

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ТЪРГОВСКО НАИМЕНОВАНИЕ НА ПРОДУКТА

DOPEGYT® tablets
ДОПЕГИТ таблетки

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към
разрешение за употреба № 9544/18.08.04 н

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Таблетките съдържат 250 mg methylдора.
За помощните вещества виж т. 6.1.

№ 660/13 от 2004 г. *Мерини*

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки за перорално приложение.
Описание на таблетките: бели или сивкаво-бели, дисковидни, плоски със заоблени ръбове и с надпис "Doregut" от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични приложения

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 methylдора 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 2-4 приема. Максималната дневна доза е 3000 mg. При невъзможност за постигане на адекватен контрол на кръвното налягане с 2000 mg дневна доза methylдора, препоръчва се комбинирано лечение с други антихипертензивни лекарства.

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



Пациенти в напреднала 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 methylropa, един допълнителен прием на 250 mg трябва да бъде направен след нея (виж т. 4.4).

Препоръчаната начална доза на methylropa 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.

4.3 Противопоказания

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

4.4 Специални предупреждения и препоръки при употреба

През първите 6-10 седмици на лечението с methylropa 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 лекарството 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 methylropa незабавно трябва да се прекрати. Хемолитичната анемия регресира със спиране на лечението с methylropa. 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 лекарствено-свързана, на пациента не трябва да се назначава methylropa за бъдеще. Позитивният тест на Coombs се негативира в следващите няколко седмици или месеца след прекратяването на лечението.

Наличието на позитивен в миналото тест на Coombs сам по себе си не се явява противопоказание за лечение с methylropa. Ако тестът на Coombs се позитивира по време на лечението с лекарството, трябва да се разбереди



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. Позитивен директния тест на Coombs сам по себе си не затруднява определянето на кръвните групи или кръвопреливането. Ако обаче е позитивиран и индиректния 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 methylдора не трябва никога да се предписва отново. Ако са причинени от свръхчувствителност към лекарството, повишената температура и абнормната 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 methylдора 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 надаване на телесно тегло, които могат да бъдат купирани чрез даване на диуретик. Лечението с лекарството трябва да бъде прекратено ако отоците прогресират или се развият симптоми на сърдечна недостатъчност.

Тъй като хемодиализата очисти methylдора, следователно след такава процедура може да се повиши кръвното налягане (виж също т. 4.2 и т. 5.2).

Тъй като methylдора флуоресцира при същата дължина на вълната както катехоламините приложението му може да причини фалшиво-положителни резултати при изследване на катехоламините в урината, което да затрудни диагностицирането на феохромоцитом. Methylдора 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 вазопресорни средства. Чувствителността на адренергичните рецептори остава непроменена при



лечение с methyl dopa (виж т. 4.5).

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

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

В случай на забременяване, не се налага прекъсване на лечението при жени с хипертония, лекувани с methyl dopa. Продължаването на лечението трябва да стане след внимателна преценка на съотношението полза/риск.

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

4.5 Взаимодействие с други лекарства и други видове взаимодействия

Лекарството не трябва да се прилага едновременно с:

- MAO-инхибитори (виж т. 4.3)

Необходимо е methyl dopa да се *комбинираща* внимателно с:

Лекарства, *намаляващи* антихипертензивния ефект на Doregut:

- симпатикомиметици
- трициклични антидепресанти
- фенотиазинови производни
- перорални желязо-съдържащи лекарства (бионаличността на methyl dopa може да бъде намалена)
- нестероидни противовъзпалителни средства
- естрогени

Лекарства, *повишаващи* антихипертензивния ефект на Doregut:

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

Methyl dopa и следните лекарства могат взаимно да *модифицират* ефектите си:

- литий (опасност от увеличаване литиевата токсичност)
- levodopa (потиска се антипаркинсоновият ефект, увеличават се нежелани реакции от страна на ЦНС)
- алкохол и други ЦНС депресанти (увеличава се ЦНС-потискащия ефект)
- антикоагуланти (увеличава се антикоагулантният ефект, опасност от кървене)
- bromocriptin (концентрацията на пролактина може да бъде променена)
- haloperidol (нарушаване на когнитивните функции – дезориентация и объркване)

4.6 Бременност и лактация

Предклинични данни:

Репродуктивни проучвания, извършени с високи перорални дози methyl dopa



(1000 mg/kg при мишки, 200 mg/kg при зайци и 100 mg/kg при плъхове) не показва данни за фетотоксичност.

Клинични данни:

Бременност тип В

Клинични проучвания: Лечението с methyl dopa 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 methyl dopa от 26-та гестационна седмица, не показваха никакви нежелани реакции. При майки, лекувани през третия триместър на бременността, раждането на плода беше по-лесно, отколкото при нелекувани майки.

Кърмене

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

4.7 Шофиране и работа с машини по време на лечение с Doregut

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

Лечението с methyl dopa обикновено се понася добре, като нежеланите лекарствени реакции са редки. В началото на лечението или при повишаване на дозата може да се наблюдават сънливост, главоболие и слабост, които са преходни.

Други нежелани лекарствени реакции са:

Централна нервна система:

Парестезии, замаяност, тревожност, депресия, психози (леки и преходни), кошмари, намалено либидо, импотентност, рядко паркинсонизъм, хореоатетозни движения, симптоми на цереброваскуларна недостатъчност (може да бъдат свързани с хипотонията), периферна фациална пареза.

Сърдечносъдова система:

Влошаване на съществуваща стенокардия, застойна сърдечна недостатъчност, синусова брадикардия, повишена чувствителност на барорецепторите в sinus carotis, ортостатична хипотония, отоци и надаване на тегло.

Гастроинтестинален тракт:

Панкреатит, колит, повръщане, диария, сиаладенит, зачервен или тъмно оцветяване на езика, гадене, запек, флатуленция и сухота в устата.



Хепатотоксичност:

Иктер, хепатит, холестаза, абнормна находка при изследване на чернодробната функция (виж също т. 4.4).

Хематологични реакции:

Потискане функцията на костния мозък, левкопения, гранулоцитопения, тромбоцитопения, хемолитична анемия, позитивен тест за антинуклеарни антитела, LE клетки, ревматоиден фактор, позитивен тест на Coombs (виж също т. 4.4).

Имунологични реакции:

Миокардит, перикардит, васкулит, SLE-подобни симптоми, лекарствено-свързано повишение на температурата, еозинофилия.

Ендокринна система:

Хиперпролактинемия, гинекомастия, галакторея, аменорея.

Кожни реакции:

Еритем, рядко – токсична епидермална некролиза.

Мускуло-скелетни реакции:

Артралгия, подуване на ставите, миалгия.

Дихателна система:

Назална конгестия.

Променени лабораторни показатели:

Повишени нива на BUN.

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).

5.0 ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамика



АТС код: C02A B01
 INN: methyl dopa (levorotatory)

Methyl dopa, 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 свои активен метаболит (alpha-methyl-noradrenaline) по няколко механизма:

- чрез активиране на централните инхибиращи пресинаптични алфа₂-адренергични рецептори, като понижава симпатиковия тонус;
- чрез заместване на ендогенния допамин в допаминергичните нервни окончания;
- чрез понижаване на плазмената ренинова активност и намаляване на периферното съдово съпротивление;
- чрез инхибиране на допа-декарбоксилазата, потиска синтеза на норадреналина, допамина, серотонина и намалява тъканната концентрация на норадреналина и адреналина.

Methyl dopa 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 Фармакокинетика

Резорбцията на methyl dopa от стомашно-чревния тракт е варираща, 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.

Methyl dopa се метаболизира в голяма степен, 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 methyl dopa или като сулфатна сол, останалото количество – чрез фецеса непроменено. При нормална бъбречна функция времето на полуелиминиране е 1.7 часа.

Активният метаболит се екскретира напълно от тялото след 36 часа.

Methyl dopa подлежи на диализа. При такава, траеща 6 часа, 60% от резорбираното количество може да се острани от циркулацията, а при траеща 20-30 часа – още 22-39%.

Methyl dopa преминава плацентарната бариера и се екскретира в кърмата.

Особени групи пациенти:

При бъбречна недостатъчност екскрецията се забавя според степента ѝ. При



тежко увредена бъбречна функция (без диализа) времето на полувелиминиране е 10 пъти по-дълго (виж също т. 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

При проучвания на животни не бяха намерени доказателства за канцерогенен ефект на methylдора, даван в продължение на 2 години. Репродуктивната функция също не беше засегната. Не беше намерена мутагенност при теста на Ames и нямаше увеличение на честотата на хромозомните аберации.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Помощни вещества

Ethylcellulose Ph.Eur., Magnesium stearate Ph.Eur., Maize starch Ph.Eur., Stearic acid Ph.Eur., Sodium starch glycollate Ph.Eur., Talc Ph.Eur.

6.2 Несъвместимости

Не са известни.

6.3 Срок на годност

5 години

6.4 Препоръки за съхранение

Да се съхранява под 25°C.

6.5 Вид и състав на 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 Инструкции за употреба/съхранение

Виж точка 4.2



7. ПРОИЗВОДИТЕЛ

EGIS PHARMACEUTICALS LTD.
1106 BUDAPEST, Kereszturi ut 30-38
HUNGARY
Phone: (36-1) 265 5555
Fax: (36-1)265 5529

8. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EGIS PHARMACEUTICALS LTD.
1106 BUDAPEST, Kereszturi ut 30-38
HUNGARY
Phone: (36-1) 265 5555
Fax: (36-1)265 5529

9. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

970 0504 / 17.10.1997
П-813/14.10.1997

10. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА**11. ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА**

Юли, 2003

