

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dopegyt, 250 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 250 mg metyldopy (*Methyldopum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Biała lub szarawobiała, okrągła, płaska tabletki o ściętych krawędziach z okrągłym grawerem DOPEGYT po jednej stronie. Tabletki jest wolna od wad fizycznych i zanieczyszczeń mechanicznych.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Nadciśnienie tętnicze.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawkowanie ustala się indywidualnie dla każdego pacjenta.

Dorośli

Zalecana dawka początkowa metyldopy wynosi zwykle 250 mg 2-3 razy na dobę w ciągu dwóch pierwszych dni. Dawkę można stopniowo zwiększać lub zmniejszać, w zależności od stopnia obniżenia ciśnienia tętniczego, w odstępach nie mniejszych niż dwa dni. Ponieważ może wystąpić działanie sedatywne, przez 2-3 dni na początku leczenia i podczas zwiększania dawki zalecane jest zwiększanie najpierw dawki wieczornej.

Zalecana dawka podtrzymująca wynosi od 500 mg do 2 g na dobę, podawana w 2-4 porcjach. Maksymalna dawka dobową to 3 g. Jeżeli obniżenie ciśnienia krwi jest niezadowolające po zastosowaniu 2 g metyldopy na dobę, zaleca się podawanie produktu w skojarzeniu z innymi środkami przeciwnadciśnieniowymi.

Po 2 lub 3 miesiącach leczenia może rozwinąć się tolerancja na lek. Skuteczną kontrolę ciśnienia można przywrócić poprzez zwiększenie dawki metyldopy lub dodanie leku moczopędnego. Ciśnienie krwi zasadniczo wraca do pierwotnego poziomu sprzed terapii po odstawieniu leku Dopegyt w ciągu 48 godzin bez reakcji z odstawienia.

Terapię lekiem Dopegyt można rozpocząć u pacjentów już w trakcie leczenia innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi stopniowo zmniejszając dawkę tych leków przeciwnadciśnieniowych.

W takich przypadkach dobową dawkę początkową leku Dopegyt nie powinna być większa niż 500 mg i należy ją zwiększać w razie potrzeby w odstępach nie mniejszych niż co dwa dni.

Kiedy metyldopę dodaje się do poprzednio rozpoczętej terapii przeciwnadciśnieniowej, może być konieczne dostosowanie dawki tych leków przeciwnadciśnieniowych w celu zapewnienia łagodnej zamiany.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Pacjenci w podeszłym wieku powinni rozpoczynać leczenie od możliwie najmniejszej dawki, nie przekraczając 250 mg na dobę. W razie potrzeby dawkę można stopniowo zwiększać, w odstępach nie krótszych niż dwa dni.

Omdleniom, które występują częściej u osób w podeszłym wieku i które mogą mieć związek ze zwiększoną wrażliwością i zaawansowaną miażdżycą, można zapobiec poprzez stosowanie mniejszych dawek.

Dzieci i młodzież

U dzieci dobową dawkę początkową wynosi 10 mg/kg mc. w 2-4 porcjach. W razie potrzeby dawkę można stopniowo zwiększać w odstępach nie krótszych niż dwa dni do uzyskania adekwatnej odpowiedzi. Dobowa maksymalna dawka wynosi 65 mg/kg mc., przy czym nie więcej niż 3 g na dobę.

Zaburzenia czynności nerek

Metyldopa jest wydalana głównie przez nerki, dlatego dawkę leku Dopegyt należy zmniejszyć u pacjentów z niewydolnością nerek. Zaleca się wydłużenie przerwy w dawkowaniu do 8 godzin w łagodnej niewydolności nerek (GFR pomiędzy 60 a 89 ml/min/1,73 m²), do 8-12 godzin w umiarkowanej niewydolności nerek (GFR pomiędzy 30 a 59 ml/min/1,73 m²) oraz do 12-25 godzin w ciężkiej niewydolności nerek (GFR < 30 ml/min/1,73 m²). Ponieważ metyldopę można usunąć z krwioobiegu poprzez dializę, zalecana jest dawka suplementacyjna 250 mg, aby zapobiec wzrostowi ciśnienia krwi po leczeniu hemodializą (patrz punkt 4.4.).

Sposób podawania

Tabletki do stosowania doustnego.

Tabletki można przyjmować przed lub po posiłku.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Czynna choroba wątroby (np. ostre zapalenie wątroby, marskość wątroby).
- Choroba wątroby indukowana metyldopą w wywiadzie.
- Jednoczesne leczenie inhibitorem MAO.
- Depresja.
- Guz chromochłonny (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Rzadko odnotowywano anemię hemolityczną podczas terapii metyldopą. Jeśli objawy sugerowałyby anemię, należy wykonać oznaczenia hemoglobiny i hematokrytu. Jeśli anemia hemolityczna zostanie potwierdzona, należy przeprowadzić kolejne testy do hemodializy.

W przypadku stwierdzenia anemii należy odstawić lek Dopegyt. Zaprzeszanie terapii, z podaniem

kortykosteroidu lub bez podania go, zwykle prowadziło do szybkiej remisji. Jakkolwiek rzadko lecz zdarzały się przypadki śmiertelne. Metyldopy nigdy nie wolno podawać pacjentowi, jeśli stwierdzono wcześniej, że metyldopa indukuje u tego pacjenta anemię hemolityczną.

U niektórych pacjentów w czasie długotrwałej terapii metyldopą obserwuje się dodatnie wyniki testu Coombsa. W raportach sporządzanych w czasie różnych badań, liczba takich przypadków wynosi od 10 % do 20%. Dodatni test Coombsa rzadko zdarza się w czasie pierwszych sześciu miesięcy terapii i jeśli nie pojawi się w ciągu 12 miesięcy, jest mało prawdopodobne, że wystąpi w czasie dalszej terapii. Dodatni test Coombsa ma związek z wielkością dawki, najrzadziej zdarza się on w przypadku pacjentów przyjmujących 1g lub mniej na dobę. Dodatni wynik testu Coombsa, który wystąpił w czasie terapii, staje się ujemny po kilku tygodniach lub miesiącach od zakończenia leczenia.

Przed rozpoczęciem terapii, a następnie w jej 6. i 12. miesiącu, zaleca się wykonać morfologię i bezpośredni test Coombsa. Poprzednie dodatnie wyniki bądź uzyskanie dodatniego wyniku w bezpośrednim teście Coombsa nie jest samo w sobie przeciwskazaniem do dalszej terapii metyldopą. Jeśli dodatni wynik bezpośredniego testu Coombsa pojawi się w czasie terapii metyldopą, powinno się zweryfikować czy zaistniała niedokrwistość hemolityczna i czy dodatni wynik testu Coombsa ma znaczenie w leczeniu.

Uprzednia wiedza o pozytywnym wyniku testu Coombsa pomoże w ocenie próby krzyżowej niezbędnej w przypadku transfuzji. Jeśli u pacjenta leczonego lekiem Dopegyt wystąpi potrzeba transfuzji krwi, przed zabiegiem należy przeprowadzić zarówno bezpośredni jak i pośredni test Coombsa. W przypadku braku niedokrwistości hemolitycznej zwykle dodatni będzie tylko bezpośredni test Coombsa. Dodatni wynik bezpośredniego testu Coombsa sam w sobie nie koliduje z wyznaczeniem grupy krwi czy też próbą krzyżową. Dodatni wynik pośredniego testu Coombsa może powodować trudności w ocenie próby krzyżowej; w takim wypadku niezbędna będzie pomoc hematologa lub transfuzjologa.

W czasie leczenia rzadko opisywano odwracalną leukopenię i granulocytopenię. Liczba granulocytów powracała do prawidłowego poziomu po zakończeniu leczenia metyldopą. Rzadko występowała odwracalna trombocytopenia.

Okazjonalnie, w czasie pierwszych trzech tygodni leczenia może występować gorączka, czasami związana z eozynofilią lub nieprawidłowymi wynikami prób czynnościowych wątroby. Może również pojawić się żółtaczka (z gorączką lub bez niej). Początkowe objawy widoczne są zazwyczaj w ciągu pierwszych dwóch lub trzech miesięcy terapii. U niektórych pacjentów na podstawie objawów diagnozowana jest cholestaza. Bardzo rzadko może dojść do martwicy wątroby prowadzącej do zgonu. Biopsja wątroby, przeprowadzona u niektórych pacjentów z upośledzeniem wątroby, wykazała mikroskopijną martwicę ogniskową, kompatybilną z nadwrażliwością na ten lek. Testy czynnościowe wątroby oraz morfologia z całkowitym i zróżnicowanym obrazem krwinek białych zalecane są przed rozpoczęciem terapii metyldopą oraz w 6. i 12. tygodniu leczenia, a także w przypadku niewyjaśnionego pojawienia się gorączki. W razie gorączki, nieprawidłowej czynności wątroby bądź żółtaczki, leczenie należy bezzwłocznie przerwać. Gorączka i zaburzenia czynności wątroby, które były wywołane nadwrażliwością na metyldopę, ustępują po odstawieniu leku. U tych pacjentów metyldopy nie należy ponownie stosować.

U pacjentów z chorobami i zaburzeniami czynności wątroby w wywiadzie Dopegyt powinien być stosowany ze szczególną ostrożnością.

U pacjentów przyjmujących metyldopę należy stosować mniejsze dawki leków znieczulających. Jeśli w czasie znieczulenia wystąpi hipotonia należy zastosować leki wazopresyjne. Receptory adrenergiczne zachowują wrażliwość w czasie leczenia metyldopą (patrz również punkt 4.5).

U niektórych pacjentów w czasie stosowania metyldopy mogą pojawić się obrzęki i zwiększenie masy ciała, które można leczyć dodaniem leku moczopędnego. Nie należy kontynuować leczenia metyldopą jeśli obrzęki nasilają się lub jeśli pojawią się objawy niewydolności serca.

Metyldopa jest usuwana w czasie dializy i dlatego po zabiegu ponownie może pojawić się wysokie ciśnienie tętnicze (patrz również punkty 4.2 i 5.2).

U pacjentów z obustronną chorobą naczyń mózgowych mogą niekiedy występować mimowolne ruchy choreoatetotyczne (patrz również punkt 4.8). W takim przypadku leczenie metyldopą należy przerwać.

Należy zachować szczególną ostrożność stosując metyldopę u pacjentów z porfirią wątrobową i u ich bliskich krewnych.

Metyldopa może zmieniać wynik pomiaru stężenia kwasu moczowego w moczu metodą fosforowolframową, kreatyniny w surowicy metodą z użyciem alkalicznego pikrynianu oraz AspAT (SGOT) metodą kolorymetryczną. Nie opisywano wpływu na wynik pomiaru wartości AspAT metodami spektrofotometrycznymi.

Metyldopa może powodować fałszywie dodatnie wyniki podczas oznaczania stężenia katecholamin w moczu co utrudnia rozpoznanie guza chromochłonnego. Metyldopa nie ma jednak wpływu na oznaczanie VMA (kwasu wanilinomigdałowego).

W rzadkich przypadkach mocz wystawiony na działanie powietrza może ściemnieć z powodu rozpadu metyldopy i jej metabolitów.

Podczas terapii metyldopą nie wolno spożywać napojów alkoholowych (patrz punkt 4.5).

Sód

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie wolno stosować leku jednocześnie z:

- Inhibitorami MAO (patrz również punkt 4.3).

Należy zachować ostrożność jeśli jednocześnie stosuje się następujące leki:

Leki **osłabiające** hipotensyjne działanie Dopegytu:

- Sympatykomimetyki (nasilona reakcja na czynniki powodujące wzrost ciśnienia krwi),
- Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne Fenotiazyny (stosowane w tym samym czasie mogą mieć dodatkowe działanie hipotensyjne),
- ,
- Doustne preparaty żelaza (siarczan żelazawy lub glukonian żelazawy) (dostępność biologiczna metyldopy może się zmniejszyć),
- Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ),
- Leki zawierające estrogeny.

