



Nº Ref.: MT9022/09
VEY/shl

MODIFICA A LABORATORIO CHILE S.A., RESPECTO
DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO METILDOPA
COMPRIMIDOS 250 mg, REGISTRO SANITARIO Nº
F-2275/09

Resolución Exenta RW Nº 16164/10

Santiago, 13 de diciembre de 2010

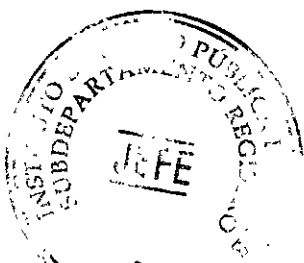
VISTO ESTOS ANTECEDENTES: la presentación de Laboratorio Chile S.A., por la que solicita **nuevo texto de folleto de información al profesional** para el producto farmacéutico **METILDOPA COMPRIMIDOS 250 mg**, registro sanitario Nº F-2275/09; y

TENIENDO PRESENTE: las disposiciones de los artículos 94º y 102º del Código Sanitario; del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, aprobado por el Decreto Supremo Nº 1876 de 1995 del Ministerio de Salud y los artículos 59º letra b) y 61º letra b), del D.F.L. Nº 1 de 2005, y las facultades delegadas por la Resolución Exenta Nº 2291 de 2009, del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

RESOLUCIÓN

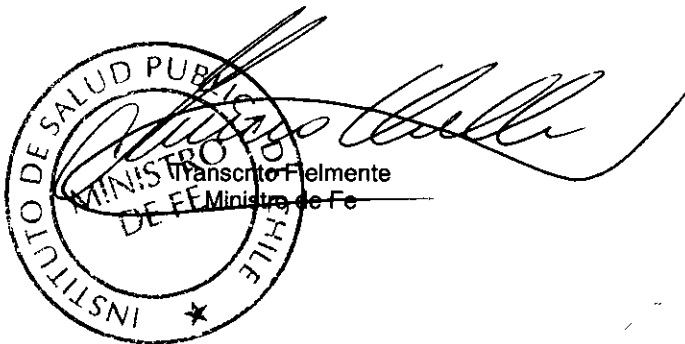
1.- AUTORIZASE el texto de folleto de información al profesional para el producto farmacéutico **METILDOPA COMPRIMIDOS 250 mg**, registro sanitario Nº F-2275/09, concedido a Laboratorio Chile S.A., el cual debe conformar al anexo timbrado de la presente resolución, copia del cual se adjunta a ella para su cumplimiento.

ANÓTESE Y COMUNÍQUESE



DISTRIBUCIÓN:
INTERESADO
UNIDAD DE PROCESOS
GESTIÓN DE TRÁMITES

Q.F. GERMÁN CHAMY CORDOVA
JEFE (S) SUBDEPARTAMENTO REGISTRO
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

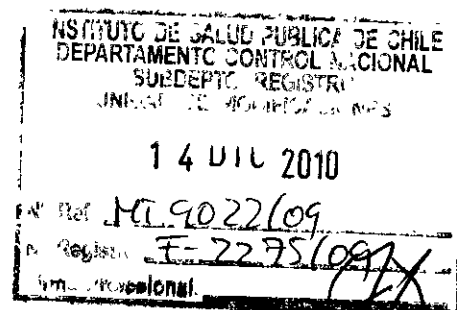


LABORATORIO CHILE S.A. SANTIAGO - CHILE		GERENCIA INVESTIGACION Y CONTROL DE CALIDAD	
DEPARTAMENTO DESARROLLO			
METILDOPA			
Fecha: Agosto 2009	Página: 1	Producto N°Imed-385	Versión : 1

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

1.- Denominación:

Nombre : Metildopa
Principio Activo : Metildopa
Forma Farmacéutica : Comprimidos



2.- Presentación:

- Metildopa 250 mg comprimidos ranurados.

Cada comprimido contiene:

Metildopa (como Sesquihidrato) 250 mg
Excipientes ~~es:~~ Incluir listado cualitativo de excipientes de acuerdo a última fórmula autorizada en el registro sanitario.

3.- Fórmulas:

Fórmula Global : $C_{10}H_{13}NO_4 \cdot 1 \frac{1}{2} H_2O$

P.M. : 238,24

4.- Categoría : Antihipertensivo

5.- Indicaciones:

Tratamiento de la hipertensión moderada a severa cuando las terapias de primera línea farmacológica y no farmacológica han fallado o resultado insuficiente.

