

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению препарата
(информация для специалистов)

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

19-09-2019

от «...» 20... г. № 1627

1. НАЗВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

ДОПЕГИТ® таблетки 250 мг

Международное непатентованное название (МНН): метилдопа (левовращающая)

2. СОСТАВ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

Действующее вещество: каждая таблетка содержит 250 мг метилдопы (в форме 282 мг метилдопы сесквигидрата).

Полный перечень вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

3. ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки

Описание препарата

Белые или серовато-белые, круглые плоские таблетки с фаской, на одной стороне гладкие, на другой стороне с гравировкой DOPEGYT, без или почти без запаха.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1 Показания к применению**

Артериальная гипертензия.

4.2 Способ применения и дозировкаРежим дозирования

Дозировку следует подбирать для каждого пациента индивидуально.

Взрослые

Первоначальная рекомендуемая доза – 250 мг 2-3 раза в сутки в течение первых двух дней. После этого суточная доза может быть повышена или снижена, в зависимости от степени снижения артериального давления, с двухдневными интервалами. Для минимизации седативного побочного эффекта, возможного в течение 2-3 дней в начале курса лечения и при повышении дозы, рекомендуется сначала повышать вечернюю дозу.

Обычная поддерживающая доза составляет 500-2000 мг в сутки за 2-4 приема.

Максимальная суточная доза составляет 3 г. Если при дозе 2 г в сутки не наблюдается эффективное снижение артериального давления, рекомендуется применять комбинацию с другими гипотензивными препаратами.

После 2-3 месяцев лечения может развиваться толерантность. Эффективный контроль артериального давления можно восстановить добавлением диуретика или повышением дозы метилдопы.

После отмены препарата Допегит® артериальное давление возвращается на исходный уровень через 48 часов без явлений ребаунд-эффекта.

Допегит® может применяться и у пациентов, которые уже принимают другие гипотензивные препараты, постепенно отменяя предыдущий препарат. В таких случаях рекомендуемая начальная доза не должна превышать 500 мг в сутки. Для достижения желаемого терапевтического эффекта дозу можно повышать с интервалами как минимум в два дня.

Если Допегит® используется как дополнение к начатой гипотензивной терапии, то возможно, будет необходимо изменить дозу гипотензивного препарата, чтобы переход к комбинированной терапии проходил без осложнений.

Пациенты пожилого возраста

Пациентам пожилого возраста лекарственное средство назначается с минимально возможной дозы, а суточная доза не должна превышать 250 мг. При необходимости дозу можно постепенно повышать каждые 2 дня до максимальной суточной дозы 2 г, которую превышать нельзя.

Чаще наблюдаемые у пациентов пожилого возраста синкопе (потеря сознания), вероятно, связанные с повышенной чувствительностью лиц пожилого возраста к препарату и с выраженным сужением просвета кровеносных сосудов, можно избежать, используя более низкие дозы.

Пациенты с нарушением функции почек

Значительная часть метилдопы выводится из организма почками, поэтому пациентам с нарушением почечной функции следует принимать сниженные дозы. При легкой почечной недостаточности (СКФ > 60-89 мл/мин/1,73 м²) следует выдерживать интервал между приемами в 8 часов, при умеренной недостаточности (СКФ = 30-59 мл/мин/1,73 м²) интервал должен быть 8-12 часов, а при тяжелой почечной недостаточности (СКФ < 30 мл/мин/1,73 м²) 12-24 часов.

Поскольку метилдопа выводится при гемодиализе, после этой процедуры больному следует дать дополнительную дозу 250 мг во избежание повышения артериального давления (см. раздел 4.4).

Дети и подростки в возрасте до 18 лет

Рекомендуемая начальная доза метилдопы у детей составляет 10 мг/кг массы тела в сутки за 2-4 приема. При необходимости суточную дозу можно постепенно повышать (до 65 мг/кг массы тела) с интервалами не менее двух дней до достижения желаемого ответа на лечение. Суточная доза не должна превышать 3 г.

Способ применения

Таблетки для приема внутрь.

Таблетки можно принимать до или после еды.

4.3 Противопоказания

- гиперчувствительность к действующему веществу препарата (в том числе и изменения в печени, связанные с предыдущим применением метилдопы) или любым из вспомогательных веществ, приведенных в разделе 6.1;
- активная стадия заболевания печени (например, активный гепатит или активный цирроз);
- сопутствующая терапия ингибитором моноаминоксидазы (МАО);
- депрессия;
- феохромоцитомы (см. раздел 4.4).

