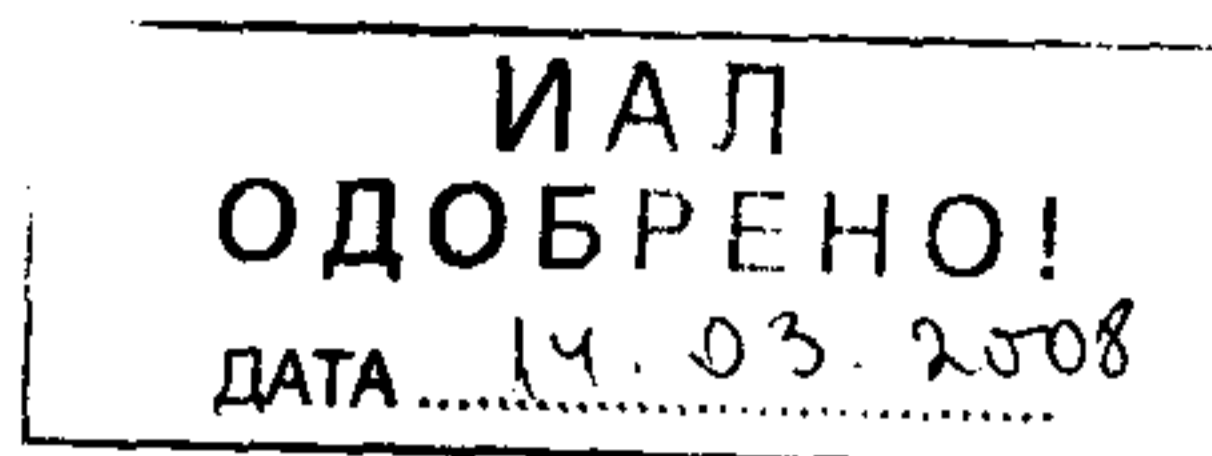


## ACCEL 5 mg и 10 mg таблетки

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ACCEL (АКСЕЛ) 5 & 10 mg таблетки



### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

ACCEL 5 mg таблетка:

Всяка таблетка съдържа 5 mg амлодипин (*amlodipine*) (като амлодипинов безилат).

ACCEL 10 mg таблетка:

Всяка таблетка съдържа 10 mg амлодипин (*amlodipine*) (като амлодипинов безилат).

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

ACCEL 5 mg таблетка.

Таблетките са кръгли и бели, с диаметър приблизително 8 mm.

ACCEL 10 mg таблетка.

Таблетките са кръгли и бели, с делителна черта едностранно и диаметър приблизително 10.5 mm.

Таблетката може да бъде разделена на две равни половини.

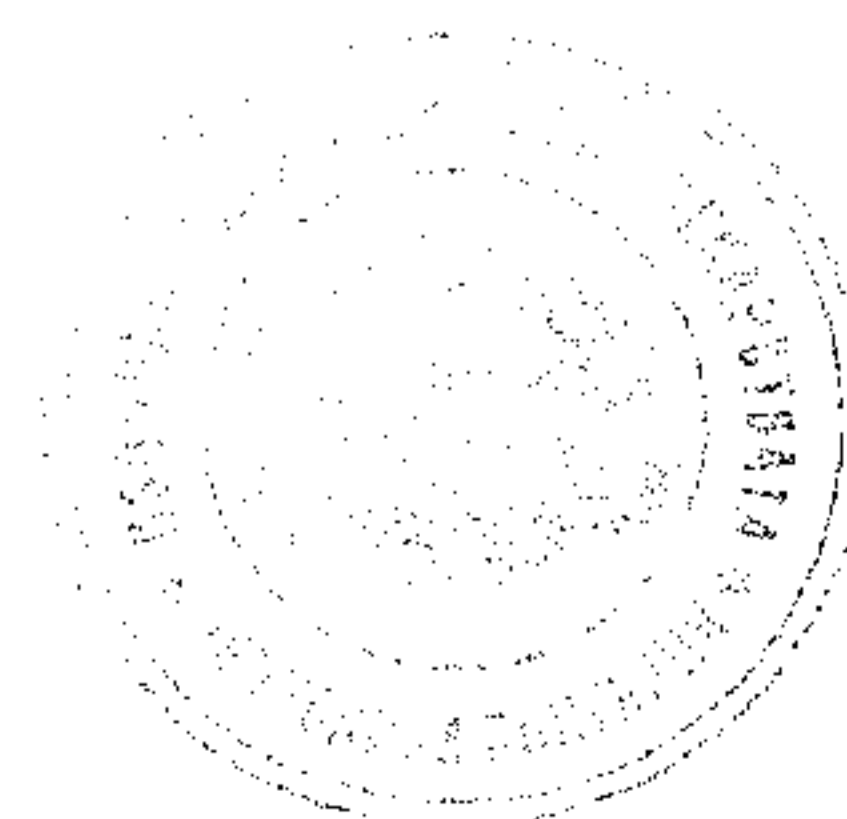
### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Есенциална хипертония.

Хронична стабилна и вазоспастична стенокардия.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение



За перорална употреба.

Таблетките трябва да се приемат с чаша течност (напр. чаша вода), независимо от храненията.

Едновременният прием на грейпфрут или на сок от грейпфрут не влияе на действието на амлодипин.

*Възрастни:*

Началната доза за лечение на хипертония и стенокардия е 5 mg веднъж дневно. Ако, в рамките на 2-4 седмици, желаният терапевтичен ефект не може да бъде достигнат, тази доза може да се повиши до максимална доза от 10 mg дневно (като еднократен прием), в съответствие с индивидуалния отговор на пациента. При пациенти със стенокардия амлодипин може да се използва като монотерапия или в комбинация с други антистенокардни лекарствени продукти.

*Деца и юноши (под 18-годишна възраст):*

Не се препоръчва употребата на амлодипин при деца и юноши под 18 години поради недостатъчни данни за безопасността и ефикасността.

*Старческа възраст:*

В старческа възраст се препоръчва нормален режим на дозиране, въпреки това покачването на дозата, трябва да се прави с внимание (виж точка 5.2).

*Пациенти с бъбречна недостатъчност:*

Препоръчва се нормален режим на дозиране (виж точка 5.2). Амлодипин не се диализира.

Амлодипин трябва да се прилага с особено внимание при пациенти на диализа.

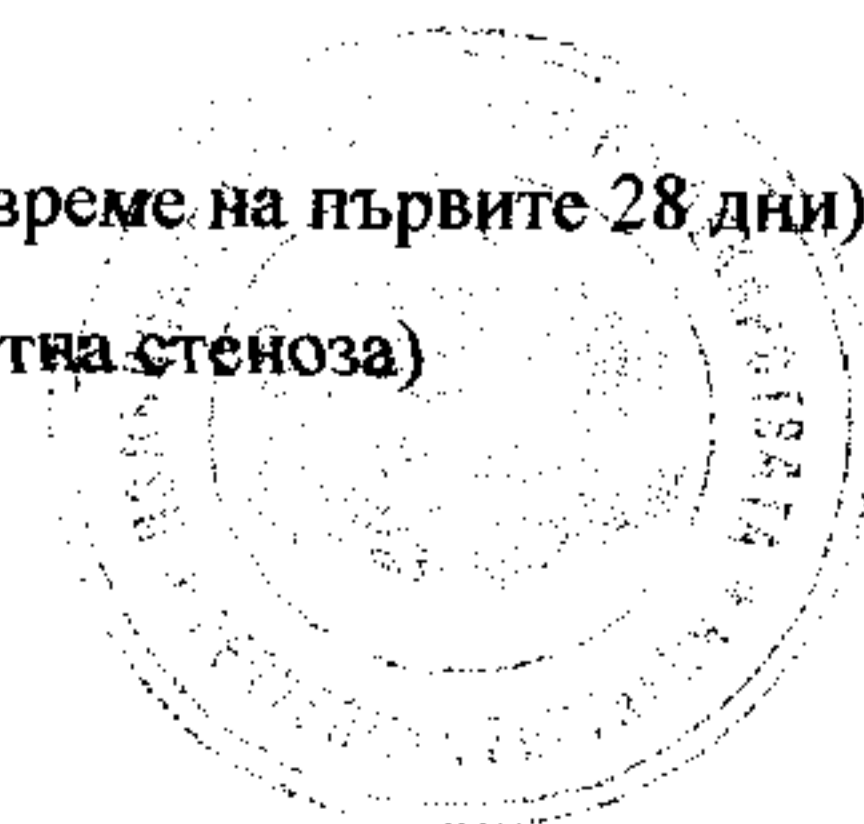
*Пациенти с чернодробна недостатъчност:*

При пациенти с чернодробна недостатъчност не е установен режима на дозиране, затова, амлодипин трябва да се прилага с внимание (виж точка 4.4).

### **4.3 Противопоказания**

Амлодипин е противопоказан при пациенти с:

- Свръхчувствителност към амлодипин, дихидропиридинови производни или към някое от помощните вещества
- Тежка хипотония
- Шок, включително кардиогенен шок
- Сърдечна недостатъчност, след остър инфаркт на миокарда (по време на първите 28 дни)
- Обструкция на изхода на лява камера (напр. високостепенна аортна стеноза)



- Нестабилна стенокардия.

#### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Амлодипин трябва да се прилага предпазливо при пациенти с ниски сърдечни резерви.

Не са налични данни, подкрепящи самостоятелната употреба на амлодипин при, или в рамките на първия месец след, миокарден инфаркт. Не е установена безопасността и ефикасността на амлодипин при хипертонични кризи.

##### *Пациенти със сърдечна недостатъчност*

Пациентите със сърдечна недостатъчност трябва да се лекуват с внимание. При дългосрочно проучване, включващо пациенти, страдащи от тежка сърдечна недостатъчност (степен по NYHA III-IV), съобщената честота на белодробен оток е по-висока за групата, лекувана с амлодипин, в сравнение с плацебо групата, но това не се свързва с влошаване на сърдечната недостатъчност (виж точка 5.1).

##### *Пациенти с увредена чернодробна функция*

При пациенти с увредена чернодробна функция полуживотът на амлодипин се удължава; не са установени препоръки за дозиране. Затова амлодипин трябва да се прилага с внимание при тези пациенти.

##### *Пациенти с бъбречна недостатъчност*

Амлодипин не се диализира. Амлодипин трябва да се прилага с особено внимание при пациенти на диализа (виж точка 4.2).

##### *Пациенти в старческа възраст*

В старческа възраст, повишението на дозата трябва да става с внимание (виж точка 5.2).

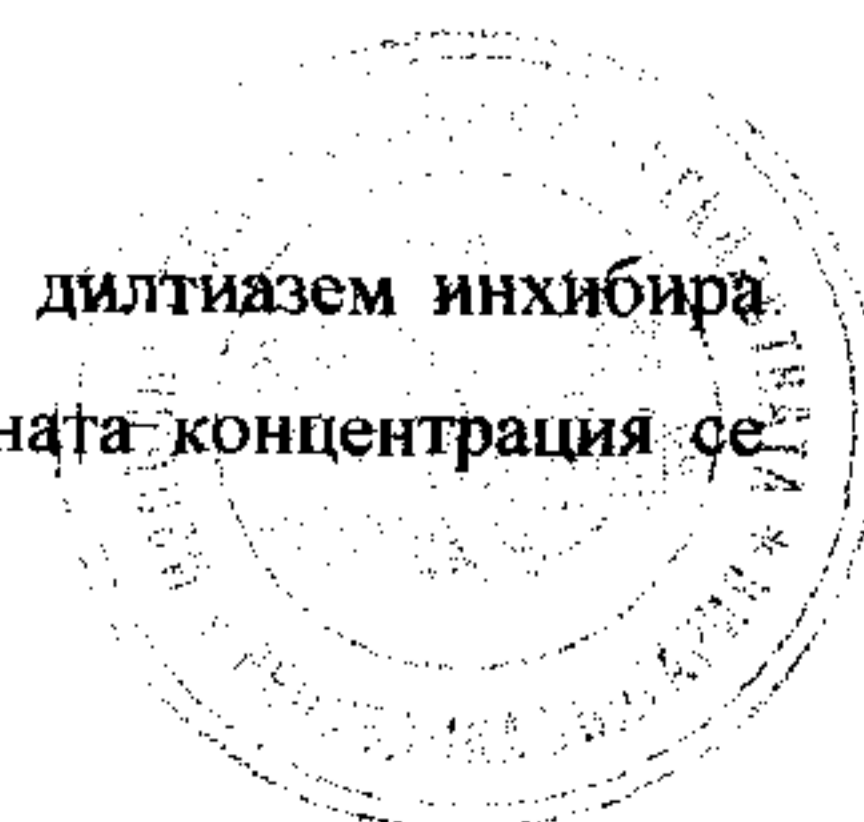
##### *Деца и юноши (под 18-годишна възраст)*

Не се препоръчва употребата на амлодипин при деца и юноши под 18 години поради недостатъчни данни за безопасността и ефикасността.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

##### *Ефекти на други лекарствени продукти върху амлодипин*

СУРЗА4 инхибитори: Проучване с пациенти в старческа възраст показва, че дилтиазем инхибира метаболизма на амлодипин, навярно посредством СУРЗА4, тъй като плазмената концентрация се



повишава с приблизително 50%, а действието на амлодипин се засилва. Не може да се изключи, че по-мощни инхибитори на CYP3A4 (напр. кетоназол, итраконазол, ритонавир) повишават плазмената концентрация на амлодипин, в по-голяма степен, отколкото дилтиазем. Комбинирането на амлодипин с CYP3A4 инхибитори изисква внимание.

CYP3A4 индуктори: Не е налична информация за действието на CYP3A4 индукторите (напр. рифампицин, жълт кантарион) върху амлодипин. Едновременната употреба може да доведе до понижена плазмена концентрация на амлодипин. Комбинирането на амлодипин с CYP3A4 индуктори изисква внимание.

#### *Ефекти на амлодипин върху други лекарствени продукти*

Амлодипин може да усилва ефекта на други антихипертензивни продукти като бета-адренорецепторни блокери, ACE-инхибитори, алфа-1-блокери и диуретици. При пациенти с повишен риск (например след миокарден инфаркт), комбинирането на калциеви блокери с бета-адренорецепторни блокери може да доведе до сърдечна недостатъчност, хипотония и до (нов) инфаркт на миокарда.

При клинични проучвания за взаимодействия, амлодипин не повлиява фармакокинетиката на аторвастатин, дигоксин, варфарин или циклоспорин.

При клинични проучвания за взаимодействия сок от грейпфрут, циметидин, алуминий/магнезий (антиациди) и силденафил не повлияват фармакокинетиката на амлодипин.

Амлодипин не повлиява лабораторните изследвания.

## **4.6 Бременност и кърмене**

### Бременност

Липсват достатъчни данни за употреба на амлодипин от бременни жени.

Проучвания с животни показват репродуктивна токсичност при високи дози (виж точка 5.3). Не е известен възможният риск при хора. Следователно, амлодипин не трябва да се прилага по време на бременност, освен ако терапевтичната полза несъмнено не превъзхожда възможните рискове от лечението.

### Кърмене



Не е известно дали амлодипин се екскретира в кърмата. Сходните калциеви блокери от дихидропиридинов тип се отделят в кърмата. Препоръчително е, по време на лечение с амлодипин, да се спре кърменето.

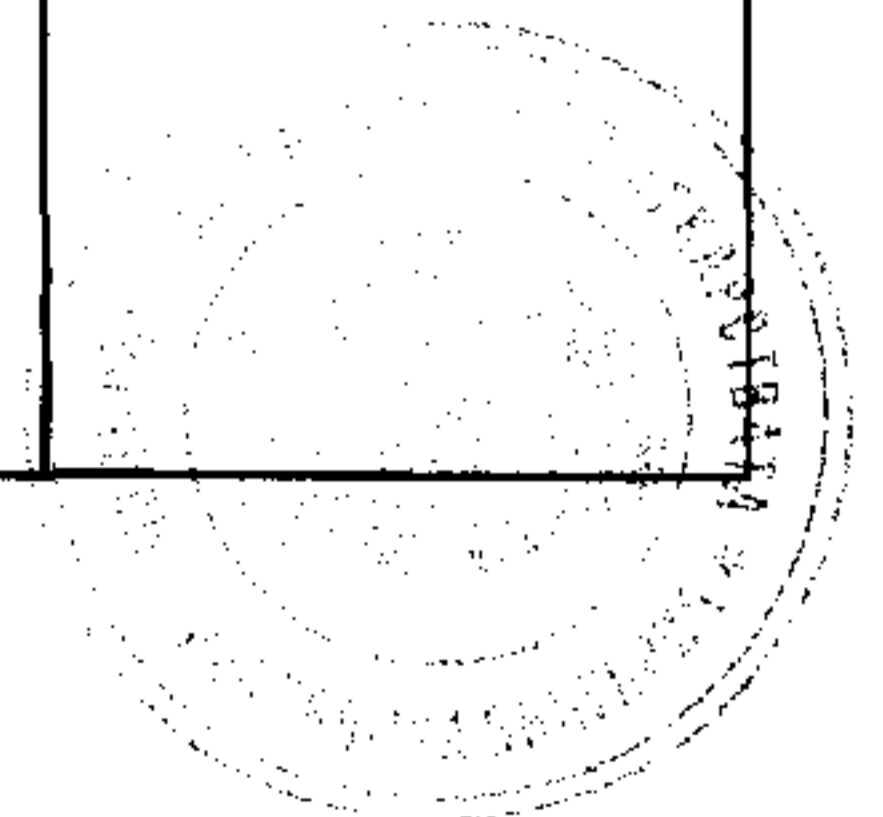
#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Амлодипин в малка до умерена степен повлиява способността за шофиране и работа с машини. При пациенти, страдащи от замаяност, главоболие, умореност или гадене, може да бъде увредена способността да реагират.

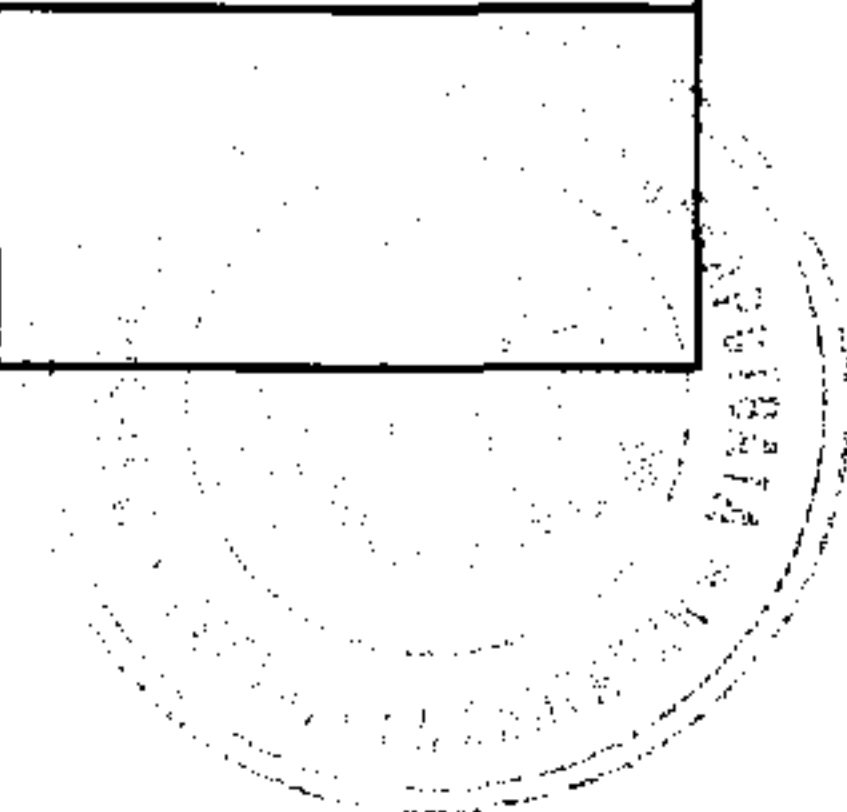
#### 4.8. Нежелани лекарствени реакции

Използвана е следната терминология, за да бъде класифицирана появата на нежелани реакции, по система орган клас:

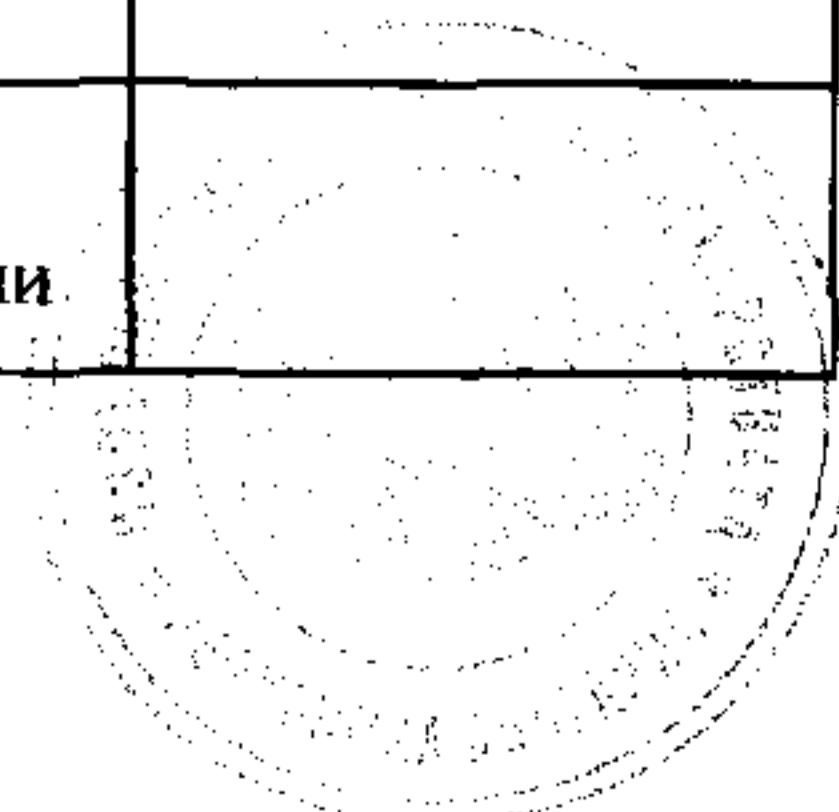
СИСТЕМА ОРГАН КЛАС	Много чести ( $\geq 1/10$ )	Чести ( $>1/100$ до $<1/10$ )	Нечести ( $>1/1\ 000$ до $<1/100$ )	Редки ( $>1/10\ 000$ до $<1/1\ 000$ )	Много редки ( $<1/10\ 000$ )
Сърдечни нарушения		Сърцебиене.	Синкоп, тахикардия, болка в гръдния кош, в началото на лечението може да настъпи влошаване на стенокардия, изолирани случаи на миокарден инфаркт и аритмии (включително екстрасистоли, камерна тахикардия, брадикардия и предсърдни аритмии), и стенокардия са съобщавани при		



			пациенти с заболяване на коронарните артерии, но не е установена ясна връзка с амлодипин.		
Нарушения на кръвоносната и лимфна системи					Левкоцитопения, тромбоцитопения.
Нарушения на нервната система		Главоболие (особено в началото на лечението), умора, сънливост, замаяност, слабост.	Неразположение, сухота в устата, тремор, парестезия, засилено потене	Промени във вкуса.	Периферна невропатия.
Нарушения на окото			Зрителни нарушения.		
Нарушения на ухото и вътрешното ухо			Шум в ушите.		
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			Диспнея, ринит.		Кашлица.
Стомашно-чревни нарушения		Гадене, диспепсия, коремна болка.	Повръщане, диария, запек, хиперплазия на венците.		Гастрит, панкреатит.
Нарушения на бъбреците и			Повишена честота на уриниране.		



пикочните пътища					
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Оток на слезена	Зачервяване на лицето с усещане за топлина (особено в началото на лечението).	Екзантема, сърбеж, уртикария, алопеция, промяна в цвета на кожата, пурпура.		Ангиоедем. Съобщавани са изолирани случаи на алергични реакции, включително сърбеж, обрив, ангиоедем и ексудативен мултиформен еритем, екфолиативен дерматит и синдром на Stevens Johnson, и оток на Quincke.
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			Мускулни крампи, болка в гърба, миалгия и артралгия.		
Нарушения на ендокринната система			Гинекомастия.		
Нарушения на метаболизма и храненето					Хипергликемия.
Съдови нарушения			Хипотония, васкулит.		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			Повишение или намаление на теглото.		
Хепато-билиарни нарушения				Повишени чернодробни	



				ензими, жълтеница, хепатит.	
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата			Импотентност.		
Психични нарушения			Нарушения на съня, раздразнителност, депресия.	Обърканост, промени в настроението, включително тревожност.	

#### 4.9 Предозиране

Опитът с преднамеренно предозиране при хора е ограничен. Наличните данни предполагат, че предозиране с високи дози (>100 mg) може да доведе до прекомерна периферна вазодилатация с последваща значителна и вероятно продължителна системна хипотония.

Клинично значима хипотония, поради предозиране с амлодипин, налага активно поддържане на функцията на сърдечносъдовата система, включително често проследяване на сърдечносъдовата и дихателната функция, повдигане на крайниците, следене на циркулаторния обем и диурезата.

За възстановяване на съдовия тонус и кръвното налягане може да бъде от полза вазоконстриктор, при условие, че няма противопоказания за употребата му. Калциев глюконат, интравенозно, може да е от полза за преодоляване на ефектите от блокадата на калциевите канали. В някои случаи може да е от полза стомашна промивка. При здрави доброволци, приложението на активен въглен до 2 часа след употребата на 10 mg амлодипин показва, че се намалява степента на резорбция на амлодипин. Тъй като амлодипин е свързан с протеините във висока степен, диализата вероятно няма да бъде от полза.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: дихидропиридинови производни





АТС код: C08CA01

Амлодипин е калциев антагонист, който инхибира трансмембрания инфлукс на калциеви йони в сърцето и гладката мускулатура. Механизмът на антихипертензивното действие се дължи на директно отпускащо действие върху съдовата гладка мускулатура. Точният механизъм, по който амлодипин повлиява стенокардията, не е напълно изяснен, но играят роля следните два механизма:

1. Амлодипин дилатира периферните артериоли и този начин намалява общото периферно съпротивление (следнатоварване), срещу което работи сърцето. Отбременяването на сърцето намалява миокардната енергийна консумация и нуждите от кислород.
2. Механизмът на действие също вероятно включва дилатация на основните коронарни артерии и на коронарните артериоли. Дилатацията повишава снабдяването на миокардния мускул с кислород при пациенти с пристъпи на стенокардия на Prinzmetal.

