

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Aproxamlo 150 mg/5 mg compresse rivestite con film
Aproxamlo 150 mg/10 mg compresse rivestite con film
Aproxamlo 300 mg/5 mg compresse rivestite con film
Aproxamlo 300 mg/10 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Aproxamlo 150 mg/5 mg compresse rivestite con film
Ogni compressa rivestita con film contiene 150 mg di irbesartan e 5 mg di amlodipina (come amlodipina besilato).
Aproxamlo 150 mg/10 mg compresse rivestite con film
Ogni compressa rivestita con film contiene 150 mg di irbesartan e 10 mg di amlodipina (come amlodipina besilato).
Aproxamlo 300 mg/5 mg compresse rivestite con film
Ogni compressa rivestita con film contiene 300 mg di irbesartan e 5 mg di amlodipina (come amlodipina besilato).
Aproxamlo 300 mg/10 mg compresse rivestite con film
Ogni compressa rivestita con film contiene 300 mg di irbesartan e 10 mg di amlodipina (come amlodipina besilato).
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.
Aproxamlo 150 mg/5 mg compresse rivestite con film
Compresse rivestite con film di colore bianco e di forma ovale, lunghezza di 12,6 ± 0,3 mm e larghezza di 6,6 ± 0,3 mm, con i numeri "150/5" incisi su un lato.
Aproxamlo 150 mg/10 mg compresse rivestite con film
Compresse rivestite con film di colore rosa e di forma ovale, lunghezza di 12,6 ± 0,3 mm e larghezza di 6,6 ± 0,3 mm, con i numeri "150/10" incisi su un lato.
Aproxamlo 300 mg/5 mg compresse rivestite con film
Compresse rivestite con film di colore giallo e di forma ovale, lunghezza di 15,7 ± 0,3 mm e larghezza di 8,2 ± 0,3 mm, con i numeri "300/5" incisi su un lato.
Aproxamlo 300 mg/10 mg compresse rivestite con film
Compresse rivestite con film di colore bianco e di forma ovale, lunghezza di 15,7 ± 0,3 mm e larghezza di 8,2 ± 0,3 mm, con una linea di frattura su un lato. La compressa può essere suddivisa in dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Aproxamlo è indicato come terapia sostitutiva per il trattamento dell'ipertensione essenziale negli adulti già controllati con irbesartan e amlodipina somministrati contemporaneamente al medesimo dosaggio della combinazione.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia
La combinazione a dose fissa non è adatta per la terapia iniziale. Il dosaggio della dose individuale di ciascun componente (ovvero, amlodipina e irbesartan) deve essere stato eseguito prima di passare alla combinazione a dose fissa.

La dose raccomandata di Aproxamlo è una compressa (può variare da 150 mg/5 mg a 300 mg/10 mg) al giorno. Aproxamlo può essere somministrato indipendentemente dalla contemporanea assunzione di cibo.

La dose massima raccomandata è una compressa rivestita con film di Aproxamlo da 300 mg/10 mg al giorno.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Aproxamlo nei bambini di età compresa tra 0 e 18 anni non sono state stabilite.

I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 5.1 e 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Anziani

L'uso di dosi simili nei pazienti anziani o più giovani è ugualmente ben tollerato. Per gli anziani sono raccomandati regimi posologici normali; tuttavia, per la presenza di amlodipina, l'incremento della dose deve essere effettuato con attenzione (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione epatica

A causa della presenza di amlodipina, Aproxamlo deve essere somministrato con cautela ai pazienti con insufficienza epatica (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Danno renale

Non è necessario l'aggiustamento della dose nei pazienti con funzionalità renale compromessa (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Modo di somministrazione

Uso orale.

4.3 Controindicazioni

A causa della presenza di irbesartan e amlodipina nel medicinale, Aproxamlo è controindicato in presenza di:

- Ipersensibilità a irbesartan, amlodipina, ai derivati diidropiridinici o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Shock (compreso lo shock cardiogeno).
- Ostruzione del tratto di efflusso ventricolare sinistro (ad es. stenosi aortica di grado elevato).
- Insufficienza cardiaca con instabilità emodinamica successiva a infarto miocardico acuto.
- Gravidanza al secondo e terzo trimestre (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
- Ipotensione grave.
- L'uso concomitante di Aproxamlo con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare [GFR] <60 ml/min/1,73 m²) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Irbesartan e amlodipina

Crisi ipertensiva

La sicurezza e l'efficacia della combinazione a dose fissa di irbesartan e amlodipina nelle crisi ipertensive non sono state stabilite.

Irbesartan

Ipotensione - pazