

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Dopegyt 250 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține metildopa 250 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Comprimate rotunde, plate, cu margini rotunjite, de culoare albă sau gri-albă, inscripționate pe una din fețe cu "DOPEGYT".

4. DATE CLINICE**4.1 Indicații terapeutice**

Hipertensiune arterială moderată sau severă.

4.2 Doze și mod de administrare**Doze**

Terapia cu metildopa necesită doze individualizate.

Adulți

Doza recomandată inițială este de 250 mg metildopa (un comprimat Dopegyt) administrată în priză unică (înainte de culcare) în primele două zile.

După aceea, doza zilnică poate fi mărită cu 250 mg metildopa (un comprimat Dopegyt) la un interval de două zile până se atinge tensiunea arterială dorită.

Pentru a reduce la minim reacția de sedare creșterea dozei este recomandată să se efectueze seara.

Doza recomandată de întreținere este cuprinsă între 500-2000 mg metildopa fracționată în 2-4 prize.

Doza maximă zilnică este de 3 g metildopa (12 comprimate Dopegyt).

Dacă nu se poate obține un control eficace al tensiunii arteriale cu această doză trebuie luată în considerare asocierea cu alte antihipertensive.

După 2-3 luni de administrare se poate instala rezistența la medicament care poate fi redusă prin creșterea dozei de metildopa sau asocierea cu un diuretic.

Întreruperea tratamentului determină creșterea tensiunii arteriale, de obicei la 48 ore după întreruperea administrării, la valorile inițiale începerii tratamentului.

Vârstnici

Doza inițială trebuie să fie cât mai mică posibil, iar doza maximă zilnică nu trebuie să depășească 500 mg metildopa administrată în două prize, deoarece efectul de sedare este mult mai frecvent.

Creșterea dozei la două zile se va face numai dacă este absolut necesar, ajungându-se la o doză maximă zilnică de 2 g, doză care nu trebuie depășită.

Insuficiență renală

În acest caz doza este mai mică. În cazul unei insuficiențe renale medii (GFR >50 ml/min) intervalul dintre doze este de 8 ore, insuficiență renală moderată (GFR=10-50 ml/min) intervalul este de 8-12 ore, insuficiență renală severă (GFR < 10 ml/min) intervalul este de 12-24 ore.

Având în vedere că în timpul dializei metildopa este eliminată, trebuie administrată o doză de 250 mg metildopa după dializă pentru a preveni o creștere a tensiunii arteriale.

Copii

Doza zilnică inițială recomandată copiilor este de 10 mg/Kg, fracționată în 2-4 prize.

Dacă este necesar, doza zilnică poate fi mărită până la 65 mg/Kg, fără a se depăși 3 g/zi.

Mod de administrare

Administrare orală

Administrarea se va face înainte sau după masă.

4.3 Contraindicații

- hipersensibilitate la metildopa sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- afecțiuni hepatice evolutive (hepatită, ciroză),
- antecedente de afectare hepatică la administrarea de metildopa,
- tratament concomitent cu inhibitori MAO,
- depresie,
- feocromocitom.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Înainte de instituirea tratamentului și 6-10 săptămâni după începerea acestuia trebuie efectuate hemograma și testul Coombs, apoi aceste determinări trebuie făcute la un interval de 6 luni-1 an.

10-20% dintre pacienți pot avea testul Coombs pozitiv, mai ales după o administrare de 6 luni-1 an și la doze zilnice de 1 g metildopa.

Mai puțin de 5% dintre acești pacienți pot să prezinte anemie hemolitică. În aceste cazuri se impune întreruperea tratamentului cu metildopa.

Dacă anemia persistă este recomandată administrarea de corticosteroizi, sau se pot lua în considerație alte cauze care ar putea să determine apariția anemiei. În cazul apariției anemiei hemolitice datorate administrării de metildopa tratamentul nu se va mai relua.

Testul Coombs devine negativ numai după săptămâni sau luni de la întreruperea tratamentului.

Dacă testul Coombs devine pozitiv pe timpul tratamentului cu metildopa, posibilitatea prezenței anemiei hemolitice trebuie exclusă, sau medicul trebuie să determine dacă pozitivarea testului Coombs are o importanță clinică. Probleme pot apare în momentul când pacientul are nevoie de transfuzie.