4.4 Меры предосторожности

В ходе лечения препаратами, содержащими метилдопу, в редких случаях может развиваться гемолитическая анемия. При развитии симптомов, указывающих на гемолитическую анемию, необходимо определить гематокрит и уровень гемоглобина. Если анемия подтверждается, следует провести дальнейшие исследования, подтверждающие гемолиз. Если подтверждается гемолитическая анемия, необходимо немедленно отменить прием метилдопы. После отмены метилдопы гемолитическая анемия быстро прекращается с помощью или без лечения кортикостероидами. Однако в редких случаях наблюдались смертельные исходы. Если гемолитическая анемия вызвана приемом метилдопы, пациент не должен в дальнейшем получать этот препарат.

У некоторых пациентов, принимающих метилдопу в течение длительного периода времени, может наблюдаться положительный тест Кумбса. По данным литературы, у пациентов, получающих этот препарат, частота положительного теста Кумбса может составлять 10-20%. Положительный тест Кумбса редко наблюдается в течение первых 6 месяцев лечения. Если он не развивается на протяжении 12 месяцев, то его развитие маловероятно при дальнейшем применении этого препарата. Положительный тест Кумбса дозозависим, его развитие маловероятно при дозах менее 1 г/сутки. Положительный тест Кумбса на фоне лечения метилдопой, станет отрицательным лишь через несколько недель или месяцев после отмены препарата.

Перед началом курса лечения, а также на 6 и 12 месяце лечения метилдопой следует исследовать количество форменных элементов крови, и выполнить прямой тест Кумбса.

Само по себе наличие предыдущего положительного теста Кумбса или его появление у пациента на фоне лечения не является противопоказанием к терапии метилдопой. Если тест Кумбса становится положительным на фоне лечения метилдопой, следует проверить наличие гемолитической анемии и степень клинической значимости положительного теста Кумбса.

Информация о наличии положительного теста Кумбса помогает при оценке перекрестной пробы на совместимость крови. При необходимости переливания крови пациенту, получающему метилдопу, следует выполнять прямой и непрямой тесты Кумбса. При отсутствии гемолитической анемии обычно бывает положительным только прямой тест Кумбса. Сам по себе прямой тест Кумбса не влияет на типирование или перекрестную совместимость крови. Если непрямой тест Кумбса также положителен, могут возникнуть трудности при оценке перекрестной совместимости. В таких случаях необходима консультация специалиста гематолога или трансфузиолога.

Во время лечения возможны редкие случаи лейкопении, гранулоцитопении и тромбоцитопении. Обычно количество гранулоцитов нормализуется после отмены метилдопы. Также сообщалось о редких случаях обратимой тромбоцитопении.

У некоторых пациентов в течение первых трех недель терапии лекарственным средством наблюдалась лихорадка, которая иногда сопровождалась эозинофилией или повышением активности «печеночных» трансаминаз. Кроме того, прием метилдопы может сопровождаться развитием желтухи. Желтуха обычно появляется в течение первых двух-трех месяцев терапии. В некоторых случаях на фоне желтухи подтверждался холестаз. В очень редких случаях у пациентов развивался некротический гепатит со смертельным исходом. Биопсия печени, произведенная у нескольких пациентов с нарушениями функции этого органа, показала микроскопический фокальный некроз, характерный для реакции гиперчувствительности.

Перед началом лечения метилдопой и на протяжении первых 6-12 недель курса лечения, а также в любой момент времени при развитии лихорадки неизвестной этиологии, рекомендуется проведение тестов на определение функции печени, а также качественный и количественный общий анализ крови с лейкоформулой.

При возникновении лихорадки, изменении активности печеночных ферментов или появлении желтухи курс лечения метилдопой следует немедленно прекратить. Если это состояние вызвано реакцией гиперчувствительности, повышение температуры и изменения лабораторных параметров проходят после отмены препарата. Таким пациентам в дальнейшем нельзя назначать метилдопу.

Пациентам с заболеванием или нарушением функции печени в анамнезе данный препарат следует назначать с крайней осторожностью.

Пациентам, получающим метилдопу, может быть необходимо снижение доз анестетиков. Если во время анестезии возникает гипотензия, для ее коррекции можно вводить сосудосуживающие препараты. Адренергические рецепторы сохраняют чувствительность во время приема метилдопы (см. раздел 4.5).

У некоторых пациентов во время приема метилдопы могут возникнуть отеки или увеличение массы тела. При этих состояниях следует назначить диуретики. Лечение метилдопой нельзя продолжать при нарастании отеков или развитии симптомов сердечной недостаточности.

Метилдопа выводится при диализе. Поэтому после этой процедуры артериальное давление у пациентов, находящихся на гемодиализе, может повышаться (см. разделы 4.2. и 5.2).

У пациентов с тяжелым двусторонним поражением мозговых сосудов в редких случаях могут возникнуть непроизвольные хореоатетозные движения (см. раздел 4.8). В таком случае следует отменить лечение.

Чрезвычайная осторожность требуется при назначении метилдопы больным печеночной порфирией или их близким родственникам.

Метилдопа может изменить результаты анализа на содержание мочевой кислоты в моче фосфовольфрамнокислотным методом, результаты определения креатинина сыворотки щелочно-пикратным методом и колориметрическое определение фермента АСТ. До настоящего времени отсутствуют данные о том, что метилдопа изменяла результаты спектрофотометрического определения АСТ.

Поскольку метилдопа имеет флуоресценцию на той же длине волны, что и катехоламины, метилдопа может дать псевдоположительные результаты, в моче могут обнаруживаться высокие концентрации катехоламинов, что препятствует диагностике феохромоцитомы. Однако метилдопа не влияет на результаты измерения ВМК (ванилилминдальной кислоты) в моче.

В редких случаях при контакте с воздухом моча может потемнеть, что может быть связано с распадом метилдопы и ее метаболитов.

Во время приема метилдопы **запрещается употребление алкогольных напитков** (см. раздел 4.5).

4.5 Взаимодействия с другими лекарственными средствами

Допегит® нельзя применять одновременно со следующими препаратами:

- ингибиторы МАО (см. раздел 4.3).

Одновременное применение со следующими препаратами требует особой осторожности:

Препараты, снижающие гипотензивный эффект препарата Допегит®:

- симпатомиметики (повышенная прессорная реакция);
- трициклические антидепрессанты;
- фенотиазины (в то же время возможен и аддитивный гипотензивный эффект);
- пероральные препараты железа (сульфат и глюконат железа/II) (они могут снизить биодоступность метилдопы);
- нестероидные противовоспалительные препараты;
- эстрогенные препараты.

Препараты, усиливающие гипотензивный эффект препарата Допегит®:

- другие гипотензивные препараты (возможна суммация гипотензивных эффектов);
- анестетики (см. раздел 4.4).

Метилдопа и следующие препараты могут изменить эффекты друг друга:

- литий (опасность усиления токсичности лития);
- леводопа (снижение антипаркинсонического эффекта и усиление нежелательного действия на ЦНС);
- алкоголь и другие препараты, угнетающие ЦНС (усиление угнетения ЦНС);
- антикоагулянты (усиление антикоагулянтного эффекта, опасность кровотечения);
- бромкриптин (возможно нежелательное влияние на концентрацию пролактина);
- галоперидол (возможно нарушение когнитивных функций – дезориентация и замедление процесса мышления).

4.6 Фертильность, беременность и период грудного вскармливания

Беременность

При гипертензии у беременных метилдопу следует назначать при тщательном медицинском контроле пациенток. Имеющиеся данные не выявили признаков повреждения плода или новорожденного.

Метилдопа проходит через плаценту и определяется в крови пупочного канатика. На основании данных литературы о применении метилдопы во время всех триместров беременности вероятность повреждения плода кажется минимальной.

Несмотря на отсутствие однозначных данных о тератогенности, нельзя исключить возможности повреждений у плода. Таким образом, это лекарственное средство можно назначать беременным, женщинам, планирующим беременность и женщинам, у которых имеется возможность беременности, только в случаях, когда ожидаемая польза лечения превосходит возможный риск.

Период грудного вскармливания

Метилдопа определяется в грудном молоке. Метилдопу можно назначать кормящим матерям только после тщательного сопоставления ожидаемой пользы лечения и возможного риска.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Метилдопа может обладать седативным эффектом, который, обычно, является преходящим и может наблюдаться либо в начале лечения, либо при повышении дозы. Если у пациентов развиваются симптомы, указывающие на развитие седативного эффекта, то им запрещено вождение транспортных средств и выполнение работ, требующих концентрации внимания.

4.8 Побочное действие

В начале лечения или при повышении дозы метилдопы может развиваться преходящий седативный эффект, проходящая головная боль, астения, слабость.

Частота побочных реакций определяется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $<1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $<1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$ до $<1/1000$), очень редко ($<1/10000$), не известно (частота не может быть оценена на основании имеющихся данных).

В каждой частотной группе побочные реакции приводятся в порядке уменьшения серьезности.

Кроме приведенных выше, следующие побочные эффекты также наблюдались во время лечения метилдопой:

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

Очень часто: положительный тест Кумбса (см. раздел 4.4);

Редко: гемолитическая анемия, лейкопения, гранулоцитопения, тромбоцитопения;

Частота неизвестна: угнетение костного мозга, положительный тест на антиядерные антитела, клетки красной волчанки (LE), положительная реакция на ревматоидный фактор.

Нарушения со стороны иммунной системы:

Очень редко: миокардит, перикардит;

Частота неизвестна: васкулит, симптомы, характерные для системной красной волчанки; лихорадка, обусловленная приемом лекарственного средства, эозинофилия.

Нарушения со стороны эндокринной системы:

Частота неизвестна: гиперпролактинемия, гинекомастия, галакторея, аменорея.

Нарушения психики:

Частота неизвестна: ночные кошмары, обычно невыраженный, преходящий психоз или депрессия, понижение либидо.

Нарушения со стороны нервной системы:

Очень редко: паркинсонизм;

Частота неизвестна: периферический парез лицевого нерва, вялость, непроизвольные хореоатетозные движения, симптомы недостаточности мозгового кровообращения (возможно, связанные с гипотензией), головная боль, седация (обычно преходящая), апатия, слабость, головокружение, парестезия.

Нарушения со стороны сердца:

Очень редко: усиление стенокардии;

Частота неизвестна: застойная сердечная недостаточность, отеки, увеличение массы тела, синусовая брадикардия.

Нарушения со стороны сосудов:

Частота неизвестна: длительное повышение чувствительности каротидного синуса, ортостатическая гипотензия (при этом рекомендуется понижение дозы), отеки, увеличение массы тела.

Отеки и увеличение массы тела обычно хорошо поддаются лечению диуретиками. Если отеки становятся более выраженными, а также при появлении симптомов сердечной недостаточности лечение метилдопой следует отменить.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

Частота неизвестна: заложенность носа.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

Очень редко: панкреатит;

Частота неизвестна: колит, рвота, диарея, воспаление слюнных желез, болезненность или почернение языка, тошнота, запор, вздутие живота, метеоризм, сухость во рту.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

Очень редко: гепатит, некроз печени;

Частота неизвестна: холестаза, желтуха, нарушения функциональных проб печени (см. раздел 4.4).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

Частота неизвестна: токсический эпидермальный некролиз, экзема, лихеноидные высыпания.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:

Частота неизвестна: незначительная артралгия с отеками суставов или без, мышечная боль.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочной железы:

Частота неизвестна: импотенция, нарушения эякуляции.

Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований:

Частота неизвестна: повышение остаточного азота крови.

Сообщения о возможных побочных реакциях

Предоставление данных о предполагаемых побочных реакциях препарата является очень важным моментом, позволяющим осуществлять непрерывный мониторинг соотношения риск/польза лекарственного средства. Медицинским работникам следует предоставлять информацию о любых предполагаемых неблагоприятных реакциях по указанным в конце инструкции контактам, а также через национальную систему сбора информации.

4.9 Передозировка

Симптомы острой передозировки: выраженное резкое снижение артериального давления, выраженная сонливость, слабость, брадикардия, головокружение, запор, вздутие живота, метеоризм, диарея, тошнота, рвота.

Лечение: вскоре после передозировки – промывание желудка, стимуляция рвоты могут снизить количество всосавшегося препарата. Специфический антидот отсутствует. Метилдопа выводится из организма с помощью гемодиализа. При передозировке следует проводить симптоматическое лечение. После того, как препарат всосется, можно стимулировать его выведение почками введением жидкостей в форме инфузии. Следует тщательно наблюдать за частотой сердечных сокращений, минутным объемом крови и общим объемом крови, электролитным балансом, функциями кишечника и почек, а также функцией головного мозга. При необходимости можно вводить симпатомиметики (например, адреналин).

При подозрении на хроническую передозировку, препарат Доpegит® следует отменить.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамика

Код АТХ: C02A B01. Антиадренергические средства центрального действия.

Действующее вещество таблеток Доpegит® – метилдопа – является гипотензивным средством центрального действия. Механизм его действия в настоящее время полностью не

изучен. При попадании в центральную нервную систему препарат оказывает гипотензивный эффект посредством своего метаболита (альфа-метилнорадреналина) с помощью нескольких предполагаемых механизмов:

- снижение симпатического тонуса путем стимуляции центральных тормозных пресинаптических альфа-2-рецепторов;
- замещение эндогенного дофамина в дофаминергических нервных окончаниях – в качестве ложного нейромедиатора;
- снижение активности ренина плазмы и сопротивления периферических сосудов;
- подавление фермента ДОФА-декарбоксилазы, что приводит к снижению синтеза норадреналина и снижению концентрации дофамина, серотонина, норадреналина и адреналина в тканях.

Метилдопа не оказывает непосредственного влияния на работу сердца, не снижает минутный объем крови, не вызывает рефлекторную тахикардию, а также не снижает скорость клубочковой фильтрации, почечный кровоток, фильтрационную фракцию. В некоторых случаях снижается частота сердечных сокращений. Препарат снижает артериальное давление при положении пациента как лежа, так и стоя, в редких случаях вызывает ортостатическую гипотензию.

5.2 Фармакокинетика

Всасывание:

Всасывание метилдопы из желудочно-кишечного тракта является непостоянным и неполным. После приема внутрь биодоступность составляет 25%. Максимальная концентрация в плазме достигается через 2-3 часа.

Распределение:

Препарат незначительно (менее 20%) связывается с белками плазмы крови.

Биотрансформация:

Место основного и интенсивного метаболизма метилдопы – печень. Активный метаболит препарата – альфа-метилнорадреналин – образуется в центральных адренергических нейронах. Кроме того, известны многие другие метаболиты, которые выводятся почками.

Выведение:

Примерно 2/3 метилдопы выводится почками в виде метилдопы или сульфатного конъюгата, а остальное количество – через кишечник в неизменном виде. Выведение носит двухфазный характер. При нормальной функции почек период полувыведения равен $1,8 \pm 0,2$ часов. Активный компонент препарата полностью выводится из организма в течение 36 часов. Метилдопа выводится при гемодиализе. Шестичасовой гемодиализ может вывести из циркулирующей крови 60% всосавшейся дозы метилдопы, а при перитонеальном диализе в течение 20-30 часов выводится примерно 22-39%.

Метилдопа проникает через плацентарный барьер и выделяется в грудное молоко.

Максимальное снижение артериального давления происходит через 4-6 часов после приема одной дозы внутрь и длится 12-24 часа.

После повторного приема максимальный гипотензивный эффект развивается в течение 2-3 дней. После отмены препарата АД возвращается к исходному уровню в течение 1-2 дней.

Особые группы пациентов:

Нарушение функции почек

При нарушении функции почек выведение метилдопы замедляется в соответствии со степенью снижения функции почек. При тяжелом нарушении (без гемодиализа) период полувыведения метилдопы увеличивается в 10 раз (см. раздел 4.2).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Крахмал кукурузный, этилцеллюлоза, тальк, натрия крахмалгликолят (тип А), стеариновая кислота, магния стеарат.

6.2 Несовместимость

Неизвестна.

6.3 Срок годности

5 лет.

6.4 Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25° С, в недоступном для детей месте!

6.5 Упаковка

По 50 таблеток во флаконах из коричневого стекла, укупоренных полиэтиленовыми крышками с контролем первого вскрытия, снабженными амортизатором-гармошкой или во флаконах из коричневого стекла, укупоренных полиэтиленовыми крышками и медицинской ватой.

Каждый флакон упакован в картонную пачку вместе с инструкцией по медицинскому применению для пациентов.

6.6 Меры предосторожности при обращении и утилизации

Специальные требования отсутствуют.

Удаление любых количеств неиспользованного препарата или отходов следует выполнять в соответствии с местными требованиями.

6.7. Условия отпуска

Отпускается по рецепту.

ИНФОРМАЦИЯ О ПРОИЗВОДИТЕЛЕ

ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС»
1106 Будапешт, ул. Керестури, 30-38
Венгрия

Представительство ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС» в Республике Беларусь
220053, г. Минск, пер. Ермака, д. 6А
Контактные телефоны: (017) 380-00-80, факс (017)227-35-53

Электронная почта: info@egis.by