LABORATORIO CHILE S.A. SANTIAGO - CHILE		GERENCIA INVESTIGACION Y CONTROL DE CALIDAD	
DEPARTAMENTO DESARROLLO			
METILDOPA			
Fecha: Agosto 2009	Página: 2	Producto N°Imed-385	Versión : 1

~~Metildopa es indicada en el tratamiento de hipertensión moderada a severa, incluyendo las complicadas con daño renal.~~

~~Metildopa puede ser usada intravenosamente en el tratamiento de crisis hipertensiva. Sin embargo, por su inicio de acción lenta, Metildopa generalmente no es indicada como terapia de elección en crisis hipertensivas.~~

6.- Posología:

Dosis inicial en adultos, es 250 mg 2 ó 3 veces al día por dos días. Entonces la dosis es aumentada o disminuida con intervalos de a lo menos 2 días, hasta lograr una respuesta adecuada. La dosis usual de mantención es 500 mg a 2 g diarios dividida en 2 - 4 dosis. Dosis que exceden los 3 g al día, no son recomendadas, sin embargo, algunos pacientes la requieren. En algunos pacientes, la administración de Metildopa puede realizarse en dosis única al acostarse, ésta es suficiente para proveerles un adecuado control de su presión sanguínea durante la terapia de mantención.

En niños la dosis usual, inicial es de 10 mg/Kg diarios o 300 mg/m² al día, administrada en 2-4 dosis divididas. La dosis máxima oral en niños es de 65 mg/Kg al día ó 2 g/m² al día.

En casos de que Metildopa es administrada con otras drogas hipotensoras, la dosis oral adulta inicial, no debe exceder 500 mg diarios en 2 dosis divididas.

Puede ocurrir tolerancia a Metildopa entre el segundo y tercer mes de tratamiento, y se hace necesario incrementar la dosis o usar concomitantemente un diurético tiazídico, para un control efectivo de la presión sanguínea.

7.- Farmacología:

LABORATORIO CHILE S.A. SANTIAGO - CHILE		GERENCIA INVESTIGACION Y CONTROL DE CALIDAD	
DEPARTAMENTO DESARROLLO			
METILDOPA			
Fecha: Agosto 2009	Página: 3	Producto N°Imed-385	Versión : 1

El mecanismo de acción no ha sido totalmente aclarado, pero probablemente sea predominante el efecto sobre el SNC (Sistema Nervioso Central). Metildopa es decarboxilada a la forma de metilnorepinefrina, en el SNC, en donde baja la presión arterial por estimulación de los centros inhibidores de receptores α -adrenérgicos. La reducción de la actividad de renina plasmática (ARP), puede también contribuir al efecto hipotensor de la Metildopa.

Metildopa inhibe la decarboxilación de dihidroxifenilalanina (dopa), el precursor de norepinefrina, y de 5-hidroxitriptofano (5-HTP), el precursor de serotonina, en el SNC y en muchos tejidos periféricos. Aunque el mayor efecto hipotensor no es atribuido a la inhibición de decarboxilasa ni tampoco de otro efecto en nervios simpáticomiméticos periféricos u otros mediadores, contribuciones por el mecanismo periférico no deben ser excluida.

8.- Farmacocinética:

Absorción:

Metildopa es parcialmente absorbida en el tracto gastrointestinal. El grado de absorción es variable en cantidades e individualmente, incluso día a día en el mismo paciente, pero generalmente el 50% de la dosis oral es absorbida. Las concentraciones plasmáticas no siempre guardan relación directa con el efecto terapéutico.

Luego de la administración oral el peak de concentración plasmática ocurre entre la 3ª y 6ª hora. Concentraciones plasmáticas promedio de la droga, 3 horas luego de administrar oralmente 750 mg, son aproximadamente de 3,4 $\mu\text{g/ml}$. La máxima disminución de la presión sanguínea ocurre en las siguientes 4 - 6 horas, luego de la administración oral de Metildopa.

Adecuados niveles de dosificación oral son alcanzados cuando ocurre

LABORATORIO CHILE S.A. SANTIAGO - CHILE		GERENCIA INVESTIGACION Y CONTROL DE CALIDAD	
DEPARTAMENTO DESARROLLO			
METILDOPA			
Fecha: Agosto 2009	Página: 4	Producto N°Imed-385	Versión : 1

una óptima respuesta de la presión sanguínea, en 12 - 24 horas. Luego de la retirada o suspensión del medicamento la presión sanguínea retorna a los niveles pretratamiento dentro de 24 - 48 horas.

Distribución:

Metildopa y sus metabolitos se unen débilmente a proteínas plasmáticas.

Estudios en animales indican que la droga atraviesa la barrera hematoencefálica. En humanos, la Metildopa atraviesa la placenta. Se distribuye dentro de la leche; el peak de concentración en la leche, de Metildopa libre, es aproximadamente un 20 - 35% de lo encontrado en el plasma materno en individuos con terapia continua.

La extensión de la distribución de la Metildopa en la leche no ha sido claramente determinada, pero esta se estima alrededor de un 0,02% de la dosis diaria maternal de 1 g, debe ser ingerida por el lactante y esta cantidad probablemente no tenga importancia clínica.

Eliminación:

Concentraciones plasmáticas de Metildopa declinan de manera bifásica, en pacientes con función renal normal, el 95% de la droga es eliminada durante la fase inicial con una vida media plasmática de 1,8 horas, la segunda fase es muy lenta.

El clearance renal de la droga es disminuído en pacientes con insuficiencia renal. En pacientes con función renal dañada, alrededor del 50% de la droga es excretada durante la fase inicial con una vida media de 3,6 horas.

Metildopa es extensamente metabolizada principalmente al compuesto conjugado, Metildopa mono-o-sulfato, en el tracto gastrointestinal e hígado. La conjugación ocurre en gran parte de la droga, cuando su administración es oral. Este Sulfato conjugado puede ser activo

LABORATORIO CHILE S.A. SANTIAGO - CHILE		GERENCIA INVESTIGACION Y CONTROL DE CALIDAD	
DEPARTAMENTO DESARROLLO			
METILDOPA			
Fecha: Agosto 2009	Página: 5	Producto N°Imed-385	Versión : 1

terapéuticamente.

La velocidad de conjugación, de Metildopa, es disminuida en pacientes con insuficiencia renal.

Metildopa inalterada y sus conjugados son los mayores constituyentes encontrados en el plasma y orina, pero pequeñas cantidades de derivados decarboxilados también han sido identificados.

Metildopa es excretada ampliamente en la orina, por filtración glomerular, principalmente inalterada y como sus derivados sulfato conjugado.

La excreción, de estos metabolitos es retardada y por lo tanto se acumulan en pacientes que presenta insuficiencia renal, esta puede provocar un aumento del efecto hipotensor, durante la terapia en el medicamento.

La metildopa no absorbida, es excretada inalterada por las heces. Esta droga es removida por hemodiálisis y diálisis peritoneal.

9.- Información para su prescripción:

Precauciones:

En ciertos casos, la terapia debería ser iniciada, con un previo recuento de hemoglobina, hematocrito y/o de células sanguíneas rojas; durante la terapia el recuento debe ser periódico para detectar anemia hemolítica si se presenta.

La función hepática, debe ser estudiada periódicamente, especialmente durante las primeras 6 - 12 semanas de terapia o cuando se presentan reacciones sospechosas.

Si se necesita realizar una transfusión en pacientes que reciben Metildopa, se debe conocer primero la positividad de la reacción de Coombs para

LABORATORIO CHILE S.A. SANTIAGO - CHILE		GERENCIA INVESTIGACION Y CONTROL DE CALIDAD	
DEPARTAMENTO DESARROLLO			
METILDOPA			
Fecha: Agosto 2009	Página: 6	Producto N°Imed-385	Versión : 1

evaluar las pruebas sanguíneas cruzadas. Sin embargo, un test directo de Coombs antes de la terapia y después de 6 y 12 meses de terapia puede ser útil.

Un test directo de Coombs positivo previo a una terapia de Metildopa no necesariamente es una contraindicación, para el uso de la droga, en pacientes que reciben Metildopa y necesitan una transfusión, se les debe realizar ambos test de Coombs directo e indirecto. En la ausencia de anemia hemolítica usualmente sólo el test de Coombs directo debe ser positivo. Un test de Coombs directo positivo, no interfiere con lo típico o pruebas sanguíneas cruzadas. Si ambos tests de Coombs son positivos, mayor cantidad de problemas puede ocurrir con las pruebas sanguíneas cruzadas y la asistencia de un experto puede ser requerida.

Si la anemia o el test de Coombs se hacen positivos durante la terapia con Metildopa, se debe realizar un estudio apropiado para determinar la presencia o no de anemia hemolítica, si esto ocurre el medicamento debe ser discontinuado. La anemia usualmente vuelve atrás positivamente, si no ocurre se pueden administrar corticoides y se deben investigar otras posibles causas que la estén provocando. Si la anemia hemolítica es causada por Metildopa, la terapia no debe reiniciarse.

Simultáneamente, si ocurre fiebre inexplicable, función hepática anormal o ictericia durante la terapia, la droga debe ser discontinuada; si estos efectos los causa el medicamento la terapia no se debe reinstituir.

Pacientes que reciben el medicamento y deben ser sometidos a diálisis, pueden ocasionalmente volverse hipertensivos después de la diálisis, ya que Metildopa es dializable.

Los pacientes deben ser advertidos que la droga les puede ocasionar una pérdida de sus habilidades para ejecutar actividades que requieren de alerta mental o coordinación física (ej. operar maquinarias, conducir vehículos motorizados). Rara vez, pueden ocurrir durante la terapia, movimientos involuntarios coreo-atetoides, en pacientes con una daño

LABORATORIO CHILE S.A. SANTIAGO - CHILE		GERENCIA INVESTIGACION Y CONTROL DE CALIDAD	
DEPARTAMENTO DESARROLLO			
METILDOPA			
Fecha: Agosto 2009	Página: 7	Producto N°Imed-385	Versión : 1

cerebrovascular bilateral severo; si estos efectos ocurren el medicamento debe discontinuarse.

Metildopa debe ser usado con precaución en pacientes con historial previo de enfermedad o disfunción hepática y no se recomienda en pacientes con feocromocitoma.

Contraindicaciones:

Metildopa está contraindicado en pacientes con daño hepático activo, así como hepatitis aguda y cirrosis activa. También en pacientes a quienes previamente se les detectó anomalías hepáticas o anemia hemolítica con reacción de Coombs directa positiva, relacionadas directamente con la droga.

• **Pacientes bajo terapia con inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO).**

Otra contraindicación es en aquellos pacientes hipersensitivos al medicamento o a algún componente de su formulación.

Interacciones con otros fármacos:

- Con diuréticos y agentes hipotensivos, el efecto hipotensor de metildopa puede aumentar. Este efecto es utilizado en algunas terapias, pero la dosificación de los medicamentos, debe ser cuidadosamente ajustada.
- Con agentes psicoterapéuticos: Pacientes que reciben Metildopa y fenotiazinas o antidepresivos tricíclicos deben ser monitoreados por una posible inducción de un efecto hipotensor potente. Aunque Metildopa ha sido utilizado con haloperidol y clorpromazina en el tratamiento de pacientes con desórdenes esquizofrénicos y no esquizofrénicos, han desarrollado síntomas así como: retención sicomotora, deterioro de la memoria o inhabilidad para concentrarse cuando el haloperidol fue agregado a la terapia; estos síntomas desaparecen al retirar el haloperidol.

LABORATORIO CHILE S.A. SANTIAGO - CHILE		GERENCIA INVESTIGACION Y CONTROL DE CALIDAD	
DEPARTAMENTO DESARROLLO			
METILDOPA			
Fecha: Agosto 2009	Página: 8	Producto N°Imed-385	Versión : 1

- Pacientes que reciben carbonato de litio han desarrollado signos y síntomas de toxicidad por litio.
- Con levodopa, se produce un efecto hipotensor aditivo. Además de un efecto tóxico en el SNC, causado por metildopa y levodopa administradas en conjunto.
- Con preparaciones orales de Fierro: la administración conjunta de sulfato ferroso (325 mg) o gluconato de fierro (600 mg) con Metildopa, provoca una disminución de la absorción de Metildopa en un 61 a 73%. Además, la administración concomitante de estas preparaciones orales de fierro, parecen afectar el metabolismo de la Metildopa ya que su excreción urinaria disminuye en un 79 - 88% de Metildopa libre y hay un incremento de la excreción urinaria de su sulfato conjugado.
- Con otras drogas: Si es posible, metotrimoprazina no debe ser usada en pacientes que reciben Metildopa ya que puede ocurrir una hipotensión excesiva.