În acest caz trebuie efectuate testul Coomb direct și indirect.

În absența anemiei hemolitice numai testul Coombs direct este pozitiv.

Dacă și testul Coombs indirect este pozitiv se impune control hematologic de specialitate.

În primele 6-12 săptămâni de tratament sau în cazul apariției febrei de origine necunoscută, este necesară efectuarea testelor hepatice. Atunci când apar modificări ale valorilor enzimelor hepatice sau icter, se presupune existența unei hipersensibilități, lucru care poate determina apariția de colestază, leziuni hepatocelulare sau hepatită.

Foarte rar poate să apară necroza hepatică finalizată cu deces.

De aceea, în cazul modificărilor valorilor enzimelor hepatice sau apariției unor simptome de insuficiență hepatică, tratamentul cu metildopa trebuie imediat întrerupt.

La acești pacienți nu trebuie să se mai administreze niciodată tratament cu metildopa.

În cazul în care aceste disfuncții hepatice sau apariția febrei sunt determinate de administrarea de metildopa, după întreruperea tratamentului aceste simptome dispar.

La pacienții cu afecțiuni hepatice sau cu alterări ale funcției hepatice în antecedente metildopa trebuie administrată cu prudență.

Foarte rar poate să apară granulocitopenie și trombocitopenie, care se remit după întreruperea tratamentului. În timpul tratamentului la unii pacienți pot să apară edeme sau creșteri ale greutateii corporale.

În aceste cazuri trebuie asociat un diuretic. Tratamentul cu metildopa trebuie întrerupt în cazul în care edemele se accentuează sau dacă apare insuficiența cardiacă.

Dializa contribuie la eliminarea metildopa, de aceea trebuie administrată o doză după terminarea procedurii de dializă.

Metildopa poate determina rezultate fals pozitive în cazul determinării catecolaminelor urinare prin metode fotometrice cu fluorescență. Metildopa nu interferă cu măsurarea acidului vanil-mandelic prin metoda conversiei acestuia la vanilină.

De acest lucru trebuie ținut cont la pacienții cu feocromocitom.

Pacienții care urmează tratament cu metildopa trebuie să primească doze reduse de anestezice generale.

Dacă în timpul anesteziei apare hipotensiune arterială, aceasta va fi controlată prin administrarea de vasopresoare. Receptorii adrenergici rămân sensibili în timpul tratamentului cu metildopa.

În cazul pacienților cu afectare vasculară cerebrală bilaterală severă pot apare mișcări choreo-atetozice.

Metildopa se administrează cu extremă precauție la pacienții care prezintă porfirie hepatică.

Consumul de alcool etilic trebuie evitat pe durata tratamentului.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Metildopa se va administra cu precauție concomitent cu:

- simpatomimetice (crește efectul presor),

- antidepresive triciclice,
- fenotiazine,
- preparate orale cu fier (este micșorată biodisponibilitatea metildopa),
- antiinflamatoare nesteroidiene,
- preparate estrogenice.

Efectul de scădere al tensiunii arteriale este crescut de :

- alte antihipertensive,
- anestezice (vezi pct.4.4.)

Metildopa și substanțele de mai jos se influențează reciproc în cazul unei administrări concomitente:

- litiu (crește toxicitatea acestuia),
- levodopa (scade efectul antiparkinsonian, crește intensitatea reacțiilor adverse asupra SNC),
- anticoagulante (crește efectul anticoagulant, pericol de sângerare),
- bromocriptina (concentrația de prolactină poate fi influențată în mod invers),
- haloperidol (perturbări în procesele cognitive- dezorientare, pierderea echilibrului).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Medicament categoria B

Date experimentale: Studiile efectuate prin administrări de doze orale mari de metildopa (1000 mg/kg la șoareci, 200 mg/kg la iepuri, 100 mg/kg la șobolani) nu au pus în evidență o eventuală fetotoxicitate.

Date clinice

Studii clinice: tratamentul cu metildopa pe perioada trimestrului al doilea și al treilea de sarcină nu a pus în evidență reacții toxice asupra fătului sau a nou-născutului.

Totuși nu există studii adecvate și foarte riguroase făcute în primul trimestru de sarcină. Deoarece studiile efectuate la animale nu pot prevedea în totalitate răspunsul uman, tratamentul cu metildopa trebuie instituit în această perioadă numai după o atentă evaluare a balanței risc fetal/beneficiu matern.

După administrarea metildopa în săptămâna 16-20 a sarcinii nu s-au pus în evidență reacții adverse asupra copilului. Prin tratarea cu metildopa a femeilor gravide începând cu trimestrul 3 de sarcină urmările asupra fătului au fost mai bune decât la cele netratate.

Alăptarea

Metildopa se excretă în laptele matern. De aceea tratamentul cu metildopa pentru femeile care alăptează trebuie instituit numai după evaluarea balanței beneficiu / risc.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

La inițierea tratamentului, pe o perioadă care variază interindividual Dopegyt poate determina somnolență tranzitorie și, deci, este interzisă conducerea vehiculelor sau efectuarea de activități cu risc de accidente. Ulterior, gradul de interdicție va fi stabilit individual.

4.8 Reacții adverse

În general tratamentul cu metildopa este bine tolerat, reacțiile adverse nu sunt frecvente.

La începutul tratamentului sau prin mărirea dozei poate să apară somnolență tranzitorie, cefalee și stare de slăbiciune.

Reacțiile adverse au fost clasificate funcție de frecvență astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) și frecvență necunoscută (care nu pot fi estimate din datele disponibile).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordine descrescătoare a gravității.

Alte reacții adverse sunt:

Tulburări hematologice și limfatice

Foarte frecvente: test Coombs pozitiv (vezi pct. 4.4).

Rare: anemie hemolitică, leucopenie, granulocitopenie, trombocitopenie.

Cu frecvență necunoscută: deprimarea funcției măduvei hematogene, pozitivarea testelor anticorpilor antinucleari, celule lupice și factorul reumatoid.

Tulburări ale sistemului imunitar

Foarte rare: miocardită, pericardită.

Cu frecvență necunoscută: vasculită, simptome asemănătoare lupusului eritematos sistemic, febră medicamentoasă, eozinofilie.

Tulburări endocrine

Cu frecvență necunoscută: hiperprolactinemie, ginecomastie, galactoree, amenoree.

Tulburări ale sistemului nervos

Foarte rare: parkinsonism.

Cu frecvență necunoscută: paralizie, insuficiența acuității mentale, mișcări involuntare coreoatetozice, simptome ale insuficienței cerebrale (posibil ca o consecință a hipotensiunii), tulburări psihice incluzând coșmaruri, psihoză sau depresie ușoară în general reversibilă, cefalee, sedare (în general tranzitorie), astenie sau stare de slăbiciune, amețeli, parestezie, scăderea libidoului.

Tulburări cardiace

Foarte rare: agravarea anginei pectorale.

Cu frecvență necunoscută: insuficiență cardiacă congestivă, hipersensibilitate a sinusului carotidian, hipotensiune arterială ortostatică, edeme, creșterea greutateii corporale, bradicardie sinusală.

Edemul și creșterea în greutate sunt în general ameliorate prin administrarea unui diuretic. Tratamentul cu metildopa trebuie întrerupt în cazul în care edemele progresează, sau apar semnele unei insuficiențe cardiace.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Cu frecvență necunoscută: congestie nazală.

Tulburări gastro-intestinale

Foarte rare: pancreatită.

Cu frecvență necunoscută: colită, vărsături, diaree, inflamarea glandelor salivare, limbă dureroasă și neagră, greață, constipație, distonie abdominală, flatulență, xerostomie.

Tulburări hepatobiliare

Foarte rare: hepatită, necroză hepatică.

Cu frecvență necunoscută: coleastăz, icter, teste de funcționalitate hepatică anormale (vezi pct. 4.4).

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Cu frecvență necunoscută: necroliză toxică epidermică, eczemă sau erupție lichenoidă.

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Cu frecvență necunoscută: artralgie ușoară cu sau fără inflamarea articulațiilor, mialgie.

Tulburări ale aparatului genital și sânului

Cu frecvență necunoscută: impotență, tulburări de ejaculare.

Investigații diagnostice

Cu frecvență necunoscută: creșterea valorilor ureei în sânge.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

Simptome: hipotensiune arterială severă, somnolență marcată, senzație de slăbiciune, bradicardie, amețeli, constipație, flatulență, diaree, greață, vărsături.

