

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ЛП - 003802 - 220816

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

СОГЛАСОВАНО

**МЕТИЛДОПА**

**Регистрационный номер:**

**Торговое наименование:** Метилдопа

**Международное непатентованное наименование:** метилдопа

**Химическое название:** (2S)-2-амино-3-(3,4-дигидроксифенил)-2-метилпропионовая кислота

**Лекарственная форма:** таблетки

**Состав**

на одну таблетку:

*Действующее вещество*

метилдопы сесквигидрат – 282,00 мг в пересчете на метилдопу – 250,00 мг.

*Вспомогательные вещества:*

крахмал кукурузный – 40,00 мг, коповидон – 10,50 мг, повидон К– 5,25 мг, тальк – 5,25 мг, стеариновая кислота – 3,50 мг, кремния диоксид коллоидный (Аэросил) – 1,75 мг, магния стеарат – 1,75 мг.

**Описание:** круглые двояковыпуклые таблетки от белого до серовато-белого цвета. Допускается наличие мраморности.

**Фармакотерапевтическая группа:** гипотензивное средство центрального действия

**Код АТХ:** C02AB01

**Фармакологические свойства**

**Фармакодинамика**

Метилдопа является антигипертензивным средством центрального действия. Препарат оказывает гипотензивный эффект посредством своего метаболита (альфа-метилнорадреналина) через несколько механизмов:

- снижение симпатического тонуса путем стимуляции центральных тормозных пресинаптических альфа-2-рецепторов;
- замещение эндогенного дофамина на дофаминергических нервных окончаниях – в

качестве ложного нейромедиатора;

- снижение активности ренина плазмы крови и периферического сосудистого сопротивления;
- подавление фермента ДОФА-декарбоксилазы, при котором снижается синтез норадреналина, дофамина, серотонина, и концентрация норадреналина и адреналина в тканях.

Метилдопа не оказывает прямого влияния на функцию сердца, не снижает сердечный выброс, не вызывает рефлекторную тахикардию, а также не снижает скорость клубочковой фильтрации (СКФ), почечный кровоток, фильтрационную фракцию. В некоторых случаях снижается частота сердечных сокращений. Снижает артериальное давление (АД) как в положении лежа, так и стоя, лишь в редких случаях вызывает ортостатическую гипотензию.

Максимальное снижение АД наступает через 4-6 часов после приема внутрь и продолжается 12-24 часов. После многократного приема максимальный гипотензивный эффект развивается в течение 2-3 дней. После отмены препарата АД возвращается к исходному уровню в течение 1-2 дней.

#### **Фармакокинетика**

Степень абсорбции метилдопы при пероральном приеме переменна, биодоступность в среднем составляет 25 %. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через два-три часа после приема препарата. Препарат незначительно (менее 20 %) связывается с белками плазмы крови. Место основного и интенсивного метаболизма метилдопы – печень. Активный метаболит – альфа-метилнорадреналин – происходит из центральных адренергических нейронов.

Примерно 70 % метилдопы выводится с мочой в неизменном виде, а остальное количество выводится с калом в неизменном виде. При нормальной функции почек период полувыведения равен 1,7 часов. Действующее вещество препарата полностью выводится из организма в течение 36 ч.

Метилдопа выводится при гемодиализе, 6-часовой гемодиализ может вывести из циркулирующей крови 60 % всосавшейся дозы метилдопы, перитонеальный диализ – примерно 22-39 % за 22-39 ч.

Метилдопа проникает через плацентарный барьер и выделяется с грудным молоком.

#### Особые группы пациентов

При *почечной недостаточности* выведение метилдопы замедляется в соответствии со степенью нарушения функции почек. При тяжелом нарушении функции почек (без гемодиализа) период полувыведения метилдопы удлиняется в 10 раз.

## **Показания к применению**

Артериальная гипертензия.

## **Противопоказания**

- повышенная чувствительность к препарату
- острый гепатит, цирроз печени
- заболевания печени в анамнезе на фоне приема метилдопы
- сопутствующая терапия ингибиторами моноаминоксидазы (МАО)
- депрессия
- гемолитическая анемия
- острый инфаркт миокарда
- феохромоцитома
- детский возраст до трех лет
- печеночная порфирия

**С осторожностью:** почечная недостаточность (требуется коррекция дозы), пожилой и детский возраст (старше трех лет), диэнцефальный синдром, с особой осторожностью – печеночная порфирия у ближайших родственников пациента.

## **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

Беременные женщины, получающие Метилдопу для лечения артериальной гипертензии, должны находиться под тщательным наблюдением врача.

Данные клинических исследований свидетельствуют, что после применения метилдопы во время второго и третьего триместров беременности не выявлено признаков повреждения плода или новорожденного. Но поскольку адекватные, надлежащим образом контролируемые исследования в третьем триместре беременности не проведены, применять препарат рекомендуется только после тщательного сопоставления всех рисков и пользы от приема.

Исследование детей, рожденных матерями, принимавшими метилдопу после 26-й недели беременности, не выявило нежелательных эффектов препарат, У беременных, принимавших препарат в третьем триместре, состояние плода было лучше, чем у женщин не принимающих препарат.

Категория В по влиянию на беременность.

Период кормления грудью

Метилдопа выделяется с грудным молоком, поэтому назначать препарат кормящим

женщинам рекомендуется после тщательного сопоставления риска и пользы.

### **Способ применения и дозы**

Для приема внутрь. Таблетки можно принимать до или после еды.

Дозировку следует подбирать для каждого пациента индивидуально.

Начальная доза метилдопы для взрослых – 250 мг 2-3 раза в день в течение первых 2-х дней. После этого суточная доза может быть повышена или снижена, в зависимости от степени снижения АД, ступенчато по 250 мг с 2-х дневными интервалами. Для уменьшения выраженности седативного эффекта сначала увеличивают вечернюю дозу.

Обычная поддерживающая доза составляет 500-2000 мг в сутки за 2-4 приема. Если не наблюдается эффективное снижение АД, рекомендуется применять комбинацию с другими антигипертензивными препаратами (например, с тиазидными диуретиками).

Максимальная суточная доза составляет 3000 мг (12 таб.). Недопустимо превышать максимальную суточную дозу (12 таб.).

Через 48 часов после отмены препарата артериальное давление возвращается к исходному. При отмене препарата не наблюдается феномен «отдачи». После 1-3 месяцев лечения может развиваться толерантность. Эффективный контроль АД можно восстановить добавлением диуретика или повышением дозы метилдопы.

У *пациентов пожилого возраста* начинать терапию метилдопой следует с использованием как можно более низкой дозы препарата, так как часто отмечаются обмороки. Для профилактики обмороков начальная суточная доза не должна превышать 250 мг обычно в 2 приема с медленным повышением дозы каждые 2 дня при необходимости. Максимальная доза не должна превышать 2000 мг (8 таб.) в сутки.

*Пациенты с нарушением функции почек:* следует использовать сниженные дозы. При легкой почечной недостаточности - скорость клубочковой фильтрации (СКФ) 60-89 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> следует выдерживать интервал между приемами 8 часов, при умеренной недостаточности (СКФ – 30-59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) интервал должен быть 8-12 часов, а при тяжелой почечной недостаточности (СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) 12-24 часа.

Метилдопа удаляется при гемодиализе, после этой процедуры пациенту следует дать дополнительную дозу препарата 250 мг во избежание повышения АД.

*Дети старше трех лет:* рекомендуемая начальная доза метилдопы составляет 10 мг/кг массы тела в сутки за 2-4 приема. При необходимости суточную дозу можно постепенно повышать с интервалами не менее двух дней. Максимальная суточная доза не должна превышать 3000 мг (12 таб.).

## **Побочное действие**

В начале терапии препаратом, а также при увеличении дозы препарата могут наблюдаться преходящие седативные эффекты, головная боль, общая слабость и повышенная утомляемость.

Классификация нежелательных реакций в зависимости от частоты встречаемости: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто (от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечасто (от  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), редко (от  $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/1000$ ), отдельные случаи. В каждой из указанных категорий нежелательные эффекты представлены в порядке убывания серьезности.

*Инфекции и паразитарные заболевания:* отдельные случаи - воспаление слюнных желез.

*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:* редко - гемолитическая анемия, лейкопения, агранулоцитоз и гранулоцитопения, тромбоцитопения; отдельные случаи - угнетение функции костного мозга, эозинофилия.

*Нарушения со стороны иммунной системы:* отдельные случаи – васкулит, волчаночный синдром, медикаментозная лихорадка.

*Нарушения со стороны эндокринной системы:* отдельные случаи – гиперпролактинемия.

*Нарушения психики:* очень редко – расстройства психики (включая кошмарные сновидения, обыкновенно обратимые, легкий психоз и депрессию), снижение либидо.

*Нарушения со стороны нервной системы:* очень редко – паркинсонизм; отдельные случаи – периферический паралич лицевого нерва (паралич Белла), снижение интеллекта, произвольная хореоатетотическая двигательная активность, симптомы недостаточности мозгового кровообращения (возможно, как следствие артериальной гипотензии), головная боль, седативный эффект (обыкновенно преходящий), общая слабость или повышенная утомляемость, головокружение, парестезия.

*Нарушения со стороны сердца:* очень редко – прогрессирование стенокардии, миокардит, перикардит; отдельные случаи – застойная сердечная недостаточность, синусовая брадикардия.

*Нарушения со стороны сосудов:* длительная гиперчувствительность каротидного синуса, ортостатическая гипотензия (рекомендуется снижение дозы препарата).

*Нарушения со стороны дыхательной системы:* отдельные случаи – заложенность носа.

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:* очень редко – панкреатит; отдельные случаи – колит, рвота, диарея, боль или темное окрашивание языка, тошнота, запор, вздутие живота, метеоризм, сухость слизистой оболочки рта.

*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:* отдельные случаи – гепатит, некротический гепатит, холестаз, желтуха.

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:* отдельные случаи – токсический эпидермальный некролиз, экзема или кожная сыпь, напоминающая лишай.

*Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:* отдельные случаи – легкая боль в суставах с отеком или без него, миалгия.

*Нарушения со стороны половых органов и молочной железы:* отдельные случаи – гинекомастия, галакторея, аменорея, импотенция, нарушение семяизвержения.

*Общие расстройства и нарушения в месте введения:* отдельные случаи – периферические отеки, увеличение массы тела. Периферические отеки и увеличение массы тела обычно регрессируют на фоне терапии диуретиками. Если отеки нарастают или появляются признаки сердечной недостаточности, прием препарата следует прекратить.

*Лабораторные и инструментальные данные:* очень редко – положительная проба Кумбса; отдельные случаи – положительные результаты тестов на антинуклеарные антитела, LE-клетки и ревматоидный фактор, повышение активности «печеночных» трансаминаз, повышение концентрации мочевины в крови.

### **Передозировка**

*Симптомы:* выраженное снижение АД, выраженная брадикардия, слабость, сонливость, заторможенность, тремор, головокружение, запор, метеоризм, диарея, тошнота, рвота, атония кишечника.

*Лечение:* в случае необходимости должны быть проведены симптоматические и поддерживающие жизнедеятельность мероприятия. Вскоре после передозировки промывание желудка и стимуляция рвоты могут снизить количество всосавшегося препарата, инфузионная терапия может ускорить почечную экскрецию препарата. Необходим контроль частоты сердечных сокращений и сердечного выброса, объема

циркулирующей крови, электролитного баланса, функции кишечника и почек, а также головного мозга. При необходимости можно вводить симпатомиметики (например, адреналин). Метилдопа удаляется при помощи гемодиализа.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Метилдопу *нельзя применять одновременно со следующими лекарственными средствами:*

- ингибиторы МАО.

Одновременное применение со следующими лекарственными средствами *требует особой осторожности:*

Препараты, *снижающие* антигипертензивный эффект таблеток метилдопы:

- симпатомиметики,
- трициклические антидепрессанты,
- производные фенотиазина,
- пероральные препараты железа, в том числе в составе мультивитаминных комплексов и биодобавок (могут снизить биодоступность метилдопы),
- нестероидные противовоспалительные препараты,
- эстрогенные препараты.

Препараты, *усиливающие* антигипертензивный эффект метилдопы:

- другие антигипертензивные средства, бета-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов, диуретики и пр.,
- леводопа+карбидопа (возможно развитие ортостатической гипотензии, в этом случае, больные после приема препаратов должны находиться в горизонтальном положении в течение 1-2 часов),
- общие анестетики (см. Особые указания),
- миорелаксанты (баклофен, тизанидин),
- барбитураты,
- анксиолитические лекарственные средства (транквилизаторы),
- этанол,
- алпростадил,
- линезолид.

Метилдопа и следующие препараты могут *изменить фармакологические* эффекты друг друга:

- литий (опасность усиления токсичности лития),

- леводопа (снижение антипаркинсонического эффекта и усиление нежелательного действия на ЦНС),
  - верапамил (утяжеление брадикардии),
  - бета2-адреномиметики (развитие выраженной артериальной гипотензии при одновременной инфузии сальбутамола),
  - этанол и другие препараты, угнетающие ЦНС (усиление депрессии),
  - антикоагулянты (усиление антикоагулянтного эффекта, опасность кровотечения),
  - бромокриптин (возможно нежелательное влияние на концентрацию пролактина),
  - галоперидол (возможно нарушение когнитивных функций - дезориентация и спутанное состояние сознания).
- Требуется тщательный мониторинг при совместном использовании с ингибиторами катехол-О-метилтрансферазы (толкапон, энтакапон), что может вызвать повышение частоты сердечных сокращений и, возможно, нарушений ритма сердца и избыточные изменения артериального давления.

#### ***Влияние на результаты лабораторных методов***

Поскольку метилдопа флуоресцирует на той же длине волны, что и катехоламины, в моче могут обнаруживаться высокие концентрации катехоламинов (метанефринов), что препятствует диагностике феохромоцитомы. Однако метилдопа не оказывает влияния на оценку концентрации ванилилминдальной кислоты в моче.

Терапия препаратом метилдопа может оказывать влияние на определение мочевой кислоты в крови и моче фосфорновольфрамовым методом, креатинина в сыворотке крови методом Поппера (реакция с пикриновой кислотой в щелочной среде) и АСТ (колориметрическим методом) в сыворотке крови. О влиянии метилдопы на спектрофотометрический анализ концентрации АСТ не сообщалось.

#### **Особые указания**

В связи с тем, что при приеме препарата наблюдались случаи гемолитической анемии и тяжелых поражений печени, а также положительные тесты Кумбса, в процессе лечения необходим контроль функции печени и картины периферической крови.

Перед началом курса лечения метилдопой следует исследовать количество форменных элементов крови, гемоглобин, гематокрит, с их последующим мониторингом во время терапии. На протяжении первых 6-10 недель терапии выполнить прямой тест Кумбса, который затем следует повторять каждые полгода или год. Положительный тест Кумбса может выявляться у 10-20 % больных, получающих этот препарат, особенно после приема



более 1 г метилдопы ежедневно в течение полугода или одного года. Менее чем у 5 % таких пациентов может развиваться гемолитическая анемия. В этом случае необходимо немедленно отменить прием метилдопы. После отмены препарата гемолитическая анемия должна разрешиться. Если это не произойдет, требуется применение кортикостероидов или анализ других возможных причин возникновения гемолитической анемии. Если гемолитическая анемия вызвана приемом метилдопы, пациент не должен в дальнейшем получать этот препарат. Положительный тест Кумбса становится отрицательным через несколько недель или месяцев после отмены препарата. Само по себе наличие положительного теста Кумбса или его появление у пациента 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. Например, кроме положительного прямого теста Кумбса реже отмечается положительный непрямой тест Кумбса, который может влиять на перекрестную 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, необходима консультация специалиста гематолога или трансфузиолога.

В течение первых 6-12 недель лечения, а также в любое время при возникновении необъяснимой лихорадки необходимо определить активность «печеночных» трансаминаз и лейкоцитарную формулу. При изменении активности «печеночных» трансаминаз или наличии желтухи следует предположить реакцию повышенной чувствительности, при которой наблюдается холестаза, повреждение печеночных клеток или гепатит. В очень редких случаях может возникнуть смертельно опасный некроз печени. Поэтому при изменении активности «печеночных» трансаминаз или возникновении симптомов печеночной недостаточности курс лечения следует немедленно прекратить. Таким пациентам в дальнейшем нельзя назначать метилдопу. Если это состояние вызвано реакцией повышенной чувствительности, то повышение температуры и нарушения функции печени 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.

Во время лечения возможны очень редкие случаи лейкопении, гранулоцитопении и тромбоцитопении. Обычно они проходят после отмены метилдопы.

У некоторых пациентов во время приема метилдопы могут развиваться видимые 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 АД может повышаться (см. "Способ применения и дозы").

Пациентам, получающим метилдопу, следует снижать дозы общих анестетиков. Если во время проведения общей анестезии возникает артериальная гипотензия, для ее коррекции можно вводить сосудосуживающие средства. Адренергические рецепторы сохраняют чувствительность при приеме метилдопы.

У пациентов с тяжелым двусторонним поражением мозговых сосудов в редких случаях могут возникнуть непроизвольные хореоатетоидные движения. Прекратить применение препарата при возникновении хореоатетоидных движений у пациентов с церебральным атеросклерозом.

При наличии печеночной порфирии у ближайших родственников пациента метилдопу следует применять с особой осторожностью.

При применении препарата возможно изменение цвета (потемнение) мочи.

Во время приема метилдопы следует избегать приема алкогольных напитков.

#### ***Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами***

В начальном периоде (длительность которого определяется индивидуально) длительного курса лечения запрещено вождение транспортных средств и выполнение работ с повышенным риском несчастных случаев. В последующих периодах степень ограничений устанавливается для каждого пациента индивидуально.

#### **Форма выпуска**

Таблетки 250 мг. По 50 таблеток в банку (флакон) полимерную (из полиэтилена или полипропилена) для лекарственных средств, укупоренную навинчиваемой крышкой полимерной (из полиэтилена или полипропилена).

Свободное пространство в банке (флаконе) заполняют ватой медицинской гигроскопической.

Каждую банку (флакон) вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона коробочного.

**Условия хранения**

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Срок годности** 2 года. Не использовать по истечении срока годности.

**Условия отпуска:** отпускают по рецепту.

**Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение**

АО «Р-Фарм», Россия

123154, г. Москва, ул. Берзарина, д. 19, корп. 1.

Телефон (495) 956-79-37, факс (495) 956-79-38

E-mail: info@rpharm.ru

**Производитель/предприятие, принимающее претензии потребителей**

ООО «Технология лекарств», Россия

141400, Московская область, г. Химки,

ул. Рабочая, д. 2а, корп. 1

Телефон/Факс (495) 995-35-08

Руководитель отдела регистрации  
медицинского департамента АО «Р-Фарм»



О.А. Прокофьев