Leki **nasilające** hipotensyjne działanie leku Dopegyt:

- Inne leki przeciwnadciśnieniowe (addycyjny efekt hipotensyjny),
- Preparaty znieczulające (patrz również punkt 4.4).

Metyldopa i poniższe leki mogą nawzajem **modyfikować** swoje działanie terapeutyczne:

- lit (niebezpieczeństwo nasilenia się toksyczności litu),
- lewodopa (osłabienie działania przeciwparkinsonowskiego, nasilenie niepożądanego działania na OUN),
- alkohol, leki o depresyjnym działaniu na OUN (nasilenie depresyjnego działania na OUN),
- leki przeciwzakrzepowe (nasilony efekt przeciwkrzepliwy, niebezpieczeństwo krwawienia),
- bromokryptyna (możliwy niekorzystny wpływ na stężenie prolaktyny),
- haloperydol (możliwe zaburzenia funkcji poznawczych – dezorientacja, stan splątania).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Metyldopa stosowana była pod ścisłą kontrolą medyczną do leczenia nadciśnienia w czasie ciąży. Nie wykryto żadnych dowodów klinicznych sugerujących jej szkodliwy wpływ na płód lub noworodka.

Opublikowane raporty dotyczące stosowania metyldopy we wszystkich trymestrach wskazują na to, że uszkodzenie płodu związane ze stosowaniem tego leku jest mało prawdopodobne.

Metyldopa przenika przez barierę łożyskową i pojawia się w krwi pępowinowej oraz mleku kobiecym.

Mimo iż nie stwierdzono działania teratogennego, nie można wykluczyć możliwości uszkodzenia płodu. Dlatego też tego leku nie powinny stosować kobiety w ciąży, które mogą zajść w ciążę, planują ciążę lub karmią piersią, o ile spodziewane korzyści z leczenia nie przeważają nad potencjalnym ryzykiem.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Metyldopa może powodować zwykle przemijające objawy sedatywne, szczególnie na początku leczenia i w czasie zwiększania dawki leku. Jeśli objawy sedatywne wystąpią pacjenci nie powinni wykonywać czynności wymagających uwagi, takich jak prowadzenie pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Na początku leczenia lub w okresie zwiększania dawki może występować przemijająca senność, bóle głowy i osłabienie.

Ponadto podczas leczenia metyldopą opisywano następujące objawy niepożądane.

Działania niepożądane sklasyfikowano według częstości ich występowania według poniższego schematu:

bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy działania niepożądane zostały wymienione według zmniejszającej się ciężkości.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo często: dodatni test Coombsa (patrz punkt 4.4)

Rzadko: anemia hemolityczna, leukopenia, granulocytopenia, trombocytopenia

Nieznana: depresja szpiku kostnego, dodatnie wyniki badań dotyczące przeciwciał przeciwjądrowych, komórek LE i czynnika reumatoidalnego.

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko: zapalenia mięśnia sercowego, zapalenie osierdzia

Nieznana: zapalenie naczyń, zespół toczniopodobny, gorączka polekowa, eozynofilia.

Zaburzenia endokrynologiczne

Nieznana: hiperprolaktynemia, ginekomastia, mlekotok, brak miesiączki.

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo rzadko: parkinsonizm

Nieznana: samoistne porażenie nerwu twarzowego, ruchy choreatetyczne, zaburzenia krążenia mózgowego (prawdopodobnie na skutek obniżenia ciśnienia tętniczego), zaburzenia psychiczne takie jak koszmary nocne, łagodne psychozy lub depresja, bóle głowy, sedacja (zwykle przemijająca), astenia lub osłabienie, zawroty głowy, parestezje, zmniejszenie libido.

Zaburzenia serca

Bardzo rzadko: zaostrzenie dławicy piersiowej, zastoinowa niewydolność serca, nadwrażliwość zatoki tętnicy szyjnej, hipotonia ortostatyczna (zalecane jest zmniejszenie dawki), obrzęki, zwiększenie masy ciała, bradykardia zatokowa.

