

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Dopegyt 250 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje methyldopum 250 mg (ve formě methyldopum sesquihydricum).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Popis přípravku: bílé až nažltlé tablety se zkosenými hranami, na jedné straně vyraženo DOPEGYT.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Dopegyt je indikován k léčbě:

- hypertenze, primárně v kombinaci s dalšími antihypertenzivy;
- hypertenze v těhotenství (viz také bod 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení.)

Tento léčivý přípravek je určen dospělým, dospívajícím a dětem od 4 let věku.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Při léčbě methyldopou je nutná titrace dávky podle reakce jednotlivých pacientů.

Pokud denní dávka přesahuje 250 mg, musí se podávat v několika dílčích dávkách.

Hypertenze

Dospělí a dospívající starší 12 let

Doporučená počáteční dávka methyldopy u dospělých je 250 mg dvakrát nebo třikrát denně po dobu prvních dvou dnů. Poté je možno denní dávku zvýšit vždy o 250 mg ve dvoudenních intervalech, až do dosažení odpovídajícího snížení krevního tlaku. Nejvyšší doporučená denní dávka je 3000 mg. Po dosažení odpovídající odpovědi je možno snižovat denní dávku vždy o 250 mg ve dvoudenních intervalech až do dosažení odpovídající udržovací dávky.

Hypertenze v těhotenství

Doporučená denní dávka methyldopy v těhotenství je 500-3000 mg rozdělené ve dvou až třech dílčích dávkách.

Po náhlém vysazení perorální methyldopy se vzácně objevila rebound hypertenze. Proto se léčba methyldopou nesmí vysazovat náhle.

Porucha funkce ledvin

Při poruše funkce ledvin je eliminace methyldopy snížena (viz bod 5.2). Pacienti s poruchou funkce ledvin tedy mohou být více citliví na hypotenzní efekt methyldopy, a v důsledku toho mohou reagovat na nižší dávky.

Porucha funkce jater

Tento léčivý přípravek je kontraindikován u pacientů s aktivním onemocněním jater, jako je akutní hepatitida a aktivní cirhóza a/nebo jaterní nedostatečnost (viz bod 4.3).

Starší osoby

Zahajovací dávka u starších osob musí být co nejnižší, nesmí přesáhnout 250 mg denně. Poté je možno postupně zvyšovat denní dávku až do dosažení odpovídajícího snížení krevního tlaku, maximální denní dávka nesmí přesáhnout 2000 mg (viz bod 4.4).

Pediatrická populace ve věku od 4 do 12 let

Doporučená počáteční denní dávka methyldopy u dětí je 10 mg/kg tělesné hmotnosti, rozdělených na dvě až čtyři dílčí dávky. Poté je možno denní dávku zvýšit vždy o 250 mg ve dvoudenních intervalech, až do dosažení odpovídajícího snížení krevního tlaku. Maximální dávka je 65 mg/kg, nebo 3000 mg denně, podle toho, která je nižší. Po dosažení odpovídající odpovědi je možno snižovat denní dávku vždy o 250 mg ve dvoudenních intervalech až do dosažení odpovídající udržovací dávky.

Pokud není možné dosáhnout požadované dávky v daném rozmezí, doporučuje se, aby lékař použil jiné pediatrické antihypertenzní přípravky.

Další antihypertenziva

Pokud se methyldopa podává pacientům léčeným jinými antihypertenzivy, může být k dosažení hladkého přechodu potřeba upravit jejich dávku.

Způsob podání

Perorální podání

Tablety mají být užívány ½-1 hodinu před jídlem nebo 2-3 hodiny po jídle, s malým množstvím vody.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1,
- aktivní choroba jater, jako je akutní hepatitida a aktivní cirhóza a/nebo jaterní nedostatečnost,
- autoimunní hemolytická anémie,
- deprese,
- katecholaminy secernující nádor, jako je feochromocytom nebo paragangliom
- hyperprolaktinémie,
- porfyrie,
- současná terapie MAO-inhibitory.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Po náhlém vysazení perorální methyldopy se vzácně objevila rebound hypertenze. Proto se léčba methyldopou nesmí vysazovat náhle.

Pacienti s poruchou funkce ledvin mohou být citlivější na hypotenzní účinky methyldopy (viz body 4.2 a 5.2).

Synkopa u starších osob může souviset se zvýšenou citlivostí na sedativní a hypotenzní účinky a s pokročilým arteriosklerotickým vaskulárním onemocněním. Tomu lze zabránit nižšími dávkami (viz bod 4.2). Při podávání methyldopy starším osobám je nutná opatrnost.

Vzácně se objevila získaná hemolytická anémie; pokud příznaky ukazují na anémii, je nutno stanovit hemoglobin a/nebo hematokrit. Pokud se anémie potvrdí, je nutno udělat testy na hemolýzu. Pokud je hemolytická anémie přítomna, musí se přípravek Dopegyt vysadit. Ukončení léčby, za podávání kortikosteroidu nebo bez něj, obvykle přineslo rychlou remisi. Vzácně však došlo k úmrtí.

Někteří pacienti léčení methyldopou kontinuálně měli pozitivní Coombsův test. Z hlášení různých studií jsou incidence v průměru mezi 10 a 20 %. Pozitivní Coombsův test se vzácně objeví v prvních šesti měsících léčby, přičemž pokud se neobjeví v prvních 12 měsících, není pravděpodobné, že by se objevil při pokračující léčbě. Jeho vznik rovněž závisí na dávce, nejnižší incidence je u pacientů léčených denní dávkou methyldopy 1000 mg nebo nižší. Test je pak negativní obvykle za několik týdnů nebo měsíců po vysazení methyldopy.

Znalost skutečnosti, že v minulosti došlo k pozitivní Coombsově reakci, usnadní vyhodnocení křížové zkoušky při transfuzi. Pokud pacient s pozitivní Coombsovou reakcí vykazuje inkompatibilní malou křížovou zkoušku, je nutno provést nepřímý Coombsův test. Pokud je negativní, lze transfuzi krve kompatibilní ve velkém křížovém testu provést. Pokud je pozitivní, musí vhodnost transfuze stanovit hematolog.

Vzácně byla hlášena reverzibilní leukopenie s primárním účinkem na granulocyty.

Po vysazení léčby se počty granulocytů vrátily k normálu. Vzácně se objevila reverzibilní trombocytopenie.

Příležitostně se během prvních třech týdnů léčby objevila horečka, někdy spojená s eosinofilií nebo abnormalitami v testech jaterních funkcí. Rovněž se může objevit žloutenka s horečkou nebo bez ní. Obvykle nastupuje během prvních dvou nebo tří měsíců léčby. U některých pacientů jsou nálezy konzistentní s nálezy při cholestáze. Vzácně byly hlášeny případy smrtelné nekrózy jater. Biopsie jater, provedená u několika pacientů s dysfunkcí jater, prokázala mikroskopickou fokální nekrózu kompatibilní s přecitlivělostí na léčivou látku. Před léčbou se doporučuje provést testy jaterních funkcí a stanovit celkové a diferenciální počty bílých krvinek, a ty pak provádět pravidelně během prvních šesti až dvanácti týdnů léčby nebo kdykoli se objeví nevysvětlitelná horečka.

Pokud se horečka, abnormality v jaterních funkcích nebo žloutenka objeví, musí se léčba vysadit. Pokud souvisí s methyldopou, teplota a abnormality jaterních funkcí se vrátí k normálu. U takových pacientů se již methyldopa nesmí znovu použít.

U pacientů s onemocněním nebo dysfunkcí jater v anamnéze se methyldopa musí používat opatrně.

Pacienti léčení methyldopou mohou potřebovat nižší dávky anestetik (viz bod 4.5). Pokud během anestézie dojde k hypotenzi, lze ji obvykle zvládnout vasopresoriky. Adrenergní receptory zůstávají během léčby methyldopou citlivé.

Vzácně byly během léčby methyldopou u pacientů se závažnou bilaterální cerebrovaskulární chorobou pozorovány mimovolní choreo-athetické pohyby. Pokud se takovéto pohyby objeví, léčba se musí vysadit.

Interference s laboratorními testy:

Methyldopa může interferovat s měřeními kyseliny močové pomocí reakce s kyselinou fosfowolframovou, sérového kreatininu pomocí alkalické pikrátové metody a AST (SGOT) kolorimetrickou metodou. Interference se spektrofotometrickými metodami analýzy AST (SGOT) hlášena nebyla.

Jelikož methyldopa fluoreskuje na stejných vlnových délkách jako katecholaminy, mohou být hlášena falešně vysoká množství katecholaminů v moči, což interferuje s diagnostikou katecholaminy secernujících nádorů, jako je feochromocytom nebo paragangliom. Je důležité tento jev rozpoznat ještě před tím, než je pacient s možným feochromocytomem operován. Methyldopa neinterferuje s měřeními kyseliny vanilylmandlové těmi metodami, které kyselinu vanilylmandlovou převádějí na vanilin. Methyldopa je kontraindikována k léčbě pacientů s katecholaminy secernujícími nádory, jako je feochromocytom nebo paragangliom.

Vzácně, kdy je moč po vymočení vystavena působení vzduchu, může v důsledku rozpadu methyldopy nebo jejích metabolitů ztmavnout.

V prvních 1-3 měsících léčby se doporučuje kontrola krevního obrazu a hladiny sérových transamináz. V prvních 6-10 týdnech léčby je nutno vyloučit možnou autoimunní hemolytickou anémii pomocí

Coombsova testu (DCT). Ten má být při dlouhodobé léčbě opakován každý 1/2-1 rok.

Po dobu léčby je třeba vyvarovat se požívání alkoholických nápojů (viz bod 4.5).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Současné podávání MAO-inhibitorů je kontraindikováno (viz také bod 4.3).

Opatrnosti je zapotřebí při podávání methyldopy v kombinaci s:

- levodopou (účinky na zvýšení hladiny dopaminu mohou být sníženy),
- tricyklickými antidepresivy (antihypertenzivní účinek může být snížen),
- lithiem (může dojít ke zvýšení pravděpodobnosti toxicity lithia),
- diuretika a jinými antihypertenzivními léčivými přípravky (antihypertenzivní účinky methyldopy mohou být zvýšeny),
- digoxinem (může dojít k výskytu bradykardie, a dokonce i asystolie),
- preparáty obsahující železo potlačují absorpci methyldopy a v důsledku jejího nižšího účinku se v těhotenství může vyvinout eklampsie,
- alkoholem a dalšími látkami tlumícími centrální nervový systém (může dojít k zesílení útlumu CNS),
- inhibitory katechol-O-methyltransferázy (entakapon) (účinky methyldopy se mohou zesílit),
- celkovými anestetiky (účinky methyldopy se mohou zesílit, viz bod 4.4),
- fenothiaziny (antihypertenzní účinky methyldopy mohou být oslabeny),
- sympatomimetiky (může se vyskytnout zesílená presorická odpověď).

Methyldopa může interferovat s měřeními některých laboratorních parametrů (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Methyldopa k léčbě hypertenze byla v těhotenství používána pod přísným lékařským dohledem. O tom, že by methyldopa vyvolávala abnormality plodu nebo ovlivňovala novorozence neexistují žádné klinické důkazy.

Publikovaná hlášení o používání methyldopy v průběhu všech trimestrů naznačují, že pokud se toto léčivo v těhotenství používá, zdá se pravděpodobnost poškození plodu nízká.

Methyldopa prostupuje placentální bariérou a objevuje se v pupečnickové krvi.

I když žádné zjevné teratogenní účinky hlášeny nebyly, možnost poškození plodu nelze vyloučit, a používání tohoto léčivého přípravku u těhotných žen nebo u žen, které otěhotnět mohou, tedy vyžaduje zvážení očekávaných přínosů proti možným rizikům.

Kojení

Methyldopa prostupuje do mateřského mléka v malém množství, takže riziko ovlivnění kojeneho dítěte je minimální.

Nežádoucí účinky u kojených dětí, jejichž matky užívaly methyldopu, nebyly doposud popsány. Přesto je však vhodné kojence léčených matek sledovat, zda nedochází k prohlubování ospalosti, slabosti, eventuálně gastrointestinálních potíží.

Methyldopa může zvyšovat hladinu prolaktinu a působit galaktoreu, avšak u žen se stabilizovanou laktací není ovlivnění kojení pravděpodobné.

Fertilita

Údaje o fertilitě nejsou k dispozici

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Methyldopa může mít sedativní účinky, které jsou obvykle přechodné a mohou vzniknout v prvním období dlouhodobého podávání – které je třeba určit individuálně – a kdykoli při zvýšení dávky. Pokud lze sedativní účinky pozorovat, je zakázáno řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje. Později je

třeba míru omezení určit individuálně.

4.8 Nežádoucí účinky

Poruchy imunitního systému

Pozitivní nepřímý Coombsův test, autoimunitní hemolytická anémie, útlum kostní dřeně, leukopenie (granulocytopenie), trombocytopenie. Ojediněle se mohou objevit LE buňky nebo latex-pozitivita (tyto příznaky nejsou úměrné dávce).

Endokrinní poruchy

Zvýšené hladiny prolaktinu (rovněž se může objevit galaktorea, amenorea), impotence, ztráta libida, gynekomastie.

Poruchy nervového systému

Nejčastější nežádoucí účinky při léčbě methyldopou, jako např. ospalost, závratě, slabost, bolest hlavy, děsivé sny, parestázie, jsou středně závažné.

Ojediněle se vyskytne duševní deprese, extrapyramidové příznaky, poruchy vidění (nedostatečná konvergence) a při vysokých dávkách (obvykle překračujících 2000 mg na den) parkinsonismus.

Srdeční poruchy

edémy, ortostatická hypotenze.

Ojediněle: bradykardie, poruchy AV vedení, hypersenzitivita karotického sinu, městnavé srdeční selhání, zhoršení anginy pectoris.

Gastrointestinální poruchy

Nejčastější nežádoucí účinky při léčbě methyldopou, jako např. nauzea, zvracení, flatulence, konstipace, průjem nebo sucho v ústech jsou středně závažné.

Ojediněle (2,5-5 %) bylo zaznamenáno přechodné zvýšení hladiny transamináz. Příznaky podobné akutní hepatitidě se mohou vyvinout během prvních 3-4 týdnů, příznaky podobné chronické hepatitidě během prvních 2-3 měsíců léčby methyldopou.

Může dojít ke vzniku bolestivého nebo černého jazyka, sialitidy, pankreatitidy.

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Kožní erupce granulomatózního lichenoidního typu.

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň

Artritida nebo svalová bolest, horečka neznámého původu, myokarditida, perikarditida, vaskulitida, lupus-like syndrom.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

4.9 Předávkování

Příznaky

V případě předávkování se může vyskytnout hypotenze, mozková a gastrointestinální malfunkce (excesivní sedace, slabost, bradykardie, závratě, mírná bolest hlavy, konstipace, flatulence, průjem,

nauzea, zvracení).

Léčba

V případě předávkování methyldopou se doporučuje symptomatická léčba, výplach žaludku a infuzí navozená forsírovaná diuréza. Methyldopa je dialyzovatelná. Specifické antidotum neexistuje. Zvláštní pozornost je nutno zaměřit na puls a srdeční výdej, objem krve, elektrolytovou rovnováhu, paralytický ileus, močové funkce a mozkovou aktivitu. Může být indikováno podávání sympatomimetik. Při podezření na chronické předávkování se methyldopa musí vysadit. V některých případech je možno podat digitalis. V ojedinělých případech vyvolává methyldopa autoimunní hemolytickou anémii, tehdy se doporučuje okamžité ukončení léčby přípravkem Dopegyt a podání steroidů.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antihypertenziva, antiadrenergní léčiva, centrálně působící
ATC kód: C02AB01

Mechanismus účinku

Methyldopa je antihypertenzivum (hypotenzivum) s centrálním působením. Po dosažení centrální nervové soustavy působí preparát antihypertenzivně (hypotenzivně) prostřednictvím svých aktivních metabolitů (alfa-methyl-adrenalin, alfa-methyl-noradrenalin) několika mechanismy:

- substitucí endogenního dopaminu na zakončení dopaminergních neuronů,
- inhibicí syntézy noradrenalinu (tj. noradrenalinu) na úrovni dopa-dekarboxylázy,
- snižuje periferní odpor stimulací presynaptických inhibičních alfa₂-receptorů, bez přímého ovlivnění srdce (snižováním tonu sympatiku),
- snížením plazmatické aktivity reninu.

Podávání methyldopy příznivě ovlivňuje:

- hmotu myokardu,
- snižuje váhový poměr srdce/tělo,
- u pacientů v pokročilém věku snižuje minutový objem snížením srdeční frekvence.

Methyldopa nemá negativní vliv na parametry respiračních funkcí. Alfa-methyl-dopamin substituuje dopamin v hypothalamu, chová se jako antagonist a v důsledku toho signifikantně zvyšuje hladinu prolaktinu v plazmě. U gestační hypertenze má středně silný pozitivní vliv na průtok krve placentou.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Absorpce methyldopy je proměnlivá a neúplná. V případě perorálního podání se v průměru 25 % (8-62 %) alfa-methyldopy dostává do krevního oběhu jako volná alfa-methyldopa. Významná část podstupuje metabolismus ve střevní stěně a v játrech tzv. "metabolismus prvního průchodu". Maximální koncentrace je dosaženo během 2-3 hodin.

Distribuce

Vazba methyldopy na plasmatické proteiny je 10 až 15 %. Metabolity jsou vázány na plasmatické proteiny z asi 50 až 60 %.

Methyldopa se vylučuje do mléka jako volná (0-0,2 mg/l) a konjugovaná (0,1-0,9 mg/l) methyldopa. Methyldopa prostupuje placentální bariérou a objevuje se v pupečníkové krvi.

Methyldopa prostupuje hematoencefalickou bariérou a je v CNS dekarboxylována na aktivní alfa-methyl-noradrenalin.

Biotransformace

Methyldopa se metabolizuje jak v játrech, tak v tenkém střevě (po perorálním podání). Po perorálním podání je hlavním metabolitem neaktivní methyldopa-O-sulfát (30-60%).

Eliminace

Eliminace léčivé látky je bez ohledu na cestu podání dvoufázová. Poločas eliminace z plazmy je 2 hodiny. I přes rychlou absorpci a krátký poločas eliminace přetrvává účinek léčivého přípravku po dobu 6-8 hodin, což lze vysvětlit transformací na účinné metabolity, resp. dosažením centrálního nervového systému. Methyldopa je eliminována především ledvinami hlavně v nezměněné podobě a v konjugované formě jako methyldopa-*O*-sulfát.

Porucha funkce ledvin

Při poruše funkce ledvin dochází ke snížení clearance a prodloužení eliminačního poločasu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V neklinických studiích byly účinky pozorovány pouze při expozicích považovaných za dostatečně přesahující maximální expozice u lidí, což ukazuje na jejich malou relevanci při klinickém použití.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Ethylcelulosa, magnesium-stearát, škrob, kyselina stearová 95%, mastek.

6.2 Inkompatibility

Nejsou známy.

6.3 Doba použitelnosti

5 let.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte v původní lahvičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Druh obalu: hnědá skleněná lahvička, PE uzávěr s bezpečnostním kroužkem a stlačitelnou PE výplní proti nárazu, krabička.

Lahvička obsahuje 50 tablet.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Egis Pharmaceuticals PLC
1106 Budapešť, Keresztúri út 30-38.
Maďarsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

58/256/70-S/C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 4.2.1970

Datum posledního prodloužení registrace: 10. 9. 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

10. 9. 2020