При пациенти с хипертония, веднъж дневното дозиране осигурява клинично значимо понижение на кръвното налягане (в легнало и изправено положение), в рамките на 24-часов интервал. Тъй като фармакологичното действие на амлодипин е със забавено начало, той не причинява остра хипотония.

При пациенти с ангина, приложение веднъж дневно на амлодипин, повишава общото време на физическо натоварване, времето до провокиране на стенокарден пристъп се забавя, както се забавя и появата на 1-mm ST интервал. Амлодипин намалява както честотата на стенокардните пристъпи, така и на приема на таблетка глицерил тринитрат.

По време на лечение с амлодипин не са наблюдавани метаболитни ефекти, например върху плазмените липиди или върху глюкозния метаболизъм.

#### *Пациенти със сърдечна недостатъчност*

Хемодинамични изпитвания и клинични проучвания с физическо натоварване при пациенти със сърдечна недостатъчност клас II-IV по NYHA показват, че амлодипин не води до клинично влошаване, оценено чрез толеранса към физическо натоварване, фракцията на изтласкване на лява камера и клиничната симптоматика.

Плацебо-контролирано проучване (PRAISE), с дизайн за оценяване на пациенти със сърдечна недостатъчност клас III-IV по NYHA, получаващи дигоксин, диуретици и АСЕ-инхибитори показва, че амлодипин не води до повишаване на риска от смъртност или комбинирано между смъртност и заболяемост поради сърдечна недостатъчност.

Проследяващо проучване (PRAISE-2) показва, че амлодипин няма ефект върху общата сърдечносъдова смъртност на пациенти с клас III-IV, без исхемична генеза. В тази изучавана популация, амлодипин се свързва с повишение на белодробния оток, въпреки че това не може да се свърже с влошаване на симптомите.



## 5.2 Фармакокинетични свойства

### *Резорбция/Разпределение*

Амлодипин бавно се резорбира след перорално приложение на терапевтични дози. Резорбцията на амлодипин не се влияе от едновременен прием с храна. Абсолютната бионаличност на непроменено активно вещество се изчислява на 64-80%. Максимални плазмени нива се достигат 6-12 след приложение. Обемът на разпределение е приблизително 21 l/kg.  $pK_a$  на амлодипин е 8.6. *In vitro* проучвания показват, че приблизително 97.5% от амлодипин е свързан с плазмените протеини.

### *Метаболизъм/Елиминиране*

Плазменият елиминационен полуживот е около 35-50 часа. Стационарни плазмени нива се достигат след 7-8 последователни дни. Амлодипин екстензивно се метаболизира до неактивни метаболити. Около 60% от приетата доза се екскретира в урината, от които 10% като непроменен амлодипин.

### *Старческа възраст*

Времето за достигане на максимални плазмени концентрации е сходно при пациенти в старческа възраст и при по-млади пациенти. Клирънсът е с тенденция към намаление, което води до повишение на „площта под кривата“ (AUC) и терминалния елиминационен полуживот. Препоръчителната схема на дозиране за старческа възраст е същата, въпреки че повишаване на дозата трябва да се прави с внимание.

### *При пациенти с бъбречна недостатъчност*

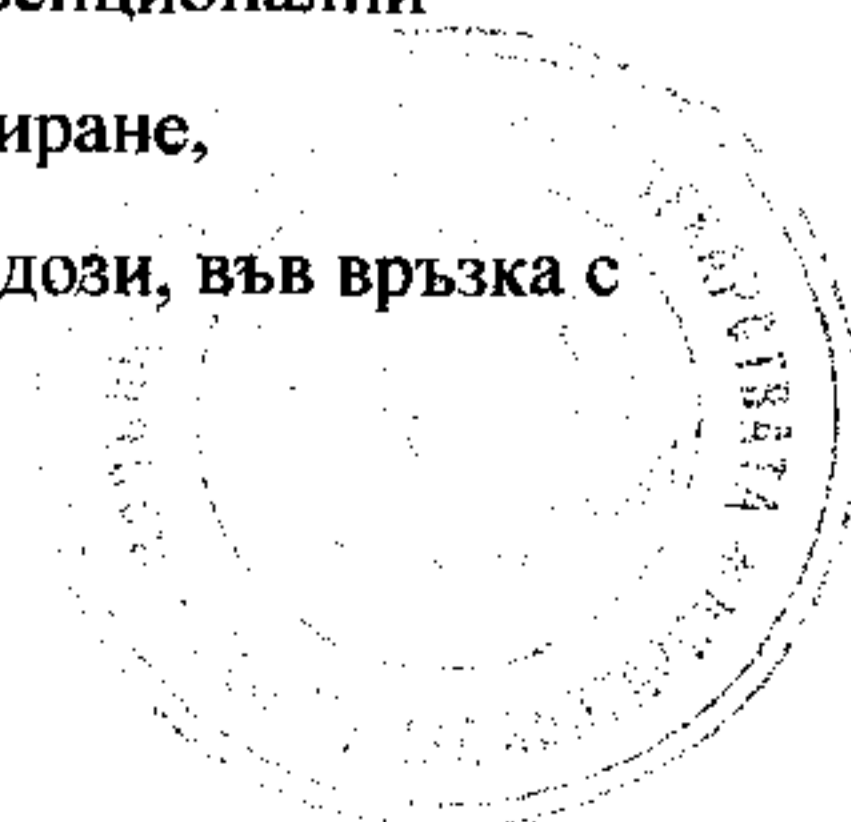
Амлодипин екстензивно се метаболизира до неактивни метаболити. 10% от майчиното съединение се екскретират, непромени с урината. Промените в концентрацията на амлодипин не корелират със степента на бъбречна недостатъчност. Затова се препоръчва нормално дозиране. Амлодипин не се диализира.

### *Пациенти с чернодробна недостатъчност*

Полуживотът на амлодипин се удължава при пациенти с влошена чернодробна функция.

## 5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклинични данни не разкриват особени рискове при хора, въз основа на конвенционални проучвания за фармакология на безопасността, токсичност при многократно дозиране, генотоксичност и канцерогенен потенциал. При проучвания с животни с високи дози, във връзка с



репродуктивността на плъхове, са наблюдавани забавено раждане, трудно раждане и влошена преживяемост на фетусите и новородените.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Целулоза, микрокристална

Калциев хидрогенфосфат, безводен

Натриев нишестен глюколат (тип А)

Магнезиев стеарат

### **6.2 Несъвместимости**

Не е приложимо.

### **6.3 Срок на годност**

3 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Лекарственият продукт не изисква никакви специални условия на съхранение.

### **6.5 Данни за опаковката**

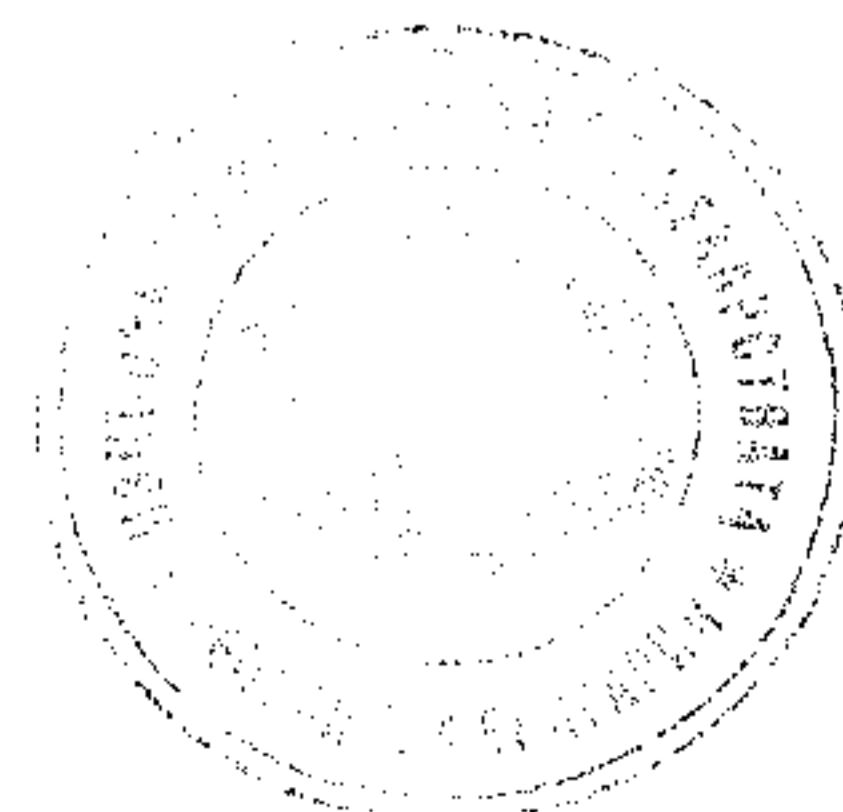
PVC/PE/PVDC-алуминиеви блитери.

Брой в опаковка: 30 таблетки.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне/и работа**

Няма специални изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**



Medochemie Ltd

1-10 Astronafton & Constantinoupoleos

3505-Limassol

Кипър

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Октомври 2007

