

**L-METHYLDOPA TEVA 125 – 250 - 500 MG**  
**omhulde tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**1.3.1 : Productinformatie**

**Datum : 14 november 2016**

**Bladzijde : 1**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

L-Methyldopa Teva 125 mg, omhulde tabletten

L-Methyldopa Teva 250 mg, omhulde tabletten

L-Methyldopa Teva 500 mg, omhulde tabletten

**2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

L-Methyldopa Teva 125 mg bevat methyldopa sesquihydricum overeenkomend met 125 mg, methyldopa (l-vorm).

L-Methyldopa Teva 250 mg bevat methyldopa sesquihydricum overeenkomend met 250 mg, methyldopa (l-vorm).

L-Methyldopa Teva 500 mg bevat methyldopa sesquihydricum overeenkomend met 500 mg, methyldopa (l-vorm).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

**3. FARMACEUTISCHE VORM**

Omhulde tabletten.

L-Methyldopa Teva 125 mg omhulde tabletten zijn geel, rond, gewelfd met de inscriptie "methyldopum 125"

L-Methyldopa Teva 250 mg omhulde tabletten zijn geel, rond, gewelfd met de inscriptie "methyldopum 250"

L-Methyldopa Teva 500 mg omhulde tabletten zijn geel, rond, gewelfd met de inscriptie "methyldopum 500"

**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.

**L-METHYLDOPA TEVA 125 – 250 - 500 MG**  
**omhulde tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**1.3.1 : Productinformatie**

**Datum : 14 november 2016**

**Bladzijde : 2**

***Volwassenen***

De begindosering van L-Methyldopa Teva 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 L-Methyldopa Teva samen met 50 mg hydrochloorthiazide wordt voorgeschreven, kunnen de twee middelen tegelijkertijd eenmaal daags worden gegeven.

Bij vele patiënten treedt gedurende 2-3 dagen sedatie op en wel wanneer de therapie met L-Methyldopa Teva 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 vaataandoeningen. Dit kan worden vermeden door L-Methyldopa Teva lager te doseren. Gewenning kan zich vroeg of ook wel laat tijdens de behandeling ontwikkelen: Verhoging van de dosering van L-Methyldopa Teva of combinatie met een thiazide doet de bloeddruk veelal tot de gewenste waarde dalen.

Staken van de toediening van L-Methyldopa Teva wordt gevolgd door een terugkeer van de hypertensie, in de regel binnen 48 uur. Rebound-Hypertensie als complicatie wordt niet gezien.

Bij de meeste patiënten die al met andere antihypertensiva worden behandeld, kan bij instelling van de therapie met L-Methyldopa Teva 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 L-Methyldopa Teva 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 begindosering bedraagt 10 mg/kg lichaamsgewicht in 2-4 giften. L-Methyldopa Teva 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.

**L-METHYLDOPA TEVA 125 – 250 - 500 MG**  
**omhulde tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**1.3.1 : Productinformatie**

**Datum : 14 november 2016**

**Bladzijde : 3**

#### **4.3 Contra-indicaties**

- overgevoeligheid voor methyldopa of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen)
- patiënten met een actieve leveraandoening, zoals acute hepatitis en actieve cirrose
- patiënten bij wie eerdere methyldopa-therapie geassocieerd werd met leveraandoeningen
- patiënten die behandeld worden met een monoamine-oxidase (MAO)-remmer.

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

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 laboratoriumonderzoekingen 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 methyldopatoediening alleen of toediening van corticosteroïden heeft meestal prompt remissie van de anemie tot gevolg. Gevallen met dodelijke afloop zijn echter, zij het zelden, voorgekomen.

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 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 thrombocytopenie 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 een of meer

**L-METHYLDOPA TEVA 125 – 250 - 500 MG**  
**omhulde tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**  
**1.3.1 : Productinformatie**

**Datum : 14 november 2016**  
**Bladzijde : 4**

leverfunctieproeven. Geelzucht, al dan niet met koorts, kan ook voorkomen, gewoonlijk binnen de eerst 2-3 maanden na aanvang van de therapie. Bij sommige patiënten komen de bevindingen overeen met die van cholestase.

Levernecrose met dodelijk 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 de 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.

Door dialyse wordt methyldopa geëlimineerd; daarom kan na deze ingreep weer hypertensie optreden.

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

#### **Verstoringen van laboratoriumproeven**

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

Daar methyldopa fluorescentie in urinemonsters veroorzaakt bij dezelfde golflengten als catecholaminen, kan dit bij de bepaling van de 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. L-methyldopa Teva is niet van invloed op de bepaling van VMA (vanillylamandelzuur) 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.

**L-METHYLDOPA TEVA 125 – 250 - 500 MG**  
**omhulde tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**  
**1.3.1 : Productinformatie**

**Datum : 14 november 2016**  
**Bladzijde : 5**

#### **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 Teva 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*

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-gelijke 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.

**L-METHYLDOPA TEVA 125 – 250 - 500 MG**  
**omhulde tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**  
**1.3.1 : Productinformatie**

**Datum : 14 november 2016**  
**Bladzijde : 6**

*Adrenaline*

Methyldopa kan de werking van adrenaline verminderen.

*Monoamine oxidase (MAO)remmers*

Zie Contra-indicaties.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, 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 productietoxiciteit. 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.

##### ***Vruchtbaarheid***

Er zijn geen gegevens over een effect van methyldopa op de vruchtbaarheid.

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

Er zijn geen gegevens bekend over het effect van L-Methyldopa Teva 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 L-Methyldopa Teva 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, slapte en zwakte optreden.

De volgende bijwerkingen kunnen optreden tijdens het gebruik van L-Methyldopa Teva.

De bijwerkingen staan hieronder weergegeven per systeem/orgaanklasse en frequentie.

De frequenties zijn als volgt gedefinieerd:

*Zeer vaak ( $\geq 1/10$ )*

*Vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )*

**L-METHYLDOPA TEVA 125 – 250 - 500 MG**  
**omhulde tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 14 november 2016**

**1.3.1 : Productinformatie**

**Bladzijde : 7**

*Soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ )*

*Zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )*

*Zeer zelden ( $< 1/10.000$ )*

*Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).*

***Infecties en parasitaire aandoeningen***

*Niet bekend: sialoadenitis.*

***Bloed- en lymfestelselaandoeningen***

*Niet bekend: leukopenie, granulocytopenie, thrombocytopenie, eosinofilie, hemolytische anemie, beenmergdepressie.*

***Endocriene aandoeningen***

*Niet bekend: hyperprolactinemie.*

***Psychische stoornissen***

*Niet bekend: psychische stoornissen waaronder nachtmerries, sufheid en reversibele lichte psychosen of depressie, verminderde libido.*

***Zenuwstelselaandoeningen***

*Niet bekend: sedering (meestal voorbijgaand), hoofdpijn, paresthesieën, parkinsonisme, verlamming van Bell, onwillekeurige choreo-athetotische bewegingen, duizeligheid, licht gevoel in het hoofd en symptomen van cerebrovasculaire insufficiëntie (kan komen door de bloeddrukdaling).*

***Hartaandoeningen***

*Niet bekend: myocarditis en pericarditis, bradycardie, verergering van angina pectoris.*

***Bloedvataandoeningen***

*Niet bekend: orthostatische hypotensie (dagelijkse dosering verlagen), inspanningshypotensie, verlengde overgevoeligheid van de sinus caroticus.*

***Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen***

*Niet bekend: verstopte neus.*

***Maagdarmsstelselaandoeningen***

*Niet bekend: misselijkheid, braken, opgezetten buik, obstipatie, flatus, diarree, colitis, lichte graad van droge mond, pijnlijke of “zwarte” tong, pancreatitis.*

***Lever- en galaandoeningen***

*Niet bekend: leveraandoeningen waaronder hepatitis, geelzucht.*

***Huid- en onderhuidaandoeningen***

**L-METHYLDOPA TEVA 125 – 250 - 500 MG**  
**omhulde tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**1.3.1 : Productinformatie**

**Datum : 14 november 2016**

**Bladzijde : 8**

*Niet bekend:* uitslag zoals bij eczeem of lichenachtige erupties, toxische epidermale necrolyse.

***Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen***

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

***Zwangerschap, perinatale periode en puerperium***

*Niet bekend:* melkafscheiding.

***Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen***

*Niet bekend:* borstvergroting, gynaecomastie, amenorroe, impotentie.

***Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen***

*Niet bekend:* slapte en zwakte, oedeem (en gewichtstoename) (verbetert gewoonlijk door toediening van een diureticum. Indien het oedeem toeneemt of zich objectieve symptomen van hartinsufficiëntie voordoen, de methyldopatherapie staken), farmacogene koorts.

***Onderzoeken***

*Niet bekend:* afwijkende leverfunctieproeven, positieve Coombs-test, verhoging van het ureumgehalte van het bloed, positieve uitslag van onderzoek op antinucleaire factor, LE-cellen en reumafactor.

## **4.9 Overdosering**

Acute overdosering kan aanleiding geven tot acute hypotensie gevolgd door andere reacties op een verminderde hersen- en maagdarmfunctie (bovenmatige sedering, slapte, bradycardie, duizeligheid, licht gevoel in het hoofd, obstipatie, opgezette buik, flatulentie, diarree, misselijkheid en braken). Indien recent te hoge doses zijn ingenomen, kan maagspoeling of braken de absorptie verminderen; wanneer de ingestie eerder heeft plaatsgevonden, kan de uitscheiding met de urine door infusen worden bevorderd.

Overigens dient symptomatische behandeling ingesteld te worden, waarbij speciaal gelet dient te worden op hartfrequentie en –minuutvolume, bloedvolume, elektrolytenevenwicht, paralytische ileus, urinefunctie en cerebrale activiteit.

De patiënt dient bij voorkeur in liggende houding te worden geobserveerd, eventueel in combinatie met intraveneuze toediening van fysiologisch zout. Toediening van epinefrine (adrenaline) of dopamine kan geïndiceerd zijn. Methyldopa is dialyseerbaar.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**



**L-METHYLDOPA TEVA 125 – 250 - 500 MG**  
**omhulde tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**1.3.1 : Productinformatie**

**Datum : 14 november 2016**

**Bladzijde : 9**

Farmacotherapeutische groep: centraal aangrijpende antihypertensie  
ATC-code: C02AB

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

Methyldopa is een aromatisch-aminozuur-decarboxylasremmer bij dieren en mensen. Het bloeddrukverlagend 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 dierlijke weefsels te verlagen. Bij de mens lijkt de bloeddrukverlagende werkzaamheid uitsluitend door het L-isomeer te worden veroorzaakt.

## **5.2 Farmacokinetische gegevens**

### **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-O-methylalfamethyldopa, 3,4-dihydroxyfenylaceton, alfamethyldopamine, 3-O-methyldopamine 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 2uur. Bij orale toediening is de uitscheiding na 36 uur vrijwel volledig. Methyldopa passeert de placentabarrière en komt in het bloed van de navelstreng en in de moedermelk terecht.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

De orale LD<sub>50</sub> van methyldopa is bij de muis en de rat hoger dan 1,5 kg.  
Subacute orale toxiciteitsstudies bij honden wezen niet op belangrijke histopathologische veranderingen als methyldopa werd toegediend in dosering tot 2.000 mg/kg/dag gedurende vier weken, hoewel bij de maximale dosering inanitie werd waargenomen. Chronische toxiciteitsstudies met

**L-METHYLDOPA TEVA 125 – 250 - 500 MG**  
**omhulde tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**1.3.1 : Productinformatie**

**Datum : 14 november 2016**

**Bladzijde : 10**

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 histopatologische of chemische veranderingen aan het licht. Het mechanisme van het optreden van een positieve Coombs-test is in verschillende diersmodellen onderzocht, waaronder primaten. De resultaten wijzen uit dat een positieve directe Coombs-test met onbekende etiologie soms werd gezien bij hoge doses methyldopa bij honden en ratten. Daarnaast werd bij één hond bij doses van 1.000 mg/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**

Povidon K25 (E1201), citroenzuurmonohydraat (E330), microkristallijne cellulose (E460), natriumcarboxymethylzetmeel, magnesiumstearaat (E572), colloïdaal siliciumdioxide (E551), hydroxypropylmethylcellulose 2910 (E464), macrogol 400, titaandioxide (E171), Chinolinegeel Aluminiumlak (E104), ijzeroxide rood (E 172) en ijzeroxide geel (E 172).

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Geen bijzonderheden.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25°C, in de oorspronkelijke verpakking.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

PVC/Alu blisters  
PP en PE potten

L-Methyldopa Teva 125 mg is verpakt in blisterverpakkingen à 30 tabletten, in potten à 250 tabletten en in eenheidsafleververpakkingen à 50 (50x1) tabletten.

L-Methyldopa Teva 250 mg is verpakt in blisterverpakkingen à 30 tabletten, in potten à 100 en 1000

**L-METHYLDOPA TEVA 125 – 250 - 500 MG**  
**omhulde tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**1.3.1 : Productinformatie**

**Datum : 14 november 2016**

**Bladzijde : 11**

tabletten en in eenheidsafleververpakkingen à 50 (50x1) tabletten.

L-Methyldopa Teva 500 mg is verpakt in blisterverpakkingen à 30 tabletten, in potten à 500 tabletten en in eenheidsafleververpakkingen à 50 (50x1) tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

**6.6 Instructies voor gebruik en verwerking**

Geen bijzonderheden.

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

Teva Nederland BV  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nederland

**8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

RVG 10647, tabletten 125 mg.

RVG 10648, tabletten 250 mg.

RVG 10649, tabletten 500 mg.

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

Datum van de eerste verlening van de vergunning: 21 september 1984.

Datum van laatste verlenging: 21 september 2014

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 1 en 7: 30 november 2016

1116.1v.EV