



CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dopegyt, 250 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 250 mg metyldopy (*Methyldopum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Tabletki są: białe lub szarobiałe, płaskie tabletki dwuwypukłe, ze ściętymi brzegami, z napisem Dopegyt po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Łagodne i umiarkowane nadciśnienie tętnicze.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Tabletki do stosowania doustnego.

Dawkowanie ustala się indywidualnie dla każdego pacjenta.

Tabletki można przyjmować przed lub po posiłku.

Dorośli: początkowa dawka metyldopy wynosi zwykle 250 mg w ciągu dwóch pierwszych dni. Dawkę można zwiększać co drugi dzień o 250 mg aż do uzyskania oczekiwanego obniżenia ciśnienia. Maksymalna dawka dobową wynosi 2 g w 2-4 dawkach podzielonych. Następnie dawkę można stopniowo zmniejszać co drugi dzień o 250 mg aż do osiągnięcia dawki podtrzymującej.

Po 2 lub 3 miesiącach leczenia może rozwinąć się tolerancja na lek. Skuteczną kontrolę ciśnienia można przywrócić poprzez dodanie leku moczopędnego lub zwiększenie dawki metyldopy.

Pacjenci w podeszłym wieku: zazwyczaj stosowana dawka początkowa wynosi 125 mg na dobę. Dawka początkowa nie powinna być większa niż 250 mg, gdyż u osób starszych częściej występuje niepożądane działanie sedatywne. W razie potrzeby dawkę można

zwiększać w odstępach co dwa dni do maksymalnej dawki 2000 mg, której nie należy przekraczać.

Pacjenci z zaburzoną czynnością nerek: konieczne są mniejsze dawki leku. W przypadku niewielkiej niewydolności nerek (wskaźnik przesączania kłębuszkowego (GFR) > 50 ml/min) odstęp między poszczególnymi dawkami powinny wynosić 8 godzin, w niewydolności nerek umiarkowanego stopnia (GFR = 10-50 ml/min) – od 8 do 12 godzin a w ciężkiej niewydolności nerek (GFR < 10 ml/min) – od 12 do 24 godzin. W związku z tym, że metyldopa jest usuwana w czasie dializy, aby uniknąć zwiększenia ciśnienia tętniczego należy podać po dializie dodatkową dawkę 250 mg leku (patrz również punkt 4.4).

Dzieci: zalecana dawka początkowa metyldopy wynosi 10 mg/kg mc. na dobę i jest podawana w 2 – 3 dawkach podzielonych. W razie potrzeby dawkę dobową można stopniowo zwiększać, w odstępach czasu nie mniejszych niż co dwa dni, do dawki 65 mg/kg mc. Dawka dobowa nie powinna przekraczać 2000 mg.

4.3 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na metyldopę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą leku,
- czynna choroba wątroby (np. ostre zapalenie wątroby, marskość wątroby),
- choroba wątroby indukowana metyldopą w wywiadzie,
- jednoczesne leczenie inhibitorem MAO,
- depresja,
- guz chromochłonny,
- niedokrwistość hemolityczna z autoagresji,
- porfiria,
- zaburzenia seksualne (zaburzenia ejakulacji, ginekomastia, obniżenie libido).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podczas rozpoczynania leczenia metyldopą, w ciągu pierwszych 6 do 10 tygodni leczenia należy wykonać morfologię krwi i bezpośredni test Coombsa a następnie powtarzać te badania co pół roku lub rok. U 10 do 20 % leczonych metyldopą spotyka się dodatni test Coombsa, zwłaszcza u pacjentów otrzymujących dawki większe niż 1000 mg na dobę przez pół roku lub rok. U tych pacjentów w około 5% przypadków może rozwinąć się niedokrwistość hemolityczna. W takiej sytuacji bezwzględnie należy odstawić metyldopę. Niedokrwistość hemolityczna ustępuje po odstawieniu metyldopy. Jeśli nie ustąpi, konieczne jest leczenie kortykosteroidami. Należy również wziąć pod uwagę inne ewentualne przyczyny niedokrwistości hemolitycznej. Jeśli przyczyną anemii hemolitycznej była metyldopa taki pacjent nigdy więcej nie powinien przyjmować metyldopy. Dodatni test Coombsa staje się ujemny w ciągu kilku tygodni lub miesięcy po odstawieniu leku.

Sam dodatni wynik testu Coombsa, obecny wcześniej lub pojawiający się w czasie leczenia, nie stanowi przeciwwskazania do leczenia metyldopą. Jeśli dodatni test Coombsa

pojawi się w czasie stosowania metyldopy, należy sprawdzić, czy pacjent nie ma niedokrwistości hemolitycznej i czy dodatni test Coombsa nie stanowi problemu klinicznego. Na przykład, oprócz dodatniego bezpośredniego testu Coombsa rzadziej może pojawić się dodatni wynik pośredniego testu Coombsa, który może utrudniać próbę krzyżową krwi. Jeśli u pacjenta leczonego lekiem Dopegyt zaistnieje potrzeba przeprowadzenia transfuzji krwi, należy wykonać zarówno bezpośredni jak i pośredni test Coombsa. Jeśli nie ma anemii hemolitycznej zwykle dodatni będzie tylko bezpośredni test Coombsa. Jeśli tylko bezpośredni test Coombsa jest dodatni nie przeszkadza to w oznaczaniu grupy krwi ani w próbie krzyżowej. Jeśli dodatni jest również pośredni test Coombsa potrzebna będzie pomoc hematologa lub transfuzjologa.

W czasie pierwszych 6 do 12 tygodni leczenia lub w razie gorączki o nieznannej przyczynie konieczne jest wykonanie badań czynności wątroby. Jeśli pojawią się nieprawidłowe stężenia enzymów wątrobowych lub żółtaczkę należy podejrzewać reakcję nadwrażliwości, która może powodować cholestazę, uszkodzenie komórki wątroby lub zapalenie wątroby. Bardzo rzadko może dojść do martwicy wątroby prowadzącej do zgonu. Dlatego jeśli pojawią się nieprawidłowe stężenia enzymów wątrobowych lub objawy niewydolności wątroby należy natychmiast zakończyć leczenie metyldopą. Tacy pacjenci nigdy więcej nie powinni otrzymywać metyldopy. Gorączka i zaburzenia czynności wątroby, które były wywołane nadwrażliwością na metyldopę, ustępują po odstawieniu leku. U tych chorych nie wolno ponownie stosować metyldopy. U pacjentów z chorobami wątroby lub zaburzeniami czynności wątroby w wywiadzie należy zachować bardzo dużą ostrożność.

W rzadkich przypadkach w czasie leczenia może wystąpić granulocytopenia i trombocytopenia, które zwykle ustępują po odstawieniu metyldopy.

U niektórych pacjentów w czasie stosowania metyldopy mogą pojawić się obrzęki i zwiększenie masy ciała, które można leczyć dodaniem leku moczopędnego. Nie należy kontynuować leczenia metyldopą jeśli obrzęki nasilają się lub jeśli pojawiają się objawy niewydolności serca.

Metyldopa jest usuwana w czasie dializy i dlatego po zabiegu ponownie może pojawić się wysokie ciśnienie tętnicze (patrz również punkty 4.2 i 5.2).

Ponieważ metyldopa wykazuje fluorescencję przy takiej samej długości fal jak katecholaminy mogą zostać wykryte duże ilości katecholamin w moczu, co utrudnia rozpoznanie guza chromochłonnego. Metyldopa nie ma jednak wpływu na oznaczanie VMA (kwasu wanilinomigdałowego).

U pacjentów stosujących metyldopę należy stosować mniejsze dawki leków znieczulających. Jeśli w czasie znieczulenia wystąpi hipotonia należy zastosować leki wazopresyjne. Receptory adrenergiczne zachowują wrażliwość w czasie leczenia metyldopą (patrz również punkt 4.5).

U pacjentów z ciężką obustronną chorobą naczyń mózgowych w rzadkich przypadkach mogą występować mimowolne ruchy choreoatetotyczne (patrz również punkt 4.8).

Należy zachować bardzo dużą ostrożność stosując metyldopę u pacjentów z porfirią wątrobową i u ich bliskich krewnych.

Podczas terapii metyldopą nie wolno spożywać napojów alkoholowych (patrz punkt 4.5).

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie wolno stosować leku jednocześnie z:

- Inhibitorami MAO (patrz również punkt 4.3).

Należy zachować ostrożność jeśli jednocześnie stosuje się następujące leki:

Leki **osłabiające** hipotensyjne działanie Dopegytu:

- Sympatykomimetyki,
- Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne,
- Fenotiazyny,
- Doustne preparaty żelaza (dostępność biologiczna metyldopy może się zmniejszyć),
- Niesteroidowe leki przeciwzapalne,
- Leki zawierające estrogeny.

Leki **nasilające** hipotensyjne działanie Dopegytu:

- Inne leki hipotensyjne (addycyjny efekt hipotensyjny),
- Preparaty znieczulające (patrz również punkt 4.4).

Metyldopa i poniższe leki mogą nawzajem **modyfikować** swoje działanie:

- lit (niebezpieczeństwo nasilenia się toksyczności litu),
- lewodopa (osłabienie działania przeciwparkinsonowskiego, nasilenie niepożądanego działania na OUN),
- alkohol, leki o depresyjnym działaniu na OUN (nasilenie depresyjnego działania na OUN),
- leki przeciwzakrzepowe (nasilony efekt przeciwkrzepliwy, niebezpieczeństwo krwawienia),
- bromokryptyna (możliwy niekorzystny wpływ na stężenie prolaktyny),
- haloperydol (możliwe zaburzenia funkcji poznawczych – dezorientacja, stan splątania).

4.6 Cięża i laktacja

Dane przedkliniczne:

Badania dotyczące reprodukcji przeprowadzone z dużymi doustnymi dawkami metyldopy (1000 mg/kg u myszy, 200 mg/kg u królików, 100 mg/kg u szczurów) nie dostarczyły dowodów toksycznego działania na płód.

Dane dotyczące człowieka:

Ciąża

Badania kliniczne: W czasie leczenia metyldopą w drugim i trzecim trymestrze ciąży nie obserwowano szkodliwego działania leku na płód ani na noworodka. Nie ma jednak odpowiednich lub dobrze kontrolowanych badań dotyczących pierwszego trymestru ciąży. U dzieci urodzonych przez matki z nadciśnieniem tętniczym leczone metyldopą od 26. tygodnia ciąży nie stwierdzono niepożądanego działania leku. U kobiet w trzecim trymestrze ciąży rokowanie dla płodu było lepsze u kobiet leczonych niż nieleczonych. Ponieważ badania dotyczące reprodukcji prowadzone u zwierząt nie zawsze pozwalają przewidzieć reakcję na lek u człowieka, leczenie metyldopą można stosować jedynie w przypadkach zdecydowanej konieczności, po starannej ocenie korzyści i ryzyka.

Laktacja

Metyldopa przenika do mleka kobiecego. Leczenie metyldopą u kobiet karmiących piersią można rozpocząć tylko po starannej ocenie korzyści i ryzyka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu

Metyldopa może powodować przemijające objawy sedatywne szczególnie na początku leczenia i w czasie zwiększania dawki leku. Jeśli objawy sedatywne wystąpią nie należy prowadzić samochodu ani obsługiwać urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Na początku leczenia lub w okresie zwiększania dawki może występować przemijająca senność, bóle głowy i osłabienie. Ponadto mogą wystąpić inne objawy niepożądane wymienione poniżej.

Zaburzenia serca:

zaostrenie dławicy piersiowej, zastoinowa niewydolność serca, bradykardia zatokowa, nadwrażliwość zatoki tętnicy szyjnej, hipotonia ortostatyczna, obrzęki, zwiększenie masy ciała.

Obrzęk i zwiększenie masy ciała zwykle ustępują po zastosowaniu leku moczopędnego. Jeśli obrzęk nasili się lub pojawią się objawy niewydolności serca należy przerwać leczenie metyldopą.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

dodatni test Coombsa (patrz punkt 4.4), anemia hemolityczna, leukopenia, granulocytopenia, trombocytopenia, depresja szpiku kostnego.

Zaburzenia układu nerwowego:

parkinsonizm, samoistne porażenie nerwu twarzowego, ruchy choreatetyczne, zaburzenia krążenia mózgowego (prawdopodobnie na skutek obniżenia ciśnienia tętniczego), zaburzenia psychiczne takie jak koszmary nocne, łagodne psychozy lub depresja, bóle głowy, sedacja (zwykle przemijająca), astenia lub osłabienie, zawroty głowy, parestezje, zmniejszenie libido.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:
przekrwienie błony śluzowej nosa.

Zaburzenia żołądka i jelit:
zapalenie trzustki, jelit, biegunka, zapalenie ślinianek, ból lub czarny język, nudności,
zaparcia, wzdęcia, gazy, suchość jamy ustnej.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:
toksyczna nekroliza naskórka, egzema lub liszaj.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:
ból stawów z lub bez obrzęku, bóle mięśni.

Zaburzenia endokrynologiczne:
hyperprolaktynemia, ginekomastia, powiększenie piersi, mlekotok, brak miesiączki.

Zaburzenia układu immunologicznego:
zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie osierdzia, zapalenie naczyń, zespół
toczniopodobny, gorączka polekowa, eozynofilia.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:
zapalenie wątroby, martwica wątroby, cholestaza, żółtaczką, zaburzenia aktywności
enzymów wątrobowych (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:
impotencja, zaburzenia ejakulacji.

Badania diagnostyczne:
zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi, dodatnie wyniki badań dotyczące
przeciwciał przeciwjądrowych, komórek LE i czynnika reumatoidalnego.

4.9 Przedawkowanie

Objawy: nagłe obniżenie ciśnienia, znaczna senność, osłabienie, bradykardia, zawroty
głowy, zaparcie, wzdęcie brzucha, gazy, biegunka, nudności, wymioty.
Leczenie: tuż po przedawkowaniu: płukanie żołądka i indukowanie wymiotów mogą
zmniejszyć ilość wchłoniętego leku. Gdy lek już został wchłonięty infuzje płynów mogą
zwiększyć oddawanie moczu. Należy starannie monitorować czynność serca, objętość
krwi, równowagę elektrolitową, pracę jelit, czynność nerek i funkcje mózgowie. W razie
potrzeby można podać leki sympatykomimetyczne (np. adrenalinę).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: metyldopa Kod ATC: C02A B01

Metyldopa, substancja czynna leku Dopegyt, jest to lek hipotensyjny o działaniu ośrodkowym. Mechanizm działania metyldopy nie został w pełni poznany. Po przeniknięciu do ośrodkowego układu nerwowego lek wywiera działanie hipotensyjne poprzez swój aktywny metabolit (alfa-metyl-noradrenalinę) w kilku mechanizmach:

- zmniejsza napięcie układu współczulnego poprzez stymulację ośrodkowych, hamujących receptorów presynaptycznych alfa₂,
- działa jako fałszywy neurotransmitter zastępując endogenną dopaminę na zakończeniach nerwów dopaminergicznych,
- zmniejsza aktywność reninową osocza i obwodowy opór naczyniowy,
- hamując enzym dopa-dekarboksylazę zmniejsza syntezę noradrenaliny, dopaminy, serotoniny i stężenia noradrenaliny i adrenaliny w tkankach.

Metyldopa nie ma bezpośredniego wpływu na czynność serca, nie zmniejsza rzutu serca, nie wywołuje odruchowej tachykardii, nie zmniejsza przesączania kłębuszkowego, nerkowego przepływu krwi ani frakcji przefiltrowanej. W rzadkich przypadkach powoduje zwolnienie częstości serca. Obniża ciśnienie krwi zarówno w pozycji leżącej jak i stojącej i rzadko powoduje hipotonię ortostatyczną.

Maksymalny spadek ciśnienia krwi pojawia się 4 do 6 godzin po podaniu doustnym i utrzymuje się przez 12 do 24 godziny. Po dawkach wielokrotnych maksymalny efekt hipotensyjny uzyskuje się w ciągu 2 do 3 dni. Po odstawieniu leku ciśnienie tętnicze powraca do wartości sprzed leczenia w ciągu 1 do 2 dni.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie metyldopy z przewodu pokarmowego jest zmienne i wynosi około 50%. Lek w nieznacznym stopniu wiąże się z białkami osocza (<20%).

Metyldopa jest intensywnie metabolizowana, głównie w wątrobie. Jej aktywny metabolit, alfametylnoradrenalina pochodzi z ośrodków neuronów adrenergicznych. Znanych jest jeszcze wiele innych metabolitów, które wydalają się z moczem.

Około 70% metyldopy wydalają się z moczem jako metyldopa lub w postaci sprzężonej z siarczanem, reszta jest usuwana z kałem jako metyldopa. Przy prawidłowej czynności nerek półokres eliminacji wynosi 1,7 godz. Substancja aktywna jest całkowicie usuwana z organizmu w ciągu 36 godzin.

Metyldopa podlega dializie. Podczas sześciogodzinnej hemodializy z krążenia zostaje usuniętych 60% wchłoniętej metyldopy, podczas dializy otrzewnowej trwającej 20 do 30 godzin z organizmu zostaje usuniętych około 22 do 39% leku.

Metyldopa przechodzi przez barierę łożyskową i jest wydzielana do mleka kobiecego. Szczególne populacje:

W przypadku niewydolności nerek, wydalanie metyldopy jest zwolnione w zależności od stopnia zaburzenia czynności nerek. W ciężkiej niewydolności nerek (bez dializ) półokres eliminacji metyldopy jest 10 razy dłuższy (patrz również punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach na zwierzętach nie stwierdzono działania rakotwórczego podczas stosowania metyldopy przez 2 lata. Lek nie miał również wpływu na płodność. Lek nie miał działania mutagennego w teście Ames ani nie powodował aberracji chromosomalnych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Etyloceluloza N-100, magnezu stearynian, skrobia kukurydziana, kwas stearynowy, sodu glikolan skrobi typ A, talk.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z oranżowego szkła z nakrętką polietylenową, w tekturowym pudełku.
W butelce znajduje się 50 tabletek.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowywania leku do stosowania.

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EGIS PHARMACEUTICALS LTD.
1106 BUDAPESZT, Keresztúri út 30-38.
WĘGRY
Telefon: (36-1) 265-5555
Faks: (36-1) 265-5529

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/1565

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE
DO OBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOIENIA**

12.02.1979, 20.05.1999, 9.07.2004, 23.05.2005

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

2008-08-08