Obrzęk i zwiększenie masy ciała zwykle ustępują po zastosowaniu leku moczopędnego. Jeśli obrzęk nasili się lub pojawią się objawy niewydolności serca należy przerwać leczenie metyldopą.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Nieznana: przekrwienie błony śluzowej nosa.

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo rzadko: zapalenie trzustki

Nieznana: zapalenie jelit, biegunka, zapalenie ślinianek, ból lub czarny język, nudności, zaparcia, wzdęcia, gazy, suchość jamy ustnej.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bardzo rzadko: zapalenie wątroby

Nieznana: cholestaza, żółtaczką, zaburzenia czynności enzymów wątrobowych (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Nieznana: toksyczna nekroliza naskórka, egzema lub liszaj.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łączne:

Nieznana: łagodne bóle stawów z lub bez obrzęku, bóle mięśni.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi
Nieznana: impotencja, zaburzenia ejakulacji.

Badania diagnostyczne
Nieznana: zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi,

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Objawy ostrego przedawkowania leku Dopegyt: nagłe obniżenie ciśnienia, znaczna senność, osłabienie, bradykardia, zawroty głowy, zaparcie, wzdęcie brzucha, gazy, biegunka, nudności, wymioty.

Leczenie

Tuż po przedawkowaniu: płukanie żołądka i indukowanie wymiotów mogą zmniejszyć ilość wchłoniętego leku. Brak specyficznej odtrutki. Metyldopę można usunąć za pomocą dializ. Leczenie przedawkowania jest objawowe. Infuzje mogą zwiększyć oddawanie moczu. Należy starannie monitorować czynność serca, objętość krwi, równowagę elektrolitową, pracę jelit, czynność nerek i funkcje mózgowie. W razie potrzeby można podać leki sympatykomimetyczne (np. adrenalinę). W razie podejrzenia przewlekłego przedawkowania, należy przerwać leczenie lekiem Dopegyt.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki antyadrenergiczne o działaniu ośrodkowym,
kod ATC: C02A B01

Metyldopa, substancja czynna leku Dopegyt, jest lekiem przeciwnadciśnieniowym o działaniu ośrodkowym. Mechanizm działania metyldopy nie został w pełni poznany. Po przeniknięciu do ośrodkowego układu nerwowego lek wywiera działanie hipotensyjne poprzez swój aktywny metabolit (alfa-metyl-noradrenalinę) w następujących hipotetycznych mechanizmach:

- zmniejsza napięcie układu współczulnego poprzez stymulację ośrodkowych, hamujących receptorów presynaptycznych alfa₂,
- działa jako fałszywy neurotransmitter zastępując endogenną dopaminę na zakończeniach nerwów dopaminergicznych,
- zmniejsza aktywność reninową osocza i obwodowy opór naczyniowy,
- hamując enzym dopa-dekarboksylazę zmniejsza syntezę noradrenaliny, dopaminy, serotoniny i stężenia noradrenaliny i adrenaliny w tkankach.

Metyldopa nie ma bezpośredniego wpływu na czynność serca, nie zmniejsza rzutu serca, nie wywołuje odruchowej tachykardii, nie zmniejsza przesączania kłębuszkowego, nerkowego przepływu krwi ani frakcji przefiltrowanej. W pewnych przypadkach powoduje zwolnienie częstości serca. Skutecznie obniża ciśnienie krwi zarówno w pozycji leżącej jak i stojącej i rzadko powoduje hipotonię ortostatyczną.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Wchłanianie metyldopy z przewodu pokarmowego jest zmienne i niekompletne. Dostępność biologiczna po podaniu doustnym wynosi średnio 25%. Największe stężenie w osoczu pojawia się w ciągu 2-3 godzin.

Dystrybucja

Lek w nieznacznym stopniu wiąże się z białkami osocza (<20%).

Metabolizm

Metyldopa jest intensywnie metabolizowana, głównie w wątrobie. Jej aktywny metabolit, alfametylnoradrenalina pochodzi z ośrodków neuronów adrenergicznych. Znanych jest jeszcze wiele innych metabolitów, które wydalają się z moczem.

