

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ALFAMET® 250 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her bir film kaplı tablet 250 mg metildopa içerir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Sarı, yuvarlak, kokusuz, bikonveks film kaplı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

ALFAMET hipertansiyon tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinlerde:

Başlangıç dozu:

Metildopanin mutlak başlangıç dozu ilk 48 saat içinde günde 2 veya 3 defa 250 mg'dır. Yeterli bir yanıt alınana kadar, günlük doz tercihen iki günden az olmayan aralıklarla azaltılabilir veya artırılabilir. Önerilen maksimum günlük doz 3 g'dır. Birçok hasta, "ALFAMET" tedavisine başladığında veya doz artırıldığında iki veya üç gün boyunca sedasyon yaşar. Sedasyonu mümkün olduğu kadar azaltmak için, doz artırımlarına akşamları başlanmalıdır. Doz düzenlemesiyle sabah hipotansiyonu, öğleden sonra kan basıncı kontrolü yapılmaksızın önlenabilir.

Diğer antihipertansif ilaçları alan hastalara bunların yerine metildopa verileceği zaman, düzgün bir geçiş sağlamak için bu ilaçların dozunda ayarlama yapılmasına gerek duyulabilir. Metildopa, tiazidlerin dışında diğer antihipertansif ilaçlarla verileceği zaman, metildopanin başlangıç dozu bölünmüş dozlar halinde günlük en fazla 500 mg olmalıdır; metildopa tiazidlere ek olarak verileceği zaman tiazid dozunu değiştirmek gerekmemektedir.

Diğer antihipertansif ilaçları alan hastalara metildopa verildiğinde, bu ajanların dozunun yumuşak bir geçiş sağlamak için ayarlanması gerekebilir. 50 mg hidroklorotiazide 500 mg metildopa eklendiğinde, iki ajan günde bir kez birlikte verilebilir.

Uygulama şekli:

Ağızdan uygulanır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Metildopa, büyük oranda böbrek yoluyla atılır ve renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda küçük dozlarla yanıt alınabilir.

Karaciğer yetmezliği:

Veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Başlangıç dozu günde 2-4 defa 10 mg/kg'dır. Yeterli bir yanıt alınana kadar günlük doz artırılır ya da azaltılır. Maksimum doz günlük 65 mg/kg veya 3 g'dır (hangisi daha az ise).

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda başlangıç dozu, günde 250 mg'ı aşmayacak şekilde, mümkün olduğunca düşük tutulmalıdır. Bu hastalarda uygun başlangıç dozu 125 mg günde 2 defa olmalı ve gereken şekilde yavaşça artırılmalı fakat günlük maksimum 2g'lık doz aşılmamalıdır. Yaşlı hastalardaki senkop, duyarlılığın artmasıyla ve ilerlemiş arteriosklerotik vasküler rahatsızlıkla ilgili olabilir. Bu durumda yüksek dozlardan kaçınılmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Akut hepatit ve aktif siroz gibi aktif hepatik hastalıklarında,
- Daha önceden metildopa tedavisine bağlı karaciğer rahatsızlığı görülen hallerde,
- Etkin maddeye (önceki metildopa tedavisiyle ilişkili hepatik bozukluklar dahil) veya bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık varsa,
- Depresyonda,
- Monoamino oksidaz inhibitörleri (MAOI) ile tedavi alan kişilerde,
- Feokromositoma veya paraganglioma gibi katekolamin salgılayan bir tümör ile,
- Porfiri ile kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Kazanılmış hemolitik anemi seyrek olarak ortaya çıkmaktadır; anemi düşündürülen semptomlar saptandığında hemogloblin ve/veya hematokrit ölçümü yapılmalıdır. Anemi doğrulanırsa, hemoliz testleri yapılmalıdır. Hemolitik anemi durumunda ALFAMET tedavisi kesilmelidir.

Kortikosterid ile birlikte ya da yalnızca tedavinin kesilmesi genellikle remisyon sağlar. Bununla birlikte seyrek olarak ölüme yol açabilmektedir.

Metildopa ile tedaviye devam eden bazı hastalarda Coombs testi pozitifliği gelişebilir. Farklı araştırmalardan elde edilen bildirimler insidansı ortalama %10-20 olarak vermektedir. Pozitif Coombs testi seyrek olarak tedavinin ilk altı ayında gelişir ve ilk 12 ay içinde gelişmemesi halinde daha sonra ortaya çıkması olası değildir. Gelişimi doza bağlı olup en düşük insidans günde 1 g veya daha az metildopa kullanan hastalarda görülür. Metildopa tedavisi kesildikten sonra genellikle haftalar ya da aylar içinde test negatifleşir.

Pozitif Coombs reaksiyonu hakkındaki önceki bilgiler transfüzyon için çapraz reaksiyonun değerlendirmesinde yardımcı olacaktır. Pozitif Coombs reaksiyonu olan bir hasta minör çapraz reaksiyonda uyumsuzluk gösterdiğinde indirekt Coombs testi yapılmalıdır. Bu test negatif sonuç verirse majör çapraz reaksiyonda uyumlu bulunan kan verilebilir. Test pozitif sonuç verdiğinde transfüzyon kararı bir hematolog tarafından verilmelidir.

Nadiren metildopa tedavisinin ilk 3 haftası içinde, bazı durumlarda eozinofili veya serum alkalinfosfataz, serum transaminazlar (SGOT, SGPT), bilirubin ve protrombin zamanı gibi bazı karaciğer fonksiyon testlerinde veya herhangi birinde anormalliklerle birlikte ateş görülebilir. Ateşli veya ateşsiz sarılık, tedavinin başlarında genellikle ilk 2 ila 3 ay içinde görülebilir. Bulgular bazı hastalarda kolestasis bulguları ile aynıdır. Diğer bulgular ise hepatit ve hepatoselüler hasar ile aynıdır.

Seyrek olarak, metildopa kullanımından sonra fatal hepatik nekroz bildirilmiştir. Karaciğer disfonksiyonu gelişen bazı hastalarda yapılan karaciğer biyopsisinde ilaç hipersensitivitesi ile uyumlu mikroskopik fokal nekroz gösterilmiştir. Bu hepatik değişiklikler aşırı duyarlık reaksiyonları gösterebilir. Periyodik hepatik fonksiyon tayınları ve beyaz kan hücre sayımları tedavinin başında ve tedavinin 6. ile 12. haftası arasında veya tanımlanamayan ateş görülür görülmez yapılmalıdır.

Ateş, karaciğer fonksiyonlarında anormallik veya sarılık görülürse, metildopa tedavisi kesilmelidir. Eğer neden metildopa ise ilaç kesildiği zaman ateş ve karaciğer fonksiyonlarındaki anormallikler normale döner. Bu gibi hastalarda metildopa tekrar kullanılmamalıdır.

Nadiren, başta granülositler olmak üzere beyaz kan hücre miktarının reversibl azalması görülmüştür. Granülosit miktarı ilacın kesilmesiyle hemen normale döner. Nadir olarak granülositopeni vakaları bildirilmiştir. Her vakada, ilaç kesildiği takdirde, akyuvar miktarı normale döner. Reversibl trombositopeni nadiren görülmüştür.

Metildopa, geçmişinde karaciğer rahatsızlığı veya karaciğer fonksiyon bozukluğu olan kişilerde dikkatle kullanılmalıdır.

İlaç, diyaliz ile kandan uzaklaştığından metildopa verilen diyaliz hastalarında, diyalizden sonra hipertansiyon tekrar görülebilir.

Ciddi iki taraflı serebrovasküler rahatsızlığı olan hastalarda metildopa kullanımı sırasında nadiren istem dışı koreoatetotik hareketler gözlenmiştir. Bu hareketler görüldüğünde tedavi kesilmelidir.

Laboratuvar testleri:

Kan sayımı, Coombs testi ve karaciğer fonksiyon testleri, tedavi başlamadan önce ve sonra periyodik aralıklarla önerilmektedir.

İlaç - laboratuvar test etkileşimi:

Metildopa; fosfotungstat metoduyla idrarda ürik asit, alkalik pikrat metoduyla serum kreatinin ve kolorimetrik metodlarla SGOT tayinlerini etkileyebilir. SGOT analizleri için spektrofotometrik metodlarla etkileşim bildirilmemiştir.

Metildopa, katekolaminler gibi aynı dalga boyunda idrar numunelerinde floresans verdiklerinden dolayı, idrar katekolaminleri feokromositoma veya paraganglioma gibi katekolamin salgılayan tümörlerin teşhisini engelleyen yanlış olarak yüksek seviyelerde ölçülebilir. Bu durum feokromositoma teşhisi ile karışır. Feokromositoma olasılığı olan hastayı ameliyat etmeden önce bu fenomeni tanımak önemlidir. Feokromositoma testi için, vanilini vanililmandelik asite (VMA) çeviren metotla VMA'nın ölçümünü metildopa etkilemez. Metildopa, feokromositoma veya paraganglioma gibi katekolamin salgılayan tümörü olan hastaların tedavisi için kontrendikedir.. Nadiren, idrar hava ile temas ettiği zaman metildopa veya metabolitlerinin parçalanmasından dolayı idrar koyulaşabilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Antihipertansifler: Diğer antihipertansiflerin kullanılması hipotansif etki artışına neden olabilir. Yan etki ya da ilaç aşırı duyarlılığı belirtilerini tespit etmek için hastalar dikkatlice izlenmelidir.

Diğer ilaç sınıfları: Metildopanin antihipertansif etkisi semptomimetikler, fenotiyazinler, trisiklik antidepresanlar ve MAOI'ler tarafından azaltılabilir (bkz. bölüm 4.3). Ek olarak, fenotiyazinlerin aditif hipotansif etkileri olabilir.

Demir: Birçok çalışmada demir sülfat ya da demir glukonatın birlikte alınması metildopanin biyoyararlılığında azalma olduğunu göstermektedir. Bu durum, metildopa tedavisi gören hastalarda kan basıncının kontrolünü olumsuz yönde etkileyebilir.

Lityum: Metildopa ve lityumun birlikte kullanıldığı hastalar, lityum toksisite semptomları için dikkatlice izlenmelidir.

Laboratuvar testleri ile etkileşim: Metildopa, fosfotungstat metodu ile yapılan üriner ürik asit ölçümünü, alkalik pikrat metodu ile serum kreatinin ölçümünü ve kolorimetrik metot ile AST (SGOT) ölçümünü etkileyebilir. Spektrofotometrik metot ile etkileşim bildirilmemiştir.

Feokromositoma tanısında, metildopa katekolaminler ile aynı dalga boyunda floresan ışığı yaydığından sahte bir şekilde yüksek miktarlarda üriner katekolamin rapor edilebilir.

Muhtemel feokromositomalı hastalar ameliyata tabi tutulmadan önce bu olayın teşhis edilmesi önemlidir. Metildopa bu metotlarla-VMA'yı vaniline dönüştürme-VMA (vanililmandelik asit) ölçümüyle karışmaz.

Seyrek olarak, idrar boşaltım sonrası havaya maruz kaldığında, metildopa ya da metabolitlerinin çökmesi nedeniyle koyulaşabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Veri yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

Veri yoktur.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):

ALFAMET'in çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanımına, gebelik testi ve doğum kontrolüne ilişkin özel bir öneri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi:

ALFAMET için gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / embriyonal / fetal gelişim / doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir.

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Alfamet gebelik döneminde hipertansiyonun tedavisinde yakın medikal denetim altında kullanılmalıdır. Alfamet'in fetal anomaliye sebep olduğunu veya yenidoğanı etkilediğini gösteren klinik delil yoktur.

Tüm trimesterlerde metildopa kullanımıyla ilgili yayınlanmış raporlar göstermektedir ki hamilelik sırasında metildopa kullanılırsa fetusun zarar görmesi uzak bir ihtimaldir.

Metildopa plasenta bariyerini aşmakta ve kordon kanında bulunmaktadır. Belirgin teratojenik etki rapor edilmemiş olmamakla birlikte fetüse gelebilecek zarar dışlanamaz. Bu nedenle hamile kadınlar ve hamilelik ihtimali bulunan kadınlarda kullanılırken ilaçtan beklenen yararlar muhtemel riskler karşısında değerlendirilmelidir.

Laktasyon dönemi:

Metildopa anne sütüne geçer. İlacın emziren annelerde kullanımı fayda ve olası riskler açısından değerlendirilmelidir.

Üreme yeteneği / Fertilite

Veri yoktur.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

ALFAMET, tedavinin başlangıç ve/veya doz artırıldığı dönemlerde geçici sedasyona neden olabilir. Etkilenen hastaların araç ve makine kullanımı gibi dikkat gerektiren aktivitelerden kaçınması gerekir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Metildopan'ın en yaygın yan etkisi sersemliktir. Ancak bu genellikle geçicidir ve tedavinin başlangıcında veya doz artırıldığında meydana gelebilir. Etkilenen hastalar araç veya makine kullanmaya çalışmamalıdır. Baş ağrısı, asteni veya halsizlik erken ve geçici semptomlar olarak görülebilir. Diğer yan etkiler seyrek.

Görülme sıklığı sınıflandırması için aşağıdaki kural kullanılmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

<u>Sistem-Organ Sınıfı</u>	<u>Görülme Sıklığı</u>	<u>Yan Etkiler</u>
<u>Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar</u>	<u>Bilinmiyor</u>	<u>Sialoadenitis</u>
<u>Kan ve lenfatik sistem hastalıkları</u>	<u>Bilinmiyor</u>	<u>Hemolitik anemi, kemik iliği yetmezliği, lökopeni, granülositopeni, trombositopeni, eozinofili</u>
<u>Endokrin Sistem Hastalıkları</u>	<u>Bilinmiyor</u>	<u>Hiperprolaktinemi</u>
<u>Psikiyatrik Hastalıklar</u>	<u>Bilinmiyor</u>	<u>Kabuslar dahil psişik rahatsızlıklar, hafif psikozlar veya depresyon, azalmış libido</u>
<u>Sinir Sistemi Hastalıkları</u>	<u>Bilinmiyor</u>	<u>Sedasyon (genellikle geçici), baş ağrısı, parestezi, parkinsonizm, VII. sinir felci, koreoatetoz, zihinsel bozukluk, karotis sinus sendromu, baş dönmesi, serebrovasküler yetmezlik belirtileri (düşük kan basıncı kaynaklı olabilir)</u>
<u>Kardiyak bozukluklar</u>	<u>Bilinmiyor</u>	<u>Bradikardi, anjina pectoris, miyokardit, perikardit, atriyoventriküler blok</u>
<u>Vasküler hastalıklar</u>	<u>Bilinmiyor</u>	<u>Ortostatik hipotansiyon (günlük dozu azaltın)</u>
<u>Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları</u>	<u>Bilinmiyor</u>	<u>Burun tıkanıklığı</u>
<u>Gastrointestinal hastalıklar</u>	<u>Bilinmiyor</u>	<u>Mide bulantısı, kusma, abdominal distansiyon, konstipasyon, gaz, ishal, kolit, ağız kuruluğu,</u>

		<u>glossodini, dilde renk değişikliği, pankreatit</u>
<u>Hepato-bilier hastalıklar</u>	<u>Bilinmiyor</u>	<u>Hepatit, sarılık dahil olmak üzere karaciğer bozuklukları</u>
<u>Deri ve deri altı doku hastalıkları</u>	<u>Bilinmiyor</u>	<u>Döküntü (egzama, likenoid döküntü), toksik epidermal nekroliz, anjiyoödem, ürtiker</u>
<u>Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları</u>	<u>Bilinmiyor</u>	<u>Lupus benzeri sendrom, eklem şişliği olan veya olmayan hafif artralji, miyalji</u>
<u>Üreme ve meme hastalıkları</u>	<u>Bilinmiyor</u>	<u>Meme büyümesi, jinekomasti, amenore, emzirme bozukluğu, erektil disfonksiyon, ejakülasyon bozukluğu</u>
<u>Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları</u>	<u>Bilinmiyor</u>	<u>Asteni, ödem (ve kilo alımı) genellikle bir diüretik kullanılarak giderilir. (Ödem ilerlerse veya kalp yetmezliği belirtileri ortaya çıkarsa metildopayı bırakın). pireksiya</u>
<u>Araştırmalar</u>	<u>Bilinmiyor</u>	<u>Pozitif Coombs testi, antinükleer antikor, LE hücreleri ve romatoid faktör için pozitif testler, anormal karaciğer fonksiyon testleri, artmış kan üresi</u>

