekrolys, angioödem, urtikaria.
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)	Asteni, mild artralgi med eller utan svullna leder, myalgi.
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)	Sexuell impotens, minskad libido, bröstsvullnad, gynekomasti, galaktorré, amenorré.
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)	Läkemedelsbetingad feber, svaghetskänsla.
Undersökningar och provtagningar	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)	Positivt antiglobulintest, förekomst av antinukleära antikroppar, Le-celler och reumatoid faktor, förhöjt blodurea.

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 via Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

En överdos kan orsaka uttalad hypotoni såväl som neurologiska och gastrointestinala tecken (kraftig sederande effekt, svaghetskänsla eller svimningskänsla, bradykardi, yrsel, förstoppning, uppblåsthet, gasavgång, diarré, illamående, kräkningar).

Behandling:

- inget specifikt antidot
- magsköljning eller framkallande av kräkningar om intaget skedde nyligen
- infusion av intravenös vätska om intaget skedde längre bak i tiden för att främja utsöndring via urinen
- säkra upprätthållandet av hjärtfrekvens och hjärtminutvolym, blodvolym, elektrolytbalans, urinvägsfunktion och hjärnaktivitet
- övervaka med avseende på paralytisk ileus
- administrera vid behov sympatomimetika: noradrenalin, adrenalin, metaraminolbitartrat

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antihypertensiva medel, antiadrenerga preparat med central verkan, ATC-kod: C02AB01 - Hjärta och kretslopp.

Metyldopa är ett centralverkande antihypertensivt medel som hämmar sympatiska tonus: sänkningen av blodtrycket kommer av stimuleringen av alfa-2-adrenerga receptorer i hjärnan, möjligen via "falska neurotransmittorer".

Effekten av metyldopa på balansen för adrenerga aminer, som verkar kunna tillskrivas endast vänsterisomeren, är reversibel.

Den har ingen direkt effekt på hjärt- eller njurfunktion, och sänker vanligtvis inte glomerulär filtration, renalt blodflöde eller filtrationsfraktion. Utsättning av behandlingen följs vanligtvis, inom 48 timmar, av en gradvis återgång till tidigare blodtrycksnivåer, i allmänhet utan rebound-hypertoni.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorptionen av metyldopa uppvisar betydande interindividuella variationer och ligger i genomsnitt på runt 50 %.

Maximala plasmakoncentrationer uppnås inom 2–4 timmar.

Halveringstiden i plasma är 1–2 timmar hos patienter med normal njurfunktion, och ökar hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Den maximala blodtryckssänkningen sker mellan 4 och 6 timmar efter peroral administrering.

Metyldopa utsöndras huvudsakligen via njurarna. Runt 70 % av den absorberade produkten utsöndras i urinen i form av metyldopa och dess sulfaterade metabolit. Njurclearance ligger runt 130 ml/min hos normala individer och är nedsatt hos patienter med njursvikt. Efter peroral administrering är utsöndringen nästan fullständig inom 36 timmar.

Metyldopa korsar placenta och utsöndras i bröstmjöl.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Metyldopa är ett läkemedel för vilket omfattande klinisk erfarenhet har insamlats. Relevant information för förskrivaren finns på andra platser i denna produktresumé.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa
Etylcellulosa
Citronsyra
Dinatriumedetat
Kroskarmellosnatrium
Kolloidal vattenfri kiseldioxid
Magnesiumstearat

Filmdragering

Hypromellos
Titandioxid (E171)
Talk
Citronsyra
Gul järnoxid (E172)
Makrogol

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister av aluminium/PVC/PE/PVDC innehållande 10 tabletter vardera.

Förpackning innehållande 100 tabletter finns tillgänglig.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Macure Pharma ApS
Hejrevej 39
2400 København NV
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MTnr 68064

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE

2026-06-12

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-06-12