Anestésicos generales: Pacientes que usan Metildopa, y que requieran de aplicación de anestésicos generales, pueden sufrir hipotensión severa. Si ocurre hipotensión durante la anestesia, drogas vasopresoras son usualmente efectivas. En pacientes que reciben Metildopa, norepinefrina debe ser administrada cuidadosamente, comenzando con pequeñas dosis, ya que la magnitud y duración de la respuesta presora de norepinefrina, puede ser acrecentada.

Teóricamente, el efecto de efedrina puede ser reducido, en pacientes tratados con Metildopa, ya que Metildopa reduce la cantidad de norepinefrina en los terminales nerviosos simpáticos y la actividad de efedrina es debido al efecto indirecto, resultante de la liberación de norepinefrina. Clínicamente, el tratamiento con Metildopa disminuye la midriasis producida por efedrina tópica. Teóricamente,

LABORATORIO CHILE S.A. SANTIAGO - CHILE		GERENCIA INVESTIGACION Y CONTROL DE CALIDAD	
DEPARTAMENTO DESARROLLO			
METILDOPA			
Fecha: Agosto 2009	Página: 9	Producto N°Imed-385	Versión : 1

anfetaminas pueden incrementar la actividad simpática, resultando una disminución del efecto hipotensor de Metildopa.

Embarazo, fertilidad y lactancia:

Estudios en reproducción de ratones, conejos y ratas usando Metildopa oral en dosis de 1.000, 200 y 100 mg/Kg, respectivamente, no reveló alguna evidencia de daño en el feto. Estas dosis son 16,6; 3,3 y 1,7 veces respectivamente, el máximo diario de dosis en humanos, cuando son comparadas en base de peso corporal.

Metildopa es probablemente el agente hipotensor más usado a la fecha, en el manejo de hipertensión de madres embarazadas, y la droga es generalmente considerada segura para la madre y el feto cuando se usa en asociaciones en el cuidado de manejo prenatal. Aunque efectos teratogénicos no han sido reportados, la posibilidad que Metildopa pueda causar injuria fetal (ej. fetotoxicidad secundaria a la reducción del flujo sanguíneo placentario) no ha sido excluida.

Si Metildopa es usada durante el embarazo, algunos médicos recomiendan que la terapia con la droga no se inicie entre las 16 y 20^{ava} semanas de gestación.

Además, excesiva reducción de la presión sanguínea debe ser evitada y se debe seguir el tratamiento conservativo., El objetivo del tratamiento de hipertensión crónica durante el embarazo es la reducción a corto plazo del riesgo materno (para prevenir implicaciones cardiovasculares o riesgo de preeclampsia) y posiblemente el riesgo fetal ya que la terapia evita que ocurra un compromiso del bienestar fetal.

Ya que Metildopa es distribuida en la leche, la droga debe ser usada con precaución en mujeres nodrizas, la posibilidad de efectos secundarios en el lactante no debe ser excluida.

LABORATORIO CHILE S.A. SANTIAGO - CHILE		GERENCIA INVESTIGACION Y CONTROL DE CALIDAD	
DEPARTAMENTO DESARROLLO			
METILDOPA			
Fecha: Agosto 2009	Página: 10	Producto N°Imed-385	Versión : 1

La extensión con la cual la Metildopa es distribuida en la leche no ha sido claramente establecida pero la cantidad de droga recibida por un lactante, se cree es pequeña, para ser clínicamente importante. Sin embargo, si una mujer recibe Metildopa y está amamantando, el niño (en particular el prematuro) debe ser monitoreado por efectos potencialmente sistémicos de la droga (ej. disminución de la respiración, de presión sanguínea o de su actividad).

10.- Reacciones Adversas:

Al principio del tratamiento o cuando se aumenta la dosificación puede ocurrir sedación generalmente transitoria. También pueden aparecer cefalea astenia o debilidad como síntomas tempranos pero pasajeros.

Los efectos colaterales importantes de metildopa han sido poco frecuentes; generalmente es bien tolerado.

Se han observado las siguientes reacciones:

Sistema nervioso central:

Sedación (generalmente pasajera) cefalea astenia o debilidad parestesias parkinsonismo parálisis de Bell movimientos coreoatetósicos involuntarios. Trastornos psíquicos que incluyen pesadillas disminución de la agudeza mental y psicosis o depresión leves y reversibles. Vértigo aturdimiento y síntomas de insuficiencia cerebrovascular (que pueden ser debidos a la disminución de la presión arterial).