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)’ne bildirilmesi gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Semptomlar

Akut doz aşımında sinir sistemi ve gastrointestinal fonksiyon bozukluklarına (aşırı sedasyon, halsizlik, bradikardi, baş dönmesi, sersemlik, konstipasyon, distansiyon, gaz, diyare, mide bulantısı ve kusma) atfedilecek diğer yanıtlarla birlikte akut hipotansiyon görülebilir.

Tedavi

Meydana gelebilecek bir doz aşımında, semptomatik ve destekleyici önlemler alınmalıdır. Spesifik bir antidot yoktur. İlaç henüz yutulmuşsa, gastrik lavaj veya kusturma absorpsiyonu azaltabilir. İlaç alımı daha önce olmuşsa, infuzyon idrar atılımını artırmak için yardımcı olabilir. Kalp hızı, output, kan hacmi, elektrolit dengesi, paralitik ileus, üriner fonksiyon ve serebral aktiviteye dikkat edilmelidir.

Levarterenol, epinefrin, metaraminol bitartarat gibi semptomatik ilaçlar endike olabilir. Metildopa kandan diyalizle uzaklaştırılabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik Grup: Antihipertansifler, santral etkili antiadrenerjik ilaçlar, metildopa

ATC kodu: C02AB01

Etki Mekanizması

Metildopa, bir aromatik aminoasit dekarboksilaz inhibitörüdür. Etki mekanizması henüz kesin olarak açıklanmamış olmasına rağmen, metildopa muhtemelen alfa-metilnorepinefrine metabolize olması sonucu alfa-adrenerjik reseptörlerin merkezi inhibitör etkilerini uyararak ve/veya plazma renin aktivitesinin azalmasıyla arteriyel basıncı düşürmektedir. Metildopa serotonin, dopamin, norepinefrin ve epinefrinin doku konsantrasyonlarını azaltmaktadır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Oral metildopa emilimi değişkendir ve eksiktir.

Dağılım:

Oral uygulamadan sonra biyoyararlanımı yaklaşık %25'tir.

Biyotransformasyon:

Plazmadaki doruk konsantrasyonlarına iki ila üç saatte çıkar ve ilacın eliminasyonu, veriliş yolundan bağımsız olarak bifaziktir. Plazma yarılanma ömrü 1.8 ± 0.2 saattir.

Eliminasyon:

Renal atılım, plazmadan ilaç klerensinin yaklaşık üçte ikisini oluşturur.

Doğrusallık / Doğrusal olmayan durum:

Veri yoktur.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Veri yoktur.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Her bir çekirdek tablet:

Sitrik asit

EDTA disodyum

PVP K-30

Kroskarmelloz sodyum
Kolloidal silika
Magnezyum stearat (%88.5)

Film kaplama tabakası:
Polivinil alkol
Titandioksit
Polietilen glikol/ macrogol
Talk
Quinoline Yellow Alüminyum Lake
Yellow Iron Oxide Non-IRR

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizliği yoktur.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Bu ürün ve/veya ambalajı herhangi bir bozukluk içeriyorsa kullanılmamalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

30 film kaplı tabletlik blister ambalajlarda.

6.6. Beşeri Tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Menarini Sağlık ve İlaç Sanayi Ticaret A.Ş.
Maslak Mah. Sümer Sok. No: 4
Maslak Office Building Kat: 7-8
34485 Maslak, Sarıyer/İstanbul
Tel.: (212) 467 11 11
Fax: (212) 467 12 12

8. RUHSAT NUMARASI

125/23

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 10.02.1977
Ruhsat yenileme tarihi: 30.04.2003

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