**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Amoduo 5 mg / 5 mg δισκία

Amoduo 5 mg / 10 mg δισκία

Amoduo 10 mg / 5 mg δισκία

Amoduo 10 mg / 10 mg δισκία

**2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

Amoduo 5 mg / 5 mg δισκία

Κάθε δισκίο περιέχει 5 mg bisoprolol fumarate και 5 mg amlodipine (ως amlodipine besilate).

Amoduo 5 mg / 10 mg δισκία

Κάθε δισκίο περιέχει 5 mg bisoprolol fumarate και 10 mg amlodipine (ως amlodipine besilate).

Amoduo 10 mg / 5 mg δισκία

Κάθε δισκίο περιέχει 10 mg bisoprolol fumarate και 5 mg amlodipine (ως amlodipine besilate).

Amoduo 10 mg / 10 mg δισκία

Κάθε δισκίο περιέχει 10 mg bisoprolol fumarate και 10 mg amlodipine (ως amlodipine besilate).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

**3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Δισκία.

Δισκία 5 mg / 5 mg δισκία: Λευκά, στρογγυλά, αμφίκυρτα δισκία με ελλειψοειδή άκρα (διαμέτρου: 6,9 – 7,1 mm, πάχους: 3,0-5,0 mm).

Δισκία 5 mg / 10 mg δισκία: Λευκά, στρογγυλά, ελαφρώς αμφίκυρτα δισκία με ελλειψοειδή άκρα και χαραγμένα με την ένδειξη «CS» στην μία πλευρά (διαμέτρου: 10,0 – 10,2 mm, πάχους: 3,4 – 5,0 mm).

Δισκία 10 mg / 5 mg δισκία: Λευκά, οβάλ, αμφίκυρτα δισκία με χαραγή στη μία πλευρά (μήκους: 13,0 – 13,3 mm, πλάτους: 8 mm, πάχους: 3,4 – 5,0 mm). Η γραμμή χαραγής δεν προορίζεται για τη διαίρεση του δισκίου.

Δισκία 10 mg / 10 mg δισκία: Λευκά, στρογγυλά, ελαφρώς αμφίκυρτα δισκία με ελλειψοειδή άκρα και με χαραγή στη μία πλευρά (μήκους: 10,0 – 10,2 mm, πάχους: 3,4 – 5,0 mm). Η γραμμή χαραγής δεν προορίζεται για τη διαίρεση του δισκίου.

**4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Το Amoduo ενδείκνυται για τη θεραπεία υποκατάστασης στην αντιμετώπιση της ιδιοπαθούς υπέρτασης και/ή της σταθερής στεφανιαίας νόσου σε ασθενείς που ήδη ελέγχονται με bisoprolol και amlodipine όταν χορηγούνται ταυτόχρονα στο ίδιο επίπεδο δόσης όπως στον συνδυασμό.

* 1. **Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση Amoduo είναι ένα δισκίο ημερησίως.

Ο σταθερός συνδυασμός δόσης δεν είναι κατάλληλος για θεραπεία έναρξης.

Πριν την αλλαγή σε Amoduo, οι ασθενείς πρέπει να ελέγχονται με σταθερές δόσεις ενός εκάστου των συστατικών, οι οποίες λαμβάνονται ταυτόχρονα. Η δόση του Amoduo πρέπει να βασίζεται στις δόσεις των μεμονωμένων συστατικών του συνδυασμού κατά το χρονικό διάστημα της αλλαγής.

Εάν η αλλαγή στη δοσολογία απαιτείται για ένα από τα συστατικά του σταθερού συνδυασμού για οποιοδήποτε λόγο (π.χ. νεοδιαγνωσθείσα σχετιζόμενη ασθένεια, μεταβολή της κατάστασης του ασθενούς ή λόγω αλληλεπίδρασης μεταξύ φαρμάκων), κάθε συστατικό πρέπει να χορηγείται πάλι μεμονωμένα, ώστε να καθορισθεί η δοσολογία.

Η απότομη διακοπή της θεραπείας δεν συνιστάται και μπορεί να οδηγήσει σε οξεία επιδείνωση της κατάστασης του ασθενή.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας.

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία.

Η αμλοδιπίνη δεν καθαίρεται μέσω αιμοδιύλισης. Η αμλοδιπίνη πρέπει να χορηγείται με ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς υπό αιμοδιύλιση (βλέπε παράγραφο 4.4).

Σε περίπτωση σοβαρής νεφρικής δυσλειτουργίας (κάθαρση κρεατινίνης < 20 ml/min), η ημερήσια δόση bisoprolol δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 10 mg.

Ηπατική δυσλειτουργία

Συστάσεις δοσολογίας δεν έχουν καθοριστεί σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Η φαρμακοκινητική της αμλοδιπίνης δεν έχει μελετηθεί σε σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Σε περίπτωση σοβαρής ηπατικής δυσλειτουργίας, η ημερήσια δόση bisoprolol δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 10 mg.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Amoduo σε παιδιά ηλικίας κάτω από 18 ετών δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί.

Το Amoduo δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά ηλικίας κάτω από 18 ετών.

Τρόπος χορήγησης

Τα δισκία Amoduo πρέπει να λαμβάνονται το πρωί και μπορούν να λαμβάνονται με ή χωρίς τροφή. Πρέπει να καταπίνονται με υγρό και δεν πρέπει να μασώνται.

**4.3 Αντενδείξεις**

Συνδεόμενες με το συστατικό βισοπρολόλη:

* Οξεία καρδιακή ανεπάρκεια ή κατά τη διάρκεια επεισοδίων μη αντιρροπούμενης καρδιακής ανεπάρκειας που απαιτεί ενδοφλέβια θεραπεία με ινότροπα.
* Καρδιογενής καταπληξία
* Κολποκοιλιακός αποκλεισμός δευτέρου ή τρίτου βαθμού (χωρίς βηματοδότη)
* Σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου
* Φλεβοκομβοκολπικός αποκλεισμός
* Συμπωματική βραδυκαρδία
* Συμπωματική υπόταση
* Σοβαρό βρογχικό άσθμα
* Σοβαρές μορφές περιφερικής αρτηριακής αποφρακτικής νόσου ή σοβαρές μορφές του συνδρόμου Raynaud
* Φαιοχρωμοκύτωμα χωρίς θεραπεία (βλέπε παράγραφο 4.4)
* Μεταβολική οξέωση

Συνδεόμενες με το συστατικό αμλοδιπίνη:

* Σοβαρή υπόταση
* Καταπληξία (συμπεριλαμβανομένης της καρδιογενούς καταπληξίας)
* Απόφραξη του χώρου εκροής της αριστεράς κοιλίας (π.χ. αορτική στένωση υψηλού βαθμού)
* Αιμοδυναμικά ασταθής καρδιακή ανεπάρκεια μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου

Συνδεόμενες με το Amoduo:

* Υπερευαισθησία στη βισοπρολόλη, στην αμλοδιπίνη, στα παράγωγα της διυδροπυριδίνης ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

**4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Ειδικά σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιακή νόσο, η διακοπή της θεραπείας με το Amoduo, λόγω του συστατικού βισοπρολόλη, δεν πρέπει να γίνεται απότομα εκτός και εάν ενδείκνυται σαφώς, διότι κάτι τέτοιο μπορεί να οδηγήσει σε παροδική επιδείνωση της καρδιακής τους κατάστασης.

Η έναρξη και η διακοπή της θεραπείας με το Amoduo, λόγω του συστατικού βισοπρολόλη, απαιτεί τακτική παρακολούθηση.

Το Amoduo πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή, λόγω του συστατικού βισοπρολόλη σε:

* Βρογχόσπασμο (βρογχικό άσθμα, αποφρακτικές πνευμονοπάθειες)
* Σακχαρώδη διαβήτη που εμφανίζει μεγάλες διακυμάνσεις στις τιμές γλυκόζης αίματος. Μπορεί να καλύπτονται τα συμπτώματα της υπογλυκαιμίας.
* Αυστηρή δίαιτα
* Εξελισσόμενη θεραπεία απευαισθητοποίησης. Όπως με άλλους β-αποκλειστές, η βισοπρολόλη μπορεί να αυξήσει τόσο την ευαισθησία έναντι των αλλεργιογόνων, όσο και τη βαρύτητα των αναφυλακτικών αντιδράσεων. Η θεραπεία με επινεφρίνη δεν έχει πάντα το αναμενόμενο θεραπευτικό αποτέλεσμα.
* Κολποκοιλιακό αποκλεισμό πρώτου βαθμού
* Στηθάγχη Prinzmetal
* Περιφερική αρτηριακή αποφρακτική νόσο. Επιδείνωση των συμπτωμάτων μπορεί να συμβεί ιδιαίτερα κατά την αρχή της θεραπείας.
* Γενική αναισθησία

Ο συνδυασμός βισοπρολόλης με ανταγωνιστές ασβεστίου τύπου βεραπαμίλης ή διλτιαζέμης, με Τάξης Ι αντιαρρυθμικά φάρμακα και αντιϋπερτασικά φάρμακα με κεντρική δράση γενικά δεν συνιστάται, για πληροφορίες παρακαλείσθε να ανατρέξετε στην παράγραφο 4.5.

Ασθενείς που υποβάλλονται σε γενική αναισθησία

Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε γενική αναισθησία η διατήρηση του β-αποκλεισμού μειώνει τον κίνδυνο αρρυθμίας και ισχαιμίας του μυοκαρδίου κατά τη διάρκεια της εισαγωγής της αναισθησίας, της διασωλήνωσης και της μετεγχειρητικής περιόδου. Συνιστάται επί του παρόντος να διατηρείται ο β-αποκλεισμός περιεγχειρητικά. Ο αναισθησιολόγος πρέπει να είναι ενήμερος για τη λήψη από τον ασθενή αποκλειστών των β-υποδοχέων, εξαιτίας της πιθανότητας αλληλεπιδράσεων με άλλα φάρμακα με επακόλουθο βραδυαρρυθμίες, περιορισμό της αντανακλαστικής ταχυκαρδίας και μείωση της αντανακλαστικής διέγερσης για την αντιστάθμιση της απώλειας αίματος. Σε περίπτωση που κριθεί απαραίτητη η διακοπή της θεραπείας με β-αποκλειστές πριν από την εγχείρηση, αυτή θα πρέπει να γίνεται βαθμιαία και να ολοκληρώνεται 48 ώρες πριν από την αναισθησία.

Ασθενείς με βρογχικό άσθμα ή άλλες χρόνιες αποφρακτικές πνευμονοπάθειες

Αν και οι καρδιοεκλεκτικοί (β1) β-αποκλειστές ενδέχεται να έχουν χαμηλότερη επίδραση στην πνευμονική λειτουργία από τους μη εκλεκτικούς β-αποκλειστές, όπως με όλους τους β-αποκλειστές, αυτοί πρέπει να αποφεύγονται σε ασθενείς με αποφρακτικές νόσους των αεραγωγών, εκτός και εάν υπάρχουν επιτακτικοί κλινικοί λόγοι για τη χρήση τους. Όπου υπάρχουν τέτοιοι λόγοι, η βισοπρολόλη μπορεί να χρησιμοποιηθεί με προσοχή. Σε ασθενείς με αποφρακτικές νόσους των αεραγωγών, η θεραπεία με βισοπρολόλη πρέπει να ξεκινάει στη χαμηλότερη δυνατή δόση και οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για νέα συμπτώματα (π.χ. δύσπνοια, δυσανεξία στην άσκηση, βήχας). Σε βρογχικό άσθμα ή άλλες χρόνιες αποφρακτικές πνευμονοπάθειες, οι οποίες προκαλούν συμπτώματα, θα πρέπει να συγχορηγείται βρογχοδιασταλτική θεραπεία. Περιστασιακά μπορεί να παρουσιασθεί σε ασθενείς με άσθμα αύξηση της αντιστάσεως των αεραγωγών, επομένως η δόση των β2-διεγερτών μπορεί να χρειαστεί να αυξηθεί.

Ασθενείς με ψωρίαση

Σε ασθενείς με ψωρίαση ή με ιστορικό ψωρίασης πρέπει να χορηγούνται β-αποκλειστές (π.χ. βισοπρολόλη) μετά από προσεκτική στάθμιση του οφέλους έναντι των κινδύνων.

Ασθενείς με φαιοχρωμοκύττωμα

Σε ασθενείς με φαιοχρωμοκύττωμα, η βισοπρολόλη πρέπει να χορηγείται μόνο μετά από αποκλεισμό των α-υποδοχέων.

Θυρεοτοξίκωση

Η θεραπεία με βισοπρολόλη μπορεί να συγκαλύψει τα συμπτώματα θυρεοτοξίκωσης.

Υπερτασική κρίση

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της αμλοδιπίνης σε υπερτασική κρίση δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί.

Ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια

Οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια πρέπει να αντιμετωπίζονται με προσοχή, λόγω του συστατικού βισοπρολόλη. Σε μία μακροχρόνια, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, σε ασθενείς με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια (κατηγορία ΙΙΙ και IV κατά ΝΥΗΑ), η αναφερόμενη επίπτωση πνευμονικού οιδήματος στην ομάδα υπό θεραπεία με αμλοδιπίνη ήταν αυξημένη συγκριτικά με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Αποκλειστές διαύλων ασβεστίου, συμπεριλαμβανομένης της αμλοδιπίνης, πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, καθώς μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο μελλοντικών καρδιακών συμβαμάτων και τη θνησιμότητα.

Χρήση σε ασθενείς με διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας

Η ημιπερίοδος ζωής της αμλοδιπίνης παρατείνεται και οι τιμές της επιφάνειας κάτω από την καμπύλη (AUC) είναι υψηλότερες σε ασθενείς με διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας. Δεν έχουν καθοριστεί συστάσεις δοσολογίας. Ως αποτέλεσμα, το φάρμακο πρέπει να ξεκινά από το χαμηλότερο σημείο του δοσολογικού εύρους και πρέπει να δίνεται προσοχή, τόσο κατά έναρξη της θεραπείας όσο και όταν αυξάνεται η δόση. Σε ασθενείς με σοβαρή διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας, απαιτείται βραδεία τιτλοποίηση δόσης και προσεκτική παρακολούθηση.

Χρήση σε νεφρική ανεπάρκεια

Η αμλοδιπίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί στους ασθενείς αυτούς στις συνήθεις δόσεις. Μεταβολές των συγκεντρώσεων της αμλοδιπίνης στο πλάσμα δεν συσχετίζονται με το βαθμό της νεφρικής δυσλειτουργίας. Η αμλοδιπίνη δεν απομακρύνεται μέσω αιμοδιύλισης.

**4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Συνδεόμενες με το συστατικό βισοπρολόλη

*Μη συνιστώμενοι συνδυασμοί*

Aνταγωνιστές ασβεστίου του τύπου της βεραπαμίλης και σε μικρότερο βαθμό του τύπου της διλτιαζέμης: Αρνητική επίδραση στην συσταλτικότητα και στην κολποκοιλιακή αγωγιμότητα. Ενδοφλέβια χορήγηση βεραπαμίλης σε ασθενείς που βρίσκονται σε αγωγή με β-αποκλειστές μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή υπόταση και κολποκοιλιακό αποκλεισμό.

### Αντιϋπερτασικά φάρμακα με κεντρική δράση όπως κλονιδίνη και άλλα (π.χ. μεθυλντόπα, μοξονιδίνη, ριλμενιδίνη): Η ταυτόχρονη χορήγηση αντιυπερτασικών φαρμάκων με κεντρική δράση μπορεί να οδηγήσει σε επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας από ελάττωση του κεντρικού συμπαθητικού τόνου (μείωση του καρδιακού ρυθμού και της καρδιακής παροχής καθώς και σε αγγειοδιαστολή). Η απότομη διακοπή μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο «υποτροπής της υπέρτασης» (rebound).

*Συνδυασμοί που πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή*

Ανταγωνιστές ασβεστίου του τύπου διϋδροπυριδίνης όπως φελοδιπίνη και νιφεδιπίνη: Η ταυτόχρονη χορήγηση μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο υπότασης, ενώ παράλληλα δε μπορεί να αποκλεισθεί ο αυξημένος κίνδυνος για περαιτέρω επιδείνωση της λειτουργίας της κοιλιακής αντλίας σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.

Αντιαρρυθμικά φάρμακα τάξης Ι (π.χ. κινιδίνη, δισοπυραμίδη, κινιδίνη, λιδοκαΐνη, φαινυτοΐνη, φλεκαϊνίδη, προπαφαινόνη): Η δράση στο χρόνο της κολποκοιλιακής αγωγιμότητας μπορεί να ενισχυθεί και η αρνητική ινότροπος δράση να αυξηθεί.

Αντιαρρυθμικά φάρμακα τάξης ΙΙΙ (π.χ. αμιωδαρόνη): Η δράση στο χρόνο της κολποκοιλιακής αγωγιμότητας μπορεί να ενισχυθεί.

Β-αποκλειστές για τοπική χρήση, (π.χ. οφθαλμικές σταγόνες για τη θεραπεία του γλαυκώματος) ενδέχεται να έχουν αθροιστική δράση στη βισοπρολόλη.

Παρασυμπαθητικομιμητικά φάρμακα: Η συγχορήγηση μπορεί να αυξήσει τον χρόνο κολποκοιλιακής αγωγιμότητας και τον κίνδυνο βραδυκαρδίας.

Ινσουλίνη και αντιδιαβητικά φάρμακα: Αύξηση της υπογλυκαιμικής δράσης. Ο αποκλεισμός των β-αδρενεργικών υποδοχέων μπορεί να καλύψει τα συμπτώματα υπογλυκαιμίας.

Αναισθητικοί παράγοντες: Εξασθένηση της ανακλαστικής ταχυκαρδίας και αύξηση του κινδύνου υπότασης (για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη γενική αναισθησία, βλέπε επίσης παράγραφο 4.4).

Γλυκοσίδες της δακτυλίτιδας: Μείωση του καρδιακού ρυθμού, αύξηση του κολποκοιλιακού χρόνου αγωγιμότητας.

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ): Τα ΜΣΑΦ μπορεί να μειώσουν την υποτασική δράση της βισοπρολόλης.

β-συμπαθητικομιμητικοί παράγοντες (π.χ. ισοπρεναλίνη, δοβουταμίνη): Συνδυασμός με βισοπρολόλη μπορεί να μειώσει τη δράση και των δύο παραγόντων.

Συμπαθητικομιμητικοί παράγοντες που ενεργοποιούν και τους β- αλλά και τους α-αδρενεργικούς υποδοχείς: (π.χ. νοραδρεναλίνη, αδρεναλίνη): Συνδυασμός με βισοπρολόλη μπορεί να αποκαλύψει την α-αδρενεργική αγγειοσυσταλτική δράση αυτών των παραγόντων προκαλώντας αύξηση της πίεσης του αίματος και επιδείνωση της διαλείπουσας χωλότητας. Αυτές οι αλληλεπιδράσεις θεωρούνται πιο πιθανές με μη-εκλεκτικούς β-αποκλειστές.

Ταυτόχρονη χρήση με αντιυπερτασικούς παράγοντες καθώς και με άλλα φάρμακα που ενδέχεται να μειώσουν την πίεση (π.χ. τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, βαρβιτουρικά, φαινοθειαζίδες) ενδέχετε να αυξήσει τον κίνδυνο υπότασης.

*Συνδυασμοί που πρέπει να λαμβάνονται υπόψιν*

Μεφλοκίνη: αυξημένος κίνδυνος βραδυκαρδίας.

Αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (εκτός των ΜΑΟ-Β αναστολέων): ενισχυμένη υποτασική δράση των β-αποκλειστών όπως επίσης κίνδυνος υπερτασικής κρίσης.

Συνδεόμενες με το συστατικό αμλοδιπίνη

*Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στην αμλοδιπίνη*

Αναστολείς του CYP3A4: Η ταυτόχρονη χρήση της αμλοδιπίνης με ισχυρούς ή μέτριους αναστολείς του CYP3A4 (αναστολείς πρωτεάσης, αντιμυκητιασικά της ομάδας των αζολών, μακρολίδια όπως ερυθρομυκίνη ή κλαριθρομυκίνη, βεραπαμίλη ή διλτιαζέμη) μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική αύξηση της έκθεσης στην αμλοδιπίνη με αποτέλεσμα αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης υπότασης. Η κλινική μετάφραση αυτών των φαρμακοκινητικών διαφοροποιήσεων στη φαρμακοκινητική ενδέχεται να είναι εντονότερη στους ηλικιωμένους. Συνεπώς, μπορεί να απαιτείται κλινική παρακολούθηση και προσαρμογή της δοσολογίας.

Επαγωγείς του CYP3A4 κυτοχρώματος:Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για την επίδραση των επαγωγέων του CYP3A4 στην αμλοδιπίνη. Η συγχορήγηση των επαγωγέων του κυτοχρώματος CYP3A4 [π.χ. ριφαμπικίνη, *Hypericum perforatum* (St John’ s wort)] μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη συγκέντρωση της αμλοδιπίνης στο πλάσμα. Η αμλοδιπίνη πρέπει να χορηγείται με προσοχή όταν συγχορηγείται με επαγωγείς του κυτοχρώματος CYP3A4.

*Επιδράσεις της αμλοδιπίνης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα*

Η επίδραση της αμλοδιπίνης στη μείωση της αρτηριακής πίεσης είναι αθροιστική στη δράση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων με αντιυπερτασικές ιδιότητες.

Τακρόλιμους: Υπάρχει κίνδυνος αυξημένων επιπέδων τακρόλιμους στο αίμα κατά τη συγχορήγηση με αμλοδιπίνη, αλλά ο φαρμακοκινητικός μηχανισμός αυτής της αλληλεπίδρασης δεν είναι πλήρως κατανοητός. Προκειμένου να αποφευχθεί η τοξικότητα του τακρόλιμους, η χορήγηση της αμλοδιπίνης σε ασθενή που λαμβάνει τακρόλιμους απαιτεί την παρακολούθηση των επιπέδων τακρόλιμους στο αίμα και προσαρμογή της δόσης του τακρόλιμους ως καταλλήλως.

Κλαριθρομυκίνη: Η κλαριθρομυκίνη είναι αναστολέας του CYP3A4. Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης υπότασης σε ασθενείς που λαμβάνουν κλαριθρομυκίνη μαζί με αμλοδιπίνη. Συνιστάται στενή παρακολούθηση των ασθενών κατά τη συγχορήγηση αμλοδιπίνης με κλαριθρομυκίνη.

Κυκλοσπορίνη: Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αλληλεπίδρασης φαρμάκων με κυκλοσπορίνη και αμλοδιπίνη σε υγιείς εθελοντές ή σε άλλους πληθυσμούς, με εξαίρεση τους ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού, όπου παρατηρήθηκαν μεταβαλλόμενες αυξήσεις στην ελάχιστη συγκέντρωση της κυκλοσπορίνης (κατά μέσο όρο 0% - 40 %). Προσοχή πρέπει να δίνεται στην παρακολούθηση των επιπέδων κυκλοσπορίνης σε ασθενείς που έχουν υποστεί μεταμόσχευση νεφρού και βρίσκονται υπό αμλοδιπίνη, και μειώσεις στη δόση της κυκλοσπορίνης πρέπει να γίνουν όπως απαιτείται.

Σιμβαστατίνη: Η συγχορήγηση πολλαπλών δόσεων 10 mg αμλοδιπίνης με 80 mg σιμβαστατίνης είχε ως αποτέλεσμα αύξηση κατά 77% της έκθεσης σε σιμβαστατίνη συγκριτικά με τη χορήγηση μόνο σιμβαστατίνης. Η δόση της σιμβαστατίνης πρέπει να περιορίζεται σε 20 mg ημερησίως σε ασθενείς που λαμβάνουν αμλοδιπίνη.

Σε κλινικές μελέτες αλληλεπίδρασης, η αμλοδιπίνη δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική της ατορβαστατίνης, της διγοξίνης ή της βαρφαρίνης.

**4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

Κύηση

Το Amoduo δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης παρά μόνο όταν δεν υπάρχει άλλη ασφαλέστερη εναλλακτική και όταν η ίδια η ασθένεια φέρει μεγαλύτερο κίνδυνο για την μητέρα και το έμβρυο.

Η βισοπρολόλη έχει φαρμακολογικές δράσεις οι οποίες μπορεί να προκαλέσουν επιβλαβείς επιδράσεις στην κύηση ή/και στο έμβρυο/νεογνό. Γενικά οι β-αδρενεργικοί αποκλειστές μειώνουν την αιμάτωση του πλακούντα, γεγονός το οποίο έχει συσχετισθεί με επιβράδυνση της ανάπτυξης, ενδομήτριο θάνατο, αποβολή ή πρόωρο τοκετό. Ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. υπογλυκαιμία και βραδυκαρδία) μπορεί να παρουσιασθούν στο έμβρυο και στο νεογέννητο. Εάν είναι απαραίτητη η θεραπεία με β-αδρενεργικούς αποκλειστές, είναι προτιμότερο να χρησιμοποιηθούν β1-εκλεκτικοί αποκλειστές.

Η βισοπρολόλη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την κύηση παρά μόνο εάν είναι απολύτως αναγκαίο. Εάν η θεραπεία με βισοπρολόλη θεωρείται αναγκαία, θα πρέπει να παρακολουθούνται η μητροπλακουντιακή αιματική ροή και η ανάπτυξη του εμβρύου. Σε περίπτωση επιβλαβών δράσεων στην κύηση ή στο έμβρυο, πρέπει να ληφθούν υπόψη εναλλακτικές θεραπείες. Το νεογέννητο θα πρέπει να παρακολουθείται στενά. Συμπτώματα υπογλυκαιμίας και βραδυκαρδίας αναμένονται μέσα στις 3 πρώτες ημέρες.

Η ασφάλεια της αμλοδιπίνης κατά την διάρκεια της κύησης δεν έχει τεκμηριωθεί στον άνθρωπο. Σε μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε ζώα, παρατηρήθηκε αναπαραγωγική τοξικότητα σε υψηλές δόσεις (βλέπε παράγραφο 5.3). Η χρήση κατά τη διάρκεια της κύησης συνιστάται μόνο όταν δεν υπάρχει άλλη ασφαλέστερη εναλλακτική και όταν η ίδια η ασθένεια φέρει μεγαλύτερο κίνδυνο για την μητέρα και το έμβρυο.

Θηλασμός

Ο θηλασμός δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια χορήγησης Amoduo. Δεν είναι γνωστό εάν η βισοπρολόλη ή η αμλοδιπίνη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα.

Γονιμότητα

Σε ορισμένους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αναστολείς των διαύλων ασβεστίου έχουν αναφερθεί αναστρέψιμες βιοχημικές μεταβολές στην κεφαλή των σπερματοζωαρίων. Τα κλινικά δεδομένα είναι ανεπαρκή σχετικά με τη δυνητική επίδραση της αμλοδιπίνης στη γονιμότητα. Σε μία μελέτη σε αρουραίους, παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες επιδράσεις στη γονιμότητα των αρσενικών (βλέπε παράγραφο 5.3).

**4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το Amoduo μπορεί να έχει μικρή ή μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Σε μελέτη σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο η βισοπρολόλη δεν επηρέασε την ικανότητα οδήγησης. Όμως, εξαιτίας εξατομικευμένων αντιδράσεων στο φάρμακο, μπορεί να υπάρχει επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ιδιαίτερα στην αρχή της θεραπείας και κατά την αλλαγή της θεραπείας, όπως επίσης σε συνδυασμό με αλκοόλ.

Η αμλοδιπίνη μπορεί να έχει μικρή ή μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Εάν οι ασθενείς που λαμβάνουν αμλοδιπίνη υποφέρουν από ζάλη, κεφαλαλγία, κόπωση ή ναυτία, αυτές οι επιδράσεις ενδέχεται να επηρεάσουν την ικανότητα αντίδρασης. Συνιστάται προσοχή.

**4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

* Πολύ συχνές (≥ 1/10)
* Συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10)
* Όχι συχνές (≥ 1/1.000 έως < 1/100)
* Σπάνιες (≥ 1/10.000 έως < 1/1.000)
* Πολύ σπάνιες (< 1/10.000)
* Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Κατηγορία οργανικού συστήματος κατά MedDRA** | **Ανεπιθύμητες ενέργειες** | **Συχνότητα** |
| **Βισοπρολόλη** | **Αμλοδιπίνη** |
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος | Λευκοπενία,θρομβοπενία | - | Πολύ σπάνιες |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος | Αλλεργικές αντιδράσεις | - | Πολύ σπάνιες |
| Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης | Υπεργλυκαιμία  | - | Πολύ σπάνιες |
| Ψυχιατρικές διαταραχές | Διαταραχές στον ύπνο (αϋπνία), κατάθλιψη  | Όχι συχνές | Όχι συχνές |
| Εφιάλτες, ψευδαισθήσεις | Σπάνιες | - |
| Μεταβολές της διάθεσης (συμπεριλαμβανομένου του άγχους) | - | Όχι συχνές |
| Σύγχυση  | - | Σπάνιες |
| Διαταραχές του Νευρικού Συστήματος | Ζάλη, κεφαλαλγία | Συχνές | Συχνές |
| Συγκοπή | Σπάνιες | Όχι συχνές |
| Υπνηλία | - | Συχνές |
| Τρόμος, δυσγευσία, υπαισθησία, παραισθησία | - | Όχι συχνές |
| Υπερτονία,περιφερική νευροπάθεια | - | Πολύ σπάνιες |
| Εξωπυραμιδική διαταραχή | - | Μη γνωστές |
| Οφθαλμικές διαταραχές | Μειωμένη ροή δακρύων (να λαμβάνεται υπόψη εάν ο ασθενής χρησιμοποιεί φακούς επαφής) | Σπάνιες | - |
| Επιπεφυκίτιδα | Πολύ σπάνιες | - |
| Οπτικές διαταραχές (συμπεριλαμβανομένης της διπλωπίας)  | - | Συχνές |
| Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου | Ακουστικές διαταραχές | Σπάνιες | - |
| Εμβοές | - | Όχι συχνές |
| Καρδιακές διαταραχές | Βραδυκαρδία | Όχι συχνές | - |
| Επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας | Όχι συχνές | - |
| Διαταραχές κολποκοιλιακής αγωγιμότητας | Όχι συχνές | - |
| Αίσθημα παλμών | - | Συχνές |
| Αρρυθμία (συμπεριλαμβανομένων της βραδυκαρδίας, της κοιλιακής ταχυκαρδίας και της κολπικής μαρμαρυγής) | - | Όχι συχνές |
| Έμφραγμα του μυοκαρδίου | - | Πολύ σπάνιες |
| Αγγειακές διαταραχές | Αίσθημα ψύχους ή αιμωδίας στα άκρα | Συχνές | - |
| Έξαψη | - | Συχνές |
| Υπόταση | Όχι συχνές | Όχι συχνές |
| Αγγειίτιδα | - | Πολύ σπάνιες |
| Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου | Βρογχόσπασμος σε ασθενείς με βρογχικό άσθμα ή ιστορικό χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας  | Όχι συχνές | - |
| Αλλεργική ρινίτιδα | Σπάνιες | - |
| Δύσπνοια | - | Συχνές |
| Βήχας, ρινίτιδα | - | Όχι συχνές |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος | Έμετος | Συχνές | Όχι συχνές |
| Κοιλιακό άλγος, δυσπεψία | - | Συχνές |
| Ναυτία, μεταβολή στις συνήθειες του εντέρου (συμπεριλαμβανομένων της διάρροιας και της δυσκοιλιότητας) | Συχνές | Συχνές |
| Ξηροστομία | - | Όχι συχνές |
| Παγκρεατίτιδα, γαστρίτιδα, υπερπλασία ούλων | - | Πολύ σπάνιες |
| Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων | Ηπατίτιδα | Σπάνιες | Πολύ σπάνιες |
| Ίκτερος, ηπατικά ένζυμα αυξημένα (κυρίως συμβατά με χολόσταση) | - | Πολύ σπάνιες |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού | Αντιδράσεις υπερευαισθησίας (κνησμός, έξαψη) | Σπάνιες | - |
| Αλωπεκία | Πολύ σπάνιες | Όχι συχνές |
| Οι β-αποκλειστές μπορεί να προκαλέσουν ή να επιδεινώσουν την ψωρίαση ή να προκαλέσουν εξανθήματα τύπου ψωρίασης | Πολύ σπάνιες | - |
| Πορφύρα, δυσχρωματισμός δέρματος, αυξημένη εφίδρωση, κνησμός, εξάνθημα, κνίδωση | - | Όχι συχνές |
| Αγγειοοίδημα, πολύμορφο ερύθημα, αποφολιδωτική δερματίτιδα, σύνδρομο Stevens-Johnson, οίδημα Quincke, φωτοευαισθησία | - | Πολύ σπάνιες |
| Εξάνθημα | Σπάνιες | Όχι συχνές |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού | Μυϊκή αδυναμία | Όχι συχνές | - |
| Οίδημα αστραγάλων | - | Συχνές |
| Αρθραλγία, μυαλγία, οσφυαλγία | - | Όχι συχνές |
| Μυϊκές κράμπες | Όχι συχνές | Συχνές |
| Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών | Διαταραχή ούρησης, νυκτουρία, αυξημένη συχνότητα ούρησης  | - | Όχι συχνές |
| Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού | Διαταραχές στύσης (ανικανότητα) | Σπάνιες | Όχι συχνές |
| Γυναικομαστία | - | Όχι συχνές |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | Αδυναμία | Όχι συχνές | Συχνές |
| Κόπωση | Συχνές | Συχνές |
| Οίδημα | - | Πολύ συχνές |
| Θωρακικό άλγος, άλγος, κακουχία | - | Όχι συχνές |
| Παρακλινικές εξετάσεις | Αυξημένα τριγλυκερίδια, αυξημένα ηπατικά ένζυμα (ALAT, ASAT) | Σπάνιες | - |
| Αύξηση σωματικού βάρους, μείωση σωματικού βάρους | - | Όχι συχνές |

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, τηλ: + 30 213 2040380/337, φαξ: + 30 210 6549585, ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

**4.9 Υπερδοσολογία**

Συμπτώματα

Με υπερδοσολογία βισοπρολόλης (π.χ. ημερήσια δόση των 15 mg αντί 7,5 mg) έχουν αναφερθεί τρίτου βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός, βραδυκαρδία και ζάλη. Γενικά, τα συνηθέστερα συμπτώματα που αναμένονται με την υπερδοσολογία ενός β-αποκλειστή είναι βραδυκαρδία, υπόταση, βρογχόσπασμος, οξεία καρδιακή ανεπάρκεια και υπογλυκαιμία. Μέχρι σήμερα έχουν αναφερθεί λίγες περιπτώσεις υπερδοσολογίας (μέγιστο: 2.000 mg) με βισοπρολόλη σε ασθενείς με υπέρταση και/ή στεφανιαία νόσο οι οποίοι εμφάνισαν βραδυκαρδία και/ή υπόταση. Όλοι οι ασθενείς ανένηψαν. Υπάρχει ευρεία ιδιοσυγκρασιακή διαφοροποίηση στην ευαισθησία στην εφάπαξ υψηλή δοσολογία της βισοπρολόλης και οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια είναι πιθανώς περισσότερο ευαίσθητοι.

Τα διαθέσιμα στοιχεία υποδεικνύουν ότι η σοβαρή υπερδοσολογία μπορεί να οδηγήσει σε έντονη περιφερική αγγειοδιαστολή και πιθανώς, σε αντανακλαστική ταχυκαρδία. Έχουν αναφερθεί περιστατικά σημαντικής και πιθανώς παρατεταμένης υπότασης, τα οποία μπορεί να προκαλέσουν μέχρι και καταπληξία με θανατηφόρο αποτέλεσμα.

Αντιμετώπιση

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, η θεραπεία με Amoduo θα πρέπει να σταματά και θα πρέπει να παράσχεται υποστηρικτική και συμπτωματική θεραπεία. Βάσει των αναμενόμενων φαρμακολογικών δράσεων και των συστάσεων/προειδοποιήσεων για άλλους β-αποκλειστές, θα πρέπει να λαμβάνονται τα ακόλουθα γενικά μέτρα όταν είναι κλινικά επιβεβλημένο.

Βραδυκαρδία: Χορήγηση ατροπίνης ενδοφλεβίως. Εάν η ανταπόκριση είναι ανεπαρκής, ισοπρεναλίνη ή άλλος παράγων με θετικές χρονότροπες ιδιότητες μπορεί να δοθεί προσεκτικά. Κάτω από ορισμένες περιστάσεις, μπορεί να είναι αναγκαία η τοποθέτηση βηματοδότη διαφλεβικά.

Υπόταση: Πρέπει να χορηγηθούν ενδοφλέβια υγρά και αγγειοσυσπαστικά. Μπορεί να είναι χρήσιμη η ενδοφλέβια χορήγηση γλυκαγόνης. Η ύπαρξη κλινικά σημαντικής υπότασης, λόγω λήψης υπερβολικής δόσης αμλοδιπίνης, απαιτεί τη δραστική υποστήριξη του καρδιαγγειακού συστήματος, συμπεριλαμβανόμενης της συχνής παρακολούθησης της καρδιακής και της αναπνευστικής λειτουργίας, της ανύψωσης των κάτω άκρων και της προσοχής στη ρύθμιση του όγκου του κυκλοφορούντος αίματος και των αποβαλλόμενων ούρων. Η χορήγηση αγγειοσυσπαστικών ουσιών μπορεί να είναι χρήσιμη για την αποκατάσταση του αγγειακού τόνου και της αρτηριακής πίεσης, με την προϋπόθεση ότι δεν υπάρχει αντένδειξη για τη χρήση τους. Η ενδοφλέβια χορήγηση γλυκονικού ασβεστίου μπορεί να είναι χρήσιμη για την αναστροφή των επιδράσεων του αποκλεισμού των διαύλων ασβεστίου.

Κολποκοιλιακός αποκλεισμός (δευτέρου ή τρίτου βαθμού): Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά και να τους χορηγείται έγχυση ισοπρεναλίνης ή τοποθέτηση καρδιακού βηματοδότη διαφλεβικά ως ενδείκνυται.

Οξεία επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας: Ενδοφλέβια χορήγηση διουρητικών, ινότροπων παραγόντων, αγγειοδιασταλτικών παραγόντων.

Βρογχόσπασμος: Χορήγηση βρογχοδιασταλτικής θεραπείας όπως ισοπρεναλίνη, β2-συμπαθητικομιμητικά φάρμακα και/ή αμινοφυλλίνη.

Υπογλυκαιμία: Χορήγηση γλυκόζης ενδοφλεβίως.

Η πλύση στομάχου μπορεί να είναι χρήσιμη σε ορισμένες περιπτώσεις. Η χορήγηση ενεργού άνθρακα σε υγιείς εθελοντές, αμέσως μετά ή μέσα σε 2 ώρες από τη λήψη 10 mg αμλοδιπίνης, έδειξε ότι μειώνει σημαντικά το ρυθμό απορρόφησης της αμλοδιπίνης.

Περιρισμένα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η βισοπρολόλη δύσκολα καθαίρεται μέσω αιμοδιύλισης. Δεδομένου ότι η αμλοδιπίνη δεσμεύεται σε μεγάλο βαθμό από τις πρωτεΐνες του πλάσματος, η αιμοδιύλιση δεν είναι πιθανόν να αποβεί χρήσιμη.

**5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

**5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: β-αποκλειστές, εκλεκτικοί και άλλα αντιϋπερτασικά. Κωδικός ATC: C07FB07.

Βισοπρολόλη

Η βισοπρολόλη είναι ένας ισχυρός β1-εκλεκτικός-αδρενεργικός αποκλειστής, χωρίς εγγενή διεγερτική και σχετική σταθεροποιητική μεμβρανική δράση. Παρουσιάζει μόνο χαμηλή συγγένεια με τους β2-υποδοχείς των λείων μυών των βρόγχων και των αγγείων, καθώς και και με τους β2 υποδοχείς που εμπλέκονται στη μεταβολική ρύθμιση. Ως εκ τούτου, η βισοπρολόλη γενικά δεν θα πρέπει να αναμένεται να επηρεάσει την αντίσταση των αεραγωγών και των β2-διαμεσολαβούμενων μεταβολικών αποτελεσμάτων. Η β1-εκλεκτικότητα εκτείνεται πέρα από το εύρος των θεραπευτικών δόσεων.

Σε οξεία χορήγηση σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο χωρίς χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια η βισοπρολόλη μειώνει τον καρδιακό ρυθμό και τον όγκο παλμού και συνεπώς την καρδιακή παροχή και την κατανάλωση οξυγόνου. Σε χρόνια χορήγηση η αρχικά αυξημένη περιφερική αντίσταση μειώνεται.

Αμλοδιπίνη

Η αμλοδιπίνη είναι ένας αναστολέας της εισόδου των ιόντων ασβεστίου της ομάδας της διυδροπυριδίνης (αποκλειστής των βραδέων διαύλων ασβεστίου ή ανταγωνιστής των ιόντων ασβεστίου) και αναστέλλει την δια μέσου της κυτταρικής μεμβράνης είσοδο ιόντων ασβεστίου προς το εσωτερικό των καρδιακών και αγγειακών λείων μυών.

Ο μηχανισμός της αντιυπερτασικής δράσης της αμλοδιπίνης oφείλεται σε άμεση επίδραση στη χάλαση των λείων μυϊκών ινών των αγγείων. Ο ακριβής μηχανισμός δια τoυ oπoίoυ η αμλοδιπίνη ανακουφίζει τη στηθάγχη δεν έχει πλήρως καθoριστεί, αλλά η αμλοδιπίνη μειώνει τo oλικό ισχαιμικό φoρτίo με τις ακόλoυθες δύο δράσεις:

1. H αμλοδιπίνη διαστέλλει τα περιφερικά αρτηριόλια και κατά συνέπεια, μειώνει τις oλικές περιφερικές αντιστάσεις (μεταφoρτίo), έναντι του οποίου λειτουργεί η καρδιά. Από τη στιγμή που ο καρδιακός ρυθμός παραμένει σταθερός, η ελάττωση του φορτίου της καρδιάς μειώνει την κατανάλωση ενέργειας από τo μυoκάρδιo και τις απαιτήσεις αυτoύ σε oξυγόνo.

2. Ο μηχανισμός δράσης της αμλοδιπίνης πιθανώς αφoρά επίσης και τη διαστoλή των κυρίων κλάδων των στεφανιαίων αρτηριών και των στεφανιαίων αρτηριoλίων, τόσo σε φυσιολογικές όσο και σε ισχαιμικές περιοχές. Η διαστολή αυτή αυξάνει την διανομή οξυγόνου στο μυοκάρδιο σε ασθενείς με σπασμό των στεφανιαίων αρτηριών (ασταθής στηθάγχη ή στηθάγχη Prinzmetal).

Σε ασθενείς με υπέρταση, η ημερήσια χορήγηση αμλοδιπίνης μειώνει κλινικά σημαντικά την αρτηριακή πίεση, τόσo σε ύπτια όσo και σε όρθια θέση, καθ’ όλη τη διάρκεια τoυ 24ώρου. Λόγω της βραδείας έναρξης της δράσης τoυ φαρμάκoυ, η οξεία υπόταση δεν αποτελεί ένα χαρακτηριστικό της χορήγησης της αμλοδιπίνης.

Σε ασθενείς με στηθάγχη, η ημερήσια χoρήγηση αμλοδιπίνης αυξάνει τoν oλικό χρόνo άσκησης, το διάστημα μέχρι την έναρξη της στηθάγχης και το χρόνο μέχρι την εμφάνιση κατάσπασης του ST διαστήματος κατά 1 mm, ενώ μειώνει τόσο τη συχνότητα των στηθαγχικών παροξυσμών, όσο και την κατανάλωση των δισκίων νιτρογλυκερίνης.

Η αμλοδιπίνη δεν έχει συσχετισθεί με οποιαδήποτε ανεπιθύμητες μεταβολικές επιδράσεις ή μεταβολές στα λιπίδια του πλάσματος και είναι κατάλληλη για χορήγηση σε ασθενείς με άσθμα, διαβήτη και ουρική αρθρίτιδα.

Φαρμακοδυναμική επίδραση του προϊόντος συνδυασμού

Αυτός ο συνδυασμός επιτρέπει την αύξηση της αντιυπερτασικής δράσης από το συμπληρωματικό μηχανισμό δράσεων των δύο δραστικών συστατικών: της αγγειοεκλεκτικής επίδρασης του αποκλειστή διαύλων ασβεστίου αμλοδιπίνη (μείωση της περιφερικής αντίστασης) και του καρδιοεκλεκτικού β-αποκλειστή βισοπρολόλη (μείωση της καρδιακής δράσης).

**5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Απορρόφηση, κατανομή

*Βισοπρολόλη*

Η βισοπρολόλη απορροφάται και έχει βιολογική διαθεσιμότητα περίπου 90% μετά από του στόματος χορήγηση. Ο όγκος κατανομής είναι 3,5 l/kg. Η δέσμευση της βισοπρολόλης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι περίπου 30%.

*Αμλοδιπίνη*

Μετά τη χορήγηση θεραπευτικών δόσεων από το στόμα, η αμλοδιπίνη απορροφάται καλώς και δημιουργούνται μέγιστες συγκεντρώσεις του φαρμάκου μεταξύ 6-12 ωρών από τη χορήγηση της δόσης. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου υπολογίστηκε ότι κυμαίνεται μεταξύ 64 και 80%. Ο όγκος κατανομής του φαρμάκου είναι περίπου 21 l/Kg. Μελέτες *in vitro* απέδειξαν ότι περίπου 97,5% της κυκλοφορούσης αμλοδιπίνης δεσμεύεται από τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Η βιοδιαθεσιμότητα της αμλοδιπίνης δεν επηρεάζεται από την ταυτόχρονη λήψη τροφής.

Βιομεταβολισμός, αποβολή

*Βισοπρολόλη*

Η βισοπρολόλη αποβάλλεται από το σώμα μέσω δύο οδών. Το 50% μεταβολίζεται από το ήπαρ σε ανενεργούς μεταβολίτες, οι οποίοι στη συνέχεια αποβάλλονται από τους νεφρούς. Το υπόλοιπο 50% αποβάλλεται από τους νεφρούς σε μη μεταβολισμένη μορφή. Η συνολική κάθαρση είναι περίπου 15 l/h. Επειδή ο χρόνος ημίσειας ζωής στο πλάσμα είναι 10-12 ώρες, η άπαξ ημερησίως δόση καλύπτει τον ασθενή επί 24 ώρες.

*Αμλοδιπίνη*

Ο τελικός χρόνος ημιζωής από το πλάσμα είναι περίπου 35-50 ώρες και δικαιολογεί την άπαξ ημερήσια χορήγηση. Η αμλοδιπίνη μεταβολίζεται σε μεγάλο ποσοστό στο ήπαρ, μετατρεπόμενη σε αδρανείς μεταβολίτες και αποβάλλεται στα ούρα σε ποσοστό 10% υπό αναλλοίωτη μορφή και 60% υπό μορφή μεταβολιτών.

Γραμμικότητα/μη-γραμμικότητα

Η κινητική της βισοπρολόλης είναι γραμμική και ανεξάρτητη της ηλικίας.

Χρήση σε ασθενείς με ηπατική και νεφρική δυσλειτουργία

Δεδομένου ότι η αποβολή της βισοπρολόλης πραγματοποιείται από τους νεφρούς και το ήπαρ στον ίδιο βαθμό, δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας σε ασθενείς με διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας ή νεφρικής ανεπάρκειας.

Πολύ περιορισμένα κλινικά δεδομένα είναι διαθέσιμα σχετικά με τη χορήγηση της αμλοδιπίνης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Οι ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια παρουσιάζουν μειωμένη κάθαρση της αμλοδιπίνης, που έχει ως αποτέλεσμα μεγαλύτερο χρόνο ημιζωής και αύξηση της AUC κατά περίπου 40-60%.

Χρήση σε ηλικιωμένους ασθενείς

Ο χρόνος επιτεύξεως των μέγιστων συγκεντρώσεων της αμλοδιπίνης στο πλάσμα είναι παρόμοιος επί ηλικιωμένων και νεότερων ασθενών. Η κάθαρση της αμλοδιπίνης τείνει να μειωθεί με αποτέλεσμα την αύξηση της AUC και του τελικού χρόνου ημιζωής του φαρμάκου στους ηλικιωμένους ασθενείς. Οι αυξήσεις της AUC και του χρόνου ημιζωής του φαρμάκου σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ήταν οι αναμενόμενες για την υπό μελέτη ηλικιακή ομάδα ασθενών.

**5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Βισοπρολόλη

Τα προκλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας ή ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης. Όπως και σε άλλους βήτα-αναστολείς, η βισοπρολόλη προκάλεσε μητρική τοξικότητα (μειωμένη πρόσληψη τροφής και μειωμένο σωματικό βάρος) και τοξικότητα για το έμβρυο/κύημα (αυξημένη συχνότητα εμφάνισης παλίνδρομων κυήσεων, μειωμένο βάρος γέννησης των νεογνών, καθυστερημένη σωματική ανάπτυξη) σε υψηλές δόσεις, αλλά δεν ήταν τερατογόνος.

Αμλοδιπίνη

*Αναπαραγωγική τοξικολογία*

Σε μελέτες αναπαραγωγής με επίμυες και μύες, μετά από χορήγηση δόσεων περίπου 50 φορές μεγαλύτερες από τη μέγιστη συνιστώμενη δοσολογία για τους ανθρώπους, βάσει mg/kg, παρατηρήθηκαν καθυστέρηση τοκετού, αυξημένη διάρκεια τοκετού και μειωμένη βρεφική επιβίωση.

*Μεταβολές της γονιμότητας*

Δεν υπήρξε επίδραση στη γονιμότητα των επίμυων που έλαβαν αμλοδιπίνη (τα αρσενικά για 64 ημέρες και τα θηλυκά για 14 ημέρες πριν το ζευγάρωμα) σε δόσεις μέχρι και 10 mg/Kg/ημέρα (8 φορές\* μεγαλύτερη της μέγιστης συνιστώμενης δόσης στον άνθρωπο των 10 mg, βάσει mg/m2). Σε μία άλλη μελέτη σε επίμυες κατά την οποία στα αρσενικά χορηγήθηκε amlodipine besilate για 30 ημέρες σε δόση συγκρίσιμη με την ανθρώπινη δόση βάσει mg/kg, παρατηρήθηκε μείωση της θυλακιοτρόπου ορμόνης και της τεστοστερόνης στο πλάσμα, καθώς και μειώσεις στην πυκνότητα του σπέρματος και στον αριθμό των ώριμων σπερματίδων και των κυττάρων Sertoli.

*Καρκινογένεση, μεταλλαξιογένεση*

Δεν υπήρξαν ενδείξεις καρκινογένεσης σε επίμυες και μύες, όπου δόθηκε στη δίαιτά τους αμλοδιπίνη για δύο χρόνια, σε συγκεντρώσεις που υπολογίζεται ότι αντιστοιχούν σε ημερήσια δόση 0,5, 1,25 και 2,5 mg/kg. Η υψηλότερη δόση (για τους μύες, όμοια και για τους επίμυες δύο φορές\* μεγαλύτερη της μέγιστης συνιστώμενης κλινικής δόσης των 10 mg, βάσει mg/m2) ήταν κοντά στη μέγιστη ανεκτή δόση για τους μύες, αλλά όχι για τους επίμυες.

Μελέτες μεταλλαξιογένεσης δεν έδειξαν επιδράσεις του φαρμάκου στα γονίδια ή στο επίπεδο των χρωμοσωμάτων.

\* Σύμφωνα με βάρος ασθενούς ίσο με 50 Kg.

**6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Cellulose, microcrystalline (E460)

Sodium starch glycolate (type A)

Silica, colloidal anhydrous

Magnesium stearate (E572)

**6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

**6.3 Διάρκεια ζωής**

2 χρόνια

**6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Να φυλάσσεται σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C.

Nα φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

**6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Κυψέλη (OPA/Alu/PVC-Alu foil): 10, 14, 28 και 30 δισκία, σε χάρτινο κουτί.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

**6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

WIN MEDICA ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ A.E.

Οιδίποδος 1-3 & Παράδρομος Αττικής Οδού 33-35

15238 Χαλάνδρι, Αθήνα

Τηλ.: 210 7488821

Fax: 210 7488827

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Amoduo (5+5) mg/tab δισκίο: 32932/15/5-9-2016

Amoduo (5+10) mg/tab δισκίο: 32933/15/5-9-2016

Amoduo (10+5) mg/tab δισκίο: 32934/15/5-9-2016

Amoduo (10+10) mg/tab δισκίο: 32935/15/5-9-2016

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 5-9-2016

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**