Cardiovasculares:

Bradicardia hipersensibilidad prolongada del seno carotídeo agravación de la angina de pecho. Hipotensión ortostática (reduzcase la dosificación diaria). Edema (y aumento de peso) que suelen ceder al administrar un diurético. (Si aumenta el edema o aparecen signos de insuficiencia cardiaca suspéndase la administración de metildopa).

Gastrointestinales:

Náuseas, vómito, distensión, abdominal, estreñimiento, meteorismo,

LABORATORIO CHILE S.A. SANTIAGO - CHILE		GERENCIA INVESTIGACION Y CONTROL DE CALIDAD	
DEPARTAMENTO DESARROLLO			
METILDOPA			
Fecha: Agosto 2009	Página: 11	Producto N°Imed-385	Versión : 1

diarrea, colitis ligera, sequedad de boca, lesiones linguales o lengua negra
pancreatitis sialadenitis.

Hepáticas: Trastornos hepáticos incluyendo hepatitis ictericia
anormalidades de las pruebas de funcionamiento hepático.

Hematológicas:

Prueba de Coombs positiva anemia hemolítica depresión de la médula
ósea leucopenia granulocitopenia trombocitopenia eosinofilia. Resultados
positivos en las pruebas de anticuerpos antinucleares de células L.E. y de
factor reumatoide.

Alérgicas:

Fiebre medicamentosa y síndrome lupoide miocarditis pericarditis.

Cutáneas: Erupción eccematoide o liquenoide; necrólisis epidérmica
tóxica.

Otras:

Obstrucción nasal aumento del nitrógeno ureico, aumento del volumen
mamario ginecomastia, secreción láctea hiperprolactinemia, amenorrea,
impotencia disminución de la libido, artralgias leves con o sin
inflamación articular mialgias.

~~a) Aquellas que requieren de atención médica:~~

~~Incidencia más frecuente: Edema periférico.~~

~~Incidencia menos frecuente: Fiebre, cambios del estado mental.~~

~~Rara incidencia: Colestasis o hepatitis y daño hepatocelular; colitis;
anemia hemolítica autoinmune; leucopenia reversible o granulocitopenia
reversible; miocarditis; pancreatitis; lupus eritematoso sistémico;~~

LABORATORIO CHILE S.A. SANTIAGO - CHILE		GERENCIA INVESTIGACION Y CONTROL DE CALIDAD	
DEPARTAMENTO DESARROLLO			
METILDOPA			
Fecha: Agosto 2009	Página: 12	Producto N°Imed-385	Versión : 1

~~trombocitopenia.~~

~~b) Aquellas que requieren atención médica, sólo si continúan o son molestas.~~

~~Incidencia más frecuente: mareos, cefaleas, sequedad de las mucosas.~~

~~Incidencia menos frecuente o rara: Disminución de la habilidad sexual o interés en el sexo, (más común en hombres); diarrea; hiperprolactinemia, náusea o vómitos, hipotensión ortostática, parestesia, bradicardia sinusal.~~

11.- Información Toxicológica:

Efectos clínicos de una sobredosis:

Bradicardia, constipación, diarreas, mareos, flatulencia, distensión gástrica, hipotensión aguda, náusea, sedación excesiva. Vómitos, debilidad.

Tratamiento en sobredosis:

- Los indicados para disminuir la absorción: lavado gástrico o emesis.
- Tratamiento específico: El manejo es sintomático y de soporte. Esto incluye particular atención al latido cardíaco y gasto cardíaco, volumen sanguíneo, balance de electrolitos, íleo paralítico, función urinaria y actividad cerebral. Pueden ser indicado agentes simpaticomiméticos.

LABORATORIO CHILE S.A. SANTIAGO - CHILE		GERENCIA INVESTIGACION Y CONTROL DE CALIDAD	
DEPARTAMENTO DESARROLLO			
METILDOPA			
Fecha: Agosto 2009	Página: 13	Producto N°Imed-385	Versión : 1

12.- Bibliografía:

- THE MERCK INDEX, 12 th ed. 1996.
- USP DI – Drug Information . 2007.
- AHFS, Drug Information. Am. Hosp. Form. Service. 2007

Rev.08.09