Tratament: imediat după supradozaj: lavaj gastric, inducerea vărsăturii care poate să scadă cantitatea de substanță absorbită. După o perioadă mai lungă de la intoxicare după ce substanța a fost absorbită, se pot administra perfuzii care pot să mărească diureza.

Trebuie monitorizate funcția cardiacă, volumul sanguin, echilibrul hidro-electrolitic, funcția intestinală, funcția renală și cerebrală. La nevoie se poate administra tratament simpatomimetic (administrare de adrenalină).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antihipertensive, antiadrenergicecu acțiune centrală, codul ATC: C02AB01

Dopegyt este un hipotensiv cu acțiune centrală. Mecanismul de acțiune nu este pe deplin cunoscut. Ajuns în sistemul nervos central, medicamentul exercită o acțiune hipotensivă prin metabolii săi activi (alpha-metil-epinefrină, alpha-metil-norepinefrină) cu ajutorul următoarelor mecanisme:

- prin stimulare centrală, acțiunea inhibitorie a receptorilor alpha-2, reduce tonusul simpatic,
- prin substituția dopaminei endogene la nivelul terminațiilor nervoase dopaminergice-ca fals neurotransmițător,
- prin reducerea activității reninei plasmatică și a rezistenței periferice vasculare,
- prin inhibarea enzimei dopa-decarboxilază, scade sinteza de noradrenalină, dopamină, serotonină și concentrația tisulară a adrenalinei sau a noradrenalinei.

Metildopa nu influențează direct funcția cardiacă, nu reduce efortul cardiac, nu produce prin reflex tahicardie, nu influențează rata filtrării glomerulare, fluxul sanguin renal, filtrarea renală. În unele cazuri a fost semnalată scăderea frecvenței cardiace. Reduce valorile tensiunii arteriale atât în clino-cât și ortostatism.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Absorbția gastro-intestinală a metildopa este variabilă și incompletă. În cazul administrării pe cale orală, absorbția este în jur de 50%.

Biodisponibilitatea după administrarea orală este în medie de 25%. Concentrația plasmatică maximă este atinsă după 2-3 ore.

Distribuție

Legarea de proteinele plasmatică este nesemnificativă (20%).

Metabolizare

Metabolizarea substanței active este intensiv pe cale hepatică.

Efectul terapeutic maxim este atins după 4-6 ore de la administrarea orală, și se menține pentru 12-24 ore.

După administrări repetate efectul maxim de scădere a tensiunii arteriale este atins după 2-3 zile. După întreruperea tratamentului tensiunea arterială revine la valorile inițiale în 1-2 zile.

Metabolitul activ –alfa-metilnoradrenalina provine din neuronii centrali adrenergici.

Eliminare

70% din metildopa se excretă prin urină sub formă nemodificată sau ca compus sulfat conjugat, restul este eliminat prin fecale sub formă de metildopa. În condiții de funcționare renală normală timpul de înjumătățire este de 1,7 ore. Eliminarea este completă după 36 ore.

Metildopa se elimină prin dializă. După 6 ore de dializă, 60% din cantitatea de metildopa absorbită este scoasă din circulație, prin dializă peritoneală 22-39%.

Metildopa trece bariera placentară și este excretată în laptele matern.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

În cazul insuficienței renale eliminarea metildopa este întârziată în strânsă corelație cu afectarea funcției renale. În cazul unei insuficiențe renale severe, dar în afara dializei, timpul de înjumătățire prin eliminare este de zece ori mai mare decât în condiții normale.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile la animale nu au pus în evidență efecte carcinogene după o administrare de 2 ani. Funcția de reproducere nu a fost afectată. Nu s-au pus în evidență efecte mutagene la testul Ames și nu s-au produs aberații cromozomiale.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Amidon de porumb

Etilceluloză N-100

Talc

Amidonglicolat de sodiu tip A

Acid stearic

Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un flacon din sticlă brună conținând 50 comprimate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EGIS PHARMACEUTICALS PLC
Keresztúri út 30-38, 1106 Budapesta, Ungaria

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

9698/2017/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Februarie 2017

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Februarie 2017

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro> .