ANSM - Mis à jour le : 30/11/2022

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ALDOMET 250 mg, comprimé enrobé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Méthyldopa sesquihydraté..... 282,5000 mg

Quantité correspondant en méthyldopa anhydre..... 250,0000 mg

Pour un comprimé enrobé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé enrobé

Comprimé rond, biconvexe, jaune gravé avec « ALDOMET » sur une face et « 250 » sur l'autre.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Hypertension artérielle modérée ou sévère.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Chez l'adulte : débuter habituellement par 250 mg de méthyldopa 2 ou 3 fois par jour pendant les 48 premières heures.

Ensuite adapter la posologie quotidienne en augmentant, si besoin, par paliers de 48 heures au moins, jusqu'à obtention d'un résultat thérapeutique satisfaisant. La posologie habituelle est de 750 mg à 1,5 g/jour sans dépasser 3 g par jour.

On peut commencer le traitement par la méthyldopa chez la plupart des malades déjà traités par d'autres antihypertenseurs, en cessant l'administration de ces médicaments, d'une façon progressive si nécessaire. Lorsque la méthyldopa prend le relais d'un autre antihypertenseur, sa posologie devra être limitée au début à 500 mg au plus par jour, puis augmentée en fonction des besoins, chaque augmentation des doses devant être séparée de la précédente par un intervalle d'au moins 2 jours.

Population pédiatrique

Chez l'enfant : administrer au début 10 mg/kg de poids corporel et par jour, en 2 à 4 prises.

Ensuite adapter la posologie - augmenter ou réduire les doses - de façon à obtenir un résultat satisfaisant. La posologie maximale est de 65 mg/kg sans dépasser une dose totale de 3 g/jour.

De nombreux malades ressentent un effet sédatif au moins au début du traitement ou lors de l'augmentation des doses du médicament. En conséquence, il apparaît souhaitable que l'augmentation des doses porte d'abord sur la prise du soir.

Mode d’administration

Voie orale

4.3. Contre-indications

Ce médicament NE DOIT PAS ETRE UTILISE dans les cas suivants :

- état dépressif grave,
- antécédents d'hépatite médicamenteuse ou de troubles hépatiques associés à la méthyldopa,
- maladie hépatique évolutive telle qu’hépatite aiguë et chronique ou cirrhose,
- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1,
- anémie hémolytique,
- tumeur sécrétant des catécholamines comme un phéochromocytome ou un paragangliome,
- porphyrie

Ce médicament est généralement déconseillé en cas d'association à l'alcool et aux médicaments contenant de l'alcool

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Contrôle du bilan hématologique

- Une anémie hémolytique acquise a rarement été rapportée en association avec un traitement par la méthyldopa. Devant des symptômes évoquant une anémie, la mesure de l'hémoglobine et/ou de l'hématocrite doit être effectuée. En cas d'anémie, les examens biologiques appropriés doivent être faits afin de déterminer l'existence d'une hémolyse. Une anémie hémolytique est une indication à l'arrêt du traitement. L'arrêt de la méthyldopa ou l'instauration d'une corticothérapie entraîne habituellement une rémission rapide de l'anémie. Cependant, des décès ont été rapportés.

- La fréquence d'un test de Coombs positif chez les malades sous méthyldopa au long cours est de 10 à 20 %. Il est peu probable de l'observer lors d'une administration continue s'il ne se développe pas dans les 12 premiers mois. La pratique d'un test de Coombs direct peut être utile à titre systématique pour détecter une auto-immunisation latente. Elle est indispensable en cas d'anémie pour confirmer le mécanisme auto-immun de l'hémolyse. Ce phénomène est dose-dépendant : l'incidence la plus basse est observée chez les patients recevant une dose

inférieure ou égale à 1 g/jour de méthyldopa. La négativation du test de Coombs survient dans les semaines ou dans les mois qui suivent l'arrêt du traitement. En cas de test de Coombs direct positif avant une transfusion sanguine, réaliser un test de Coombs indirect. S'il est négatif, la transfusion peut être entreprise ; dans le cas contraire, il convient de prendre un avis spécialisé.

- Rarement, une diminution réversible du nombre des globules blancs portant principalement sur les granulocytes a été observée. Le nombre de granulocytes est rapidement retourné à la normale après l'arrêt du traitement. Une thrombopénie réversible a rarement été rapportée.

Contrôle du bilan hépatique

- Occasionnellement, une fièvre est survenue pendant les trois premières semaines de traitement par la méthyldopa. Dans quelques cas, cette fièvre a été associée à une hyperéosinophilie ou à des anomalies d'un ou de plusieurs tests fonctionnels hépatiques. Un ictère, avec ou sans fièvre peut également survenir ; il débute habituellement dans les deux ou trois premiers mois de traitement. Chez quelques malades, les résultats des examens sont compatibles avec ceux d'une cholestase. De rares cas de nécroses hépatiques mortelles ont été rapportés.

- Des biopsies hépatiques effectuées chez plusieurs patients ayant des anomalies de la fonction hépatique ont montré une nécrose focale microscopique, compatible avec une hypersensibilité médicamenteuse.

- Explorer la fonction hépatique (transaminases) et faire pratiquer une numération et une formule sanguine à intervalles réguliers au cours des 6 à 12 premières semaines de traitement ou s'il apparaît une fièvre inexpliquée (voir rubrique 4.8). La survenue d'une fièvre, d'anomalies des tests fonctionnels hépatiques ou d'un ictère doit entraîner l'arrêt du traitement par la méthyldopa. La fièvre et les anomalies des tests fonctionnels hépatiques liées à la prise de méthyldopa, sont normalisées à l'arrêt du traitement, qui ne doit pas être réintroduit chez ces malades. La méthyldopa doit être employée avec précaution chez les malades avec des antécédents d'affection hépatique.

Populations à risque

- En cas d'insuffisance rénale, diminuer les doses. Par ailleurs, la dialyse éliminant la méthyldopa, elle peut être suivie d'une réapparition de l'hypertension artérielle.

- Chez les sujets âgés, en raison d'une sensibilité accrue (syncope), utiliser des doses faibles.

- Chez les malades atteints d'une affection vasculaire cérébrale bilatérale grave, on a pu observer de façon rare des mouvements choréoathétosiques. En pareil cas, arrêter le traitement.

- Des cas de dépression après l’administration de méthyldopa ont été rapportés. Des précautions doivent être prises pour surveiller l’apparition de signes de dépression, en particulier chez les patients ayant des antécédents de dépression.

Anesthésie

- Des doses moindres d'anesthésiques peuvent être nécessaires chez les patients traités par la méthyldopa ; si une hypotension survenait pendant l'anesthésie, elle devrait être contrôlée par des vasopresseurs. Les récepteurs adrénergiques restent sensibles pendant le traitement avec la méthyldopa.

Examens paracliniques

- La méthyldopa peut fausser le dosage de l'acide urique urinaire par la méthode du phosphotungstène, de la créatinine sérique par la méthode du picrate alcalin et des SGOT par colorimétrie. On n'a pas signalé d'interférence avec les méthodes spectrophotométriques pour l'analyse des SGOT.

- La méthyldopa peut donner lieu à des valeurs faussement positives lors du dosage des catécholamines urinaires : la méthyldopa résonne en fluorescence dans les mêmes longueurs d'onde que les catécholamines, ce qui peut brouiller le diagnostic des tumeurs sécrétant des catécholamines comme un phéochromocytome ou un paragangliome.

- La méthyldopa ne fausse pas le dosage des VMA (acide vanillylmandélique) par les méthodes basées sur la conversion de l'acide vanillylmandélique en vanilline.

- La méthyldopa est contre-indiquée pour le traitement des patients atteints d'une tumeur sécrétant des catécholamines comme un phéochromocytome ou un paragangliome (voir rubrique 4.3).

- Dans de rares cas, les urines exposées à l'air peuvent noircir du fait de la décomposition de la méthyldopa ou de ses métabolites.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Associations déconseillées

+ Alcool

Majoration par l'alcool de l'effet sédatif de ces substances. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Baclofène

Majoration de l'effet antihypertenseur.

Surveillance de la tension artérielle et adaptation posologique de l'antihypertenseur si nécessaire.