Eliminacja

Okolo jedna trzecia wchłoniętej metyldopy wydalą się w niezmięnionej postaci z moczem lub w postaci sprzężonej z siarczanem, reszta jest usuwana z kałem jako metyldopa. Eliminacja jest dwufazowa. Przy prawidłowej czynności nerek półokres eliminacji wynosi $1,8 \pm 0,2$ godz. Substancja aktywna jest całkowicie usuwana z organizmu w ciągu 36 godzin. Metyldopa podlega dializie. Podczas sześciogodzinnej hemodializy z krążenia zostaje usuniętych 60% wchłoniętej metyldopy, podczas dializy otrzewnowej trwającej 20 do 30 godzin z organizmu zostaje usuniętych około 22 do 39% leku.

Metyldopa przechodzi przez barierę łożyskową i jest wydzielana do mleka kobiecego.

Po podaniu pojedynczej dawki doustnej, maksymalne działanie występuje po 4-6 godzinach i utrzymuje się przez około 12-24 godzin. Po dawkach wielokrotnych maksymalne obniżenie ciśnienia krwi występuje w ciągu 2 do 3 dni. Po odstawieniu leku ciśnienie powraca do wartości sprzed leczenia w ciągu 1-2 dni.

Szczególne populacje

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, wydalanie metyldopy jest zwolnione w zależności od stopnia zaburzenia czynności nerek. W ciężkiej niewydolności nerek (bez dializ) okres połowicznej eliminacji metyldopy jest 10 razy dłuższy (patrz również punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie odnotowano dowodów na rakotwórcze działanie metyldopy podczas dwuletniego podawania jej myszom w dawkach nieprzekraczających 1800 mg/kg mc./dobę lub szczurom w dawkach nieprzekraczających 240 mg/kg mc./dobę (co odpowiada 30-krotnie i 4-krotnie większej zalecanej maksymalnej dawce dobowej w odniesieniu do masy ciała; 2,5-razy oraz 0,6-razy więcej niż zalecana maksymalna dawka dobowa dla człowieka w odniesieniu do powierzchni ciała; wyliczenia zakładają, że masa ciała pacjenta wynosi 50 kg, odpowiednio u myszy i szczurów). Metyldopa nie wykazała działania mutagennego w teście Ames i nie powodowała aberracji chromosomalnych.

Badania *in vitro* prowadzone były zarówno z jak i bez egzogennej aktywacji metabolicznej. Metyldopa, podawana samcom i samicom szczura w dawkach 100 mg/kg mc./dobę (1,7-razy większa dawka od zalecanej maksymalnej dawki dla człowieka w odniesieniu do masy ciała; 0,2-razy większa zalecana maksymalna dobową dawką dla człowieka w odniesieniu do powierzchni ciała), nie wpłynęła na zmiany w płodności. Metyldopa zmniejsza liczbę plemników, ich ruchliwość, ilość późnych spermatydów oraz wskaźnik płodności, jeśli podawana jest samcom szczura w dawkach 200 i 400 mg/kg mc./dobę (3,3-krotnie i 6,7-krotnie większa dawka od zalecanej maksymalnej dawki dobowej dla człowieka w odniesieniu do masy ciała; 0,5-razy oraz 1 raz większa dawka dobową od zalecanej maksymalnej dawki dobowej dla człowieka w odniesieniu do powierzchni ciała).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Etyloceluloza N-100
Magnezu stearynian
Skrobia kukurydziana
Kwas stearynowy
Karboksymetyloskrobia sodowa typ A
Talk.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z oranżowego szkła z zakrętką z polietylenu (LDPE) z zabezpieczeniem gwarancyjnym i amortyzatorem w tekturowym pudełku.
W butelce znajduje się 50 tabletek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania.

Brak szczególnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Egis Pharmaceuticals PLC
1106 Budapest, Keresztúri út 30-38.
Węgry

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/1565

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12.02.1979
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO