

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

**DOPEGYT® 250 mg tablets**  
ДОПЕГИТ 250 mg таблетки

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА</b>
<i>Кратка характеристика на продукта - Приложение 1</i>
Към РУ... <u>11-3432</u> , М. М. 98
Одобрено: <u>23/30.09.08</u>

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Лекарствено вещество: 250 mg метилдопа в една таблетка.  
За пълния списък на помощните вещества, вижте т. 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки за перорално приложение.

Описание на таблетките: бели или сивкаво-бели, дисковидни, плоски със заоблени ръбове и с надпис "Dopegyt" от едната страна.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Артериална хипертония.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Таблетки за перорално приложение.

Дозировката се определя според индивидуалната нужда на пациента.  
Лекарственият продукт може да се приема преди или след хранене.

Обичайната начална доза на метилдопа при възрастни е 250 mg 2-3 пъти дневно за първите два дни. След това дозата може да бъде увеличавана или намалявана – в зависимост от степента на понижение на кръвното налягане – с по 250 mg на всеки два дни. За да се редуцира седативният ефект, който се проявява в началото на лечението и при увеличаване на дозата, препоръчва се първо да се увеличава вечерната доза.

Обичайната поддържаща доза е 500-2000 mg, разделена на 2-3 приема.  
Максималната дневна доза е 3000 mg. При невъзможност за постигане на адекватен контрол на кръвното налягане с 2000 mg дневна доза се препоръчва комбинирано лечение с други антихипертензивни средства.



След два или три месеца лечение може да увеличи толерансът на организма към метилдопа. Добавянето на диуретик или увеличаването на дозата на метилдопа води до ефективно контролиране на кръвното налягане.

*Пациенти в старческа възраст:*

Началната доза трябва да бъде възможно най-ниската, като не превишава 2 x 250 mg дневно, тъй като седативният ефект се проявява по-често. Дозата може да се увеличава на два дни ако е необходимо, до максимална дневна доза от 2000 mg, която не бива да се превишава.

*Пациенти с увредена бъбречна функция:*

Необходима е редукция на дозата. При леко увреждане (гломерулна филтрация > 50 ml/min) междудозовият интервал трябва да бъде 8 часа, при средна степен на увреждане (ГФ 10-50 ml/min) – интервалът трябва да е 8-12 часа, а при тежка бъбречна недостатъчност (ГФ < 10 ml/min) – 12-24 часа. Тъй като хемодиализата очиства метилдопа, един допълнителен прием на 250 mg трябва да бъде направен след нея (виж т. 4.4.).

Препоръчаната начална доза на метилдопа при деца е 10 mg/kg телесно тегло, разделена на 2-4 приема. Ако е необходимо дневната доза може да бъде увеличена до 65 mg/kg телесно тегло. Дневната доза не трябва да превишава 3000 mg.

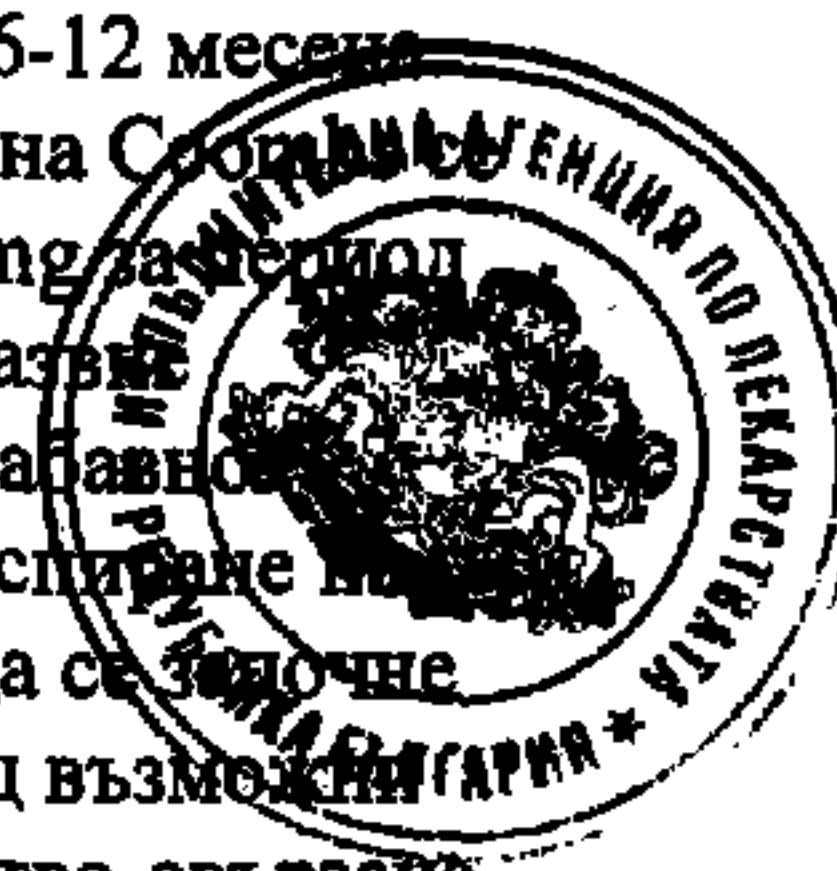
Поради факта, че лекарственият продукт Doregut е на пазара от повече от три десетилетия, клинични проучвания за определяне на минимална възрастова граница за приложението му при деца не са провеждани.

#### **4.3 Противопоказания**

- свръхчувствителност към лекарствения продукт;
- активно чернодробно заболяване (напр. остър хепатит, чернодробна цироза);
- предизвикано от метилдопа чернодробно заболяване в миналото;
- лечение с MAO-инхибитори;
- депресия;
- феохромоцитом.

#### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

През първите 6-10 седмици на лечението с метилдопа се препоръчва определяне на броя на кръвните клетки и извършването на директен тест на Coombs, а по-нататък – тези изследвания трябва да се правят на 6-12 месеца. При 10-20 % от лекуваните с Doregut пациенти директният тест на Coombs се позитивира, като по-често това става при дневни дози над 1000 mg за период 6-12 месеца. При по-малко от 5 % от тези пациенти може да се развие хемолитична анемия. Ако това стане, лечението с метилдопа незабавно трябва да се преустанови. Хемолитичната анемия регресира със спиране на лечението с метилдопа. Ако обаче това не стане, необходимо е да се започне лечение с кортикостероиди, но трябва също да се вземат предвид възможни други причини за хемолитичната анемия. Ако анемията е лекарство-свързана, на пациента не трябва да се назначава метилдопа за в бъдеще. Позитивният



тест на Coombs се негативира в следващите няколко седмици или месеци след прекратяването на лечението.

Наличието на позитивен в миналото тест на Coombs сам по себе си не се явява противопоказание за лечение с метилдопа. Ако тестът на Coombs се позитивира по време на лечението с Doregut, трябва да се разбере дали това се съпътства от хемолитична анемия и дали позитивният тест представлява клиничен проблем. Например, освен позитивиране на директния тест на Coombs, по-рядко се позитивира едновременно с него и индиректния тест на Coombs, което възпрепятства евентуално кръвопреливане. Ако при пациент, приемащ Doregut, възникне необходимост от хемотрансфузия, трябва да бъдат направени и двата теста на Coombs, директен и индиректен. Ако няма хемолитична анемия, обикновено позитивен е само директния тест на Coombs. Позитивният директен тест на Coombs сам по себе си не затруднява определянето на кръвните групи или кръвопреливането. Ако обаче е позитивиран и индиректния тест на Coombs, необходима е консултация с хематолог или трансфузиолог.

По време на първите 6-12 седмици на лечението или при повишение на телесната температура с неясен произход е необходимо изследване на чернодробната функция. При увеличение на чернодробните ензими или поява на жълтеница, трябва да се помисли за реакция на свръхчувствителност, която може да причини холестаза, хепатоцелуларно увреждане или хепатит. Много рядко може да се наблюдава фатална чернодробна некроза. Затова при увеличение на чернодробните ензими или при симптоми на чернодробна недостатъчност се налага незабавно спиране на лечението. На тези пациенти метилдопа не трябва да се предписва отново. Ако са причинени от свръхчувствителност към лекарството, повишената температура и нарушената чернодробна функция се нормализират при прекъсване на лечението. И при тези пациенти лекарственото вещество не трябва да се прилага повече.

Пациенти с чернодробни заболявания или промени в чернодробната функция трябва да бъдат лекувани с изключително внимание.

По време на лечението с метилдопа много рядко могат да се развият гранулоцитопения и тромбоцитопения, които обикновено се възстановяват при прекратяване на лечението.

При някои пациенти може да се развият отоци или повишаване на телесното тегло, които могат да бъдат купирани чрез даване на диуретик. Лечението с метилдопа трябва да бъде прекратено ако отоците прогресират или се развият симптоми на сърдечна недостатъчност.

Тъй като хемодиализата очиства метилдопа, следователно след тази процедура може да се повиши кръвното налягане (виж също т.

Тъй като метилдопа флуоресцира при същата дължина на вълната като катехоламините, приложението му може да причини фалшиво-положителни резултати при изследване на катехоламините в урината, което да затрудни диагностицирането на феохромоцитом. Метилдопа обаче не повлиява изследването на ванилманделовата киселина (VMA).



При даване на обща анестезия, ефектът на анестетиците може да бъде увеличен, затова дозата на анестетика трябва да бъде намалена. Ако по време на анестезията възникне хипотония, тя се повлиява с вазопресори. Чувствителността на адренергичните рецептори остава непроменена при лечение с метилдопа (виж т. 4.5.).

При пациенти с тежко двустранно цереброваскуларно заболяване рядко могат да се появят неволеви хореоатетозно движения (виж също т. 4.8.).

Метилдопа трябва да се прилага с изключително внимание при пациенти или при близки родственици на такива, страдащи от порфирия.

Трябва да се избягва употребата на алкохол по време на лечението (виж т. 4.5.).

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

*Лекарството не трябва да се прилага едновременно с:*

- MAO-инхибитори (виж т. 4.3.)

Необходимо е метилдопа да се *комбинира внимателно с:*

Лекарства, *намаляващи* антихипертензивния ефект на Doregut:

- симпатикомиметици;
- трициклични антидепресанти;
- фенотиазинови производни;
- перорални желязо-съдържащи лекарства (бионаличността на метилдопа може да бъде намалена);
- нестероидни противовъзпалителни лекарства;
- естрогени.

Лекарства, *повишаващи* антихипертензивния ефект на Doregut:

- други антихипертензивни лекарства (потенциране на ефектите);
- анестетици (виж т. 4.4.).

Метилдопа и следните лекарства могат взаимно да *модифицират* ефектите си:

- литий (риск от увеличаване литиевата токсичност);
- леводопа (потиска се антипаркинсоновият ефект, увеличават се нежеланите реакции от страна на ЦНС);
- алкохол и други ЦНС депресанти (увеличава се потискащия ЦНС ефект);
- антикоагуланти (увеличава се антикоагулантният ефект, риск от кървене);
- Bromocriptin (концентрацията на пролактина може да бъде променена);
- Haloperidol (нарушаване на когнитивните функции – дезориентация и обърканост).



## 4.6 Бременност и кърмене

### *Предклинични данни:*

Репродуктивни проучвания, извършени с високи перорални дози метилдопа (1000 mg/kg при мишки, 200 mg/kg при зайци и 100 mg/kg при плъхове) не показаха данни за фетотоксичност.

### *Клинични данни:*

#### **Бременност тип В**

Клинични проучвания: Лечението с метилдопа по време на втория и третия триместър на бременността не даде данни за увреждания на плода или новороденото. За първия триместър на бременността не са извършвани адекватни и контролирани проучвания.

Тъй като проучванията при животни са не винаги показателни за реакцията на човешкия организъм, лечението може да се започне след внимателна преценка на съотношението полза/риск.

Новородените от майки с хипертония, лекувани с метилдопа от 26-та гестационна седмица, не показват никакви нежелани реакции. При майки, лекувани през третия триместър на бременността, раждането на плода бе лесно, отколкото при нелекувани майки.

#### **Кърмене**

Метилдопа се екскретира с майчиното мляко, затова е необходима много внимателна преценка на съотношението риск/полза, когато се предписва на кърмачки.

## 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

В началото на лечението шофирането и работа с повишен риск от инциденти са забранени. Продължителността, както и степента на тази забрана се определят индивидуално.

## 4.8 Нежелани лекарствени реакции

В началото на лечението или при повишаване на дозата може да се наблюдават преходен седативен ефект, както и главоболие, астения или слабост, които са преходни.

*Освен горните нежелани лекарствени реакции по време на лечението с метилдопа са наблюдавани и:*

Нежеланите лекарствени реакции са разделени в следните категории според честота на поява: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ) и с неизвестна честота (не може да се прецени според наличните данни).

Във всяка от горните категории нежеланите лекарствени реакции изброяват в низходящ ред по отношение на сериозността.



### Сърдечни нарушения

*Много редки:* влошаване на стенокардията.

*С неизвестна честота (не може да се прецени според наличните данни):* застойна сърдечна недостатъчност, пролонгирана повишена чувствителност на барорецепторите в sinus carotis, ортостатична хипотония (препоръчва се намаляване на дозата), едем, наддаване на тегло, синусова брадикардия.

Едемът и наддаването на тегло обикновено се повлияват добре при приложение на диуретик. Ако обаче отоците прогресират или се появят признаци на сърдечна недостатъчност лечението с метилдопа трябва да се спре.

### Нарушения на кръвта и лимфната система

*Много често:* позитивен тест на Coombs (виж т. 4.4.).

*Редки:* хемолитична анемия, левкопения, гранулоцитопения, тромбоцитопения.

*С неизвестна честота (не може да се прецени според наличните данни):* потискане функцията на костния мозък, позитивни тестове за антинуклеарни антитела, LE клетки, ревматоиден фактор.

### Нарушения на нервната система

*Много редки:* паркинсонизъм.

*С неизвестна честота (не може да се прецени според наличните данни):* периферна фациална пареза, влошена ментална функция, неволеви хореоатетозни движения, симптоми на цереброваскуларна недостатъчност (като вероятна последица от хипотонията), психични нарушения включително кошмари, обикновено обратима лека психоза или депресия, главоболие, седация (обикновено преходна), астения или слабост, замаяност, парестезии, намалено либидо.

### Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

*С неизвестна честота (не може да се прецени според наличните данни):* запушване на носа.

### Стомашно-чревни нарушения

*Много редки:* панкреатит.

*С неизвестна честота (не може да се прецени според наличните данни):* колит, повръщане, диария, сиаладенит, болезнен или тъмно оцветен фекален гадене, запек, напрежение в абдоминалната област, газове в червата, сухота в устата.

### Нарушения на кожата и подкожната тъкан

*С неизвестна честота (не може да се прецени според наличните данни):* токсична епидермална некролиза, екзема или лихеноиден обрив.



Нарушения на мускуло-скелетната система и на съединителната тъкан  
С неизвестна честота (не може да се прецени според наличните данни):  
лека артралгия с или без подуване на ставите, миалгия.

Нарушения на ендокринната система  
С неизвестна честота (не може да се прецени според наличните данни):  
хиперпролактинемия, гинекомастия, галакторея, аменорея.

Нарушения на имунната система  
Много редки: миокардит, перикардит.

С неизвестна честота (не може да се прецени според наличните данни):  
васкулит, лупус-подобен синдром, лекарствено-свързано повишение на температурата, еозинофилия.

Хепатобилиарни нарушения  
Много редки: хепатит, хепатална некроза.

С неизвестна честота (не може да се прецени според наличните данни):  
холестаза, жълтеница, абнормна находка при изследване на чернодробната функция (виж т. 4.4.).

Нарушения на репродуктивната система и млечната жлеза  
С неизвестна честота (не може да се прецени според наличните данни):  
импотентност, нарушения в еякулацията.

Изследвания:  
С неизвестна честота (не може да се прецени според наличните данни):  
повишени нива на кръвната урея.

#### 4.9 Предозиране

**Симптоми:** остра хипотония, тежка сънливост, слабост, брадикардия, замаяност, запек, напрежение в стомаха и флатуленция, диария, гадене и повръщане.

**Лечение:** Веднага след предозирането – стомашна промивка, провокирано повръщане могат да намалят резорбцията на лекарството. След като лекарството е вече резорбирано – инфузия, с цел увеличаване на екскрецията му.

Трябва да се следят сърдечната честота, кръвният обем, електролитният баланс, стомашно-чревната, бъбречната и мозъчната функции. При необходимост може да се дадат симпатомиметици (напр. адреналин).

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

**Фармакотерапевтична група:** антихипертензивни, антиадренергични лекарства с централно действие



АТС код: C02A B01

Метилдопа (лявовъртяща), лекарственото вещество на Doregut, е антихипертензивно лекарство с централно действие. Механизмът му на действие не е напълно изяснен. При постъпване в централната нервна система лекарственото вещество проявява хипотензивното си действие чрез своя активен метаболит (alpha-methyl-noradrenaline) по следните хипотетични механизми:

- чрез активиране на централните инхибиращи пресинаптични алфа<sub>2</sub>-адренергични рецептори, като понижава симпатиковия тонус;
- чрез заместване на ендогенния допамин в допаминергичните нервни окончания като псевдоневротрансмитер;
- чрез понижаване на плазмената ренинова активност и намаляване на периферното съдово съпротивление;
- чрез инхибиране на допа-декарбоксилазата потиска синтеза на норадреналин, допамин, серотонин и намалява тъканната концентрация на норадреналин и адреналин.

Метилдопа няма директен ефект върху функцията на миокарда, не намалява ударния обем на сърцето, не причинява рефлексна тахикардия, не намалява гломерулната филтрация, бъбречния кръвоток и филтрационната фракция. Сърдечната честота в някои случаи е намалена. Понижава кръвното налягане в изправено и легнало положение и рядко причинява ортостатична хипотония.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Резорбцията на метилдопа от стомашно-чревния тракт варира, но е около 50 %. Свързването с плазмените протеини е незначително (по-малко от 20%). Максималният антихипертензивен ефект настъпва 4-6 часа след перорален прием и продължава 12-24 часа,

При повтарящи се приеми максималният антихипертензивен ефект се постига след 2-3 дни. При прекратяване на лечението кръвното налягане достига предишните си стойности за 1-2 дни.

Метилдопа се **метаболизира**, най-вече в черния дроб. Неговият активен метаболит, alpha-methyl-noradrenaline се намира в централните адренергични неврони. Познати са още много други метаболити, които се екскретират с урината.

Приблизително 70 % се екскретират с урината като метилдопа или като сулфатна сол, останалото количество – чрез фецеса непроменено. При нормална бъбречна функция времето на полуживот е 1,7 часа. Активният метаболит се екскретира напълно от тялото след 36 часа.

Метилдопа подлежи на диализа. При такава, траеща 6 часа, 60 % от резорбираното количество може да се острани от циркулацията. При диализа в продължение на 20-30 часа – още 22-39 %.

Метилдопа преминава плацентарната бариера и се екскретира в кърмата.

*Особени групи пациенти:*

При бъбречна недостатъчност екскрецията се забавя според степента на тежко увредена бъбречна функция (без диализа) времето на полуелиминиране е 10 пъти по-дълго (виж също т. 4.2.).





### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

При проучвания на животни не са намерени доказателства за канцерогенен ефект на метилдопа, даван в продължение на 2 години. Репродуктивната функция също не е била засегната. Не е намерена мутагенност при теста на Ames и не е установено увеличение на честотата на хромозомните аберации.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Етилцелулоза  
Магнезиев стеарат  
Царевично нишесте  
Стеаринова киселина  
Натриев нишестен гликолат  
Талк

### **6.2 Несъвместимости**

Не са известни.

### **6.3 Срок на годност**

5 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява под 25<sup>0</sup>С.

### **6.5 Данни за опаковката**

50 таблетки са поставени в бутилка от кафяво стъкло с полиетиленова капачка.

Бутилката е поставена в картонена кутия заедно с листовката за пациента.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Виж точка 4.2.



**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EGIS PHARMACEUTICALS PLC  
1106 BUDAPEST, Keresztúri út 30-38.  
УНГАРИЯ

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

970 0504 / 17.10.1997 г.  
II-813 / 14.10.1997 г.

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА  
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешение за употреба: 12 април 2002 г.  
Дата на последно подновяване: 11 юни 2003 г.



**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Септември 2008 г.