+ Lithium

Augmentation de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques avec signes de surdosage en lithium. Surveillance clinique et adaptation de la posologie du lithium.

Associations à prendre en compte

+ Antidépresseurs imipraminiques (tricycliques), neuroleptiques

Effet antihypertenseur et risque d'hypotension orthostatique majoré (effet additif).

+ Corticoïdes et tétracosactide (voie générale) (sauf hydrocortisone employée comme traitement substitutif dans la maladie d'Addison).

Diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes).

+ Amifostine.

Majoration de l'effet antihypertenseur.

+ Autres dépresseurs du SNC : dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution) ; benzodiazépines ; anxiolytiques autres que benzodiazépines : carbamates, captodiame, étifoxine, hypnotiques, neuroleptiques ; antihistaminiques H1 sédatifs : antidépresseurs sédatifs ; baclofène ; thalidomide.

Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

En clinique, l'analyse d'un nombre élevé de grossesses exposées n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier de la méthyldopa. Toutefois, seules des études épidémiologiques permettraient de vérifier l'absence de risque.

En conséquence, la méthyldopa peut être prescrite pendant la grossesse si besoin.

Allaitement

Le passage dans le lait maternel existe mais est faible. Malgré l'absence de suivi épidémiologique, aucun effet indésirable particulier n'a été rapporté à ce jour chez le nouveau-né de mère traitée.

Fertilité

Il n’existe pas de données cliniques disponibles sur la fertilité.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'attention est attirée chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines sur les risques de somnolence attachés à l'emploi de ce médicament.

4.8. Effets indésirables

Une sédation habituellement transitoire peut se produire au cours de la période initiale de traitement ou lorsque la dose est augmentée. Céphalées, asthénie ou faiblesse peuvent être notés comme des symptômes précoces et transitoires.

Les effets indésirables ci-dessous ont été classés comme suit par la fréquence de leur occurrence :

Très fréquent (? 1/10)

Fréquent (? 1/100, 1/10)

Peu fréquent (? 1/1 000, 1/100)

Rare (? 1/10 000, 1/1000)

Très rare (1/10 000)

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base de données disponibles)

Infections et infestations

Fréquence indéterminée : Inflammation des glandes salivaires.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Fréquence indéterminée : Anémie hémolytique, aplasie médullaire, leucopénie, granulocytopénie, thrombocytopénie, hyperéosinophilie.

Affections endocriniennes

Fréquence indéterminée : Hyperprolactinémie.

Affections psychiatriques

Fréquence indéterminée : Troubles psychiques avec cauchemars, états psychotiques ou dépressifs réversibles.

Affections du système nerveux

Fréquence indéterminée : Sédation, céphalées, étourdissements

Paresthésies, perturbation de l'acuité mentale.

Syndrome parkinsonien, paralysie faciale périphérique, mouvements choréoathétosiques, symptômes d'insuffisance vasculaire cérébrale (pouvant être en rapport avec la baisse de la pression artérielle).

Sensation de tête vide.

Affections cardiaques

Fréquence indéterminée : Bradycardie, aggravation d'une angine de poitrine, myocardite, péricardite.

Bloc auriculo-ventriculaire.

Affections vasculaires

Fréquence indéterminée : Hypotension orthostatique, oedèmes (et prise de poids) régressant habituellement sous l'effet d'un diurétique (arrêter le traitement par la méthyldopa si les œdèmes s'accentuent ou s'il apparaît des signes d'insuffisance cardiaque).

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquence indéterminée : Congestion nasale.

Affections gastro-intestinales

Fréquence indéterminée : Nausées, vomissements, diarrhée, sécheresse modérée de la bouche.

Ballonnement abdominal, constipation, flatulence, colite, langue saburrale ou « noire », pancréatite,

Affections hépatobiliaires

Fréquence indéterminée : Hépatites aiguës cytolytiques, hépatites chroniques actives, ictère, avec ou sans fièvre, au cours des 2 ou 3 premiers mois du traitement. Cet ictère est habituellement dû à une nécrose hépatocellulaire. On a rapporté quelques rares cas mortels. Les biopsies hépatiques effectuées chez plusieurs malades ayant des troubles fonctionnels hépatiques ont révélé une nécrose focale microscopique compatible avec une hypersensibilité médicamenteuse. Dans quelques cas, un ictère cholestatique a été observé. Anomalies des tests fonctionnels hépatiques avec ictère et lésions hépatocellulaires.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquence indéterminée : Syndrome lupique, signes cutanés de type eczémateux ou lichénoïde, nécrose épidermique toxique,

Angioedème, urticaire.

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Fréquence indéterminée : Asthénie.

Arthralgies discrètes avec ou sans tuméfaction de l'articulation, myalgies.

Affections des organes de reproduction et du sein

Fréquence indéterminée : Impuissance sexuelle, baisse de la libido.

Gonflement des seins, gynécomastie, galactorrhée, aménorrhée.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquence indéterminée : Fièvre médicamenteuse

Sensation de faiblesse.

Investigations

Fréquence indéterminée : Test de Coombs positif.

Présence d'anticorps antinucléaires, des cellules LE, et du facteur rhumatoïde, élévation de l'urée sanguine.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Un surdosage peut entraîner une hypotension marquée ainsi que des signes neurologiques et digestifs (effet sédatif excessif, sensation de faiblesse ou de tête vide, bradycardie, étourdissements, constipation, ballonnement abdominal, flatulence, diarrhée, nausée, vomissements).

Traitement :

- pas d'antidote spécifique;
- lavage gastrique ou induction de vomissements si l'ingestion est récente ;
- perfusion si l'ingestion est moins récente afin de favoriser l'excrétion urinaire ;
- veiller au maintien du rythme et du débit cardiaques, de la volémie, de l'équilibre électrolytique, de la fonction urinaire et de l'activité cérébrale;
- surveiller la survenue d'un iléus paralytique;
- administrer si besoin des sympathomimétiques : noradrénaline, adrénaline, bitartrate de métaraminol.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ANTI-HYPERTENSEUR/SYMPATHOLYTIQUE D'ACTION CENTRALE, code ATC : C02AB02-système cardio-vasculaire.

La méthyldopa est un antihypertenseur central qui inhibe le tonus sympathique : la baisse de la pression artérielle résulte de la stimulation des récepteurs alpha2-adrénergiques centraux, éventuellement par l'intermédiaire de « faux neurotransmetteurs ».

L'effet de la méthyldopa sur l'équilibre des amines adrénergiques dû, semble-t-il, exclusivement à l'isomère gauche, est réversible.

Elle n'a pas d'effet direct sur les fonctions cardiaque ou rénale, ne réduit pas habituellement la filtration glomérulaire, le débit sanguin rénal, la fraction de filtration. L'arrêt du traitement est suivi, habituellement dans les 48 heures, d'un retour progressif aux chiffres tensionnels antérieurs, en général sans rebond hypertensif.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

L'absorption de la méthyldopa montre des variations inter-individuelles importantes et se situe en moyenne autour de 50 %.

La baisse maximale de la pression artérielle a lieu entre 4 et 6 heures après l'administration orale.

L'excrétion de la méthyldopa est essentiellement rénale. Environ 70 % de la quantité de produit absorbé sont excrétés dans les urines sous forme de méthyldopa et de son métabolite sulfoconjugué. La clairance rénale est de l'ordre de 130 ml/min chez le sujet normal ; elle est diminuée chez l'insuffisant rénal. Après administration orale, l'excrétion est quasi complète au bout de 36 heures.

La méthyldopa traverse le placenta et passe dans le lait maternel.

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Acide citrique anhydre, calcium édétate de sodium, éthylcellulose, galactomannane du guar, cellulose en poudre, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, OPADRY JAUNE (acide citrique monohydraté, hypromellose, dioxyde de titane(E171), laque aluminique de jaune de quinoléine (E104), oxyde de fer rouge, propylèneglycol, talc) (E172), cire de carnauba.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium), boite de 30

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Pas de précautions particulières de conservation.

7. TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

H.A.C PHARMA
43 AVENUE DE LA COTE DE NACRE
PERICENTRE II
14000 CAEN

8. NUMERO(S) D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 300 219 8 9 : 30 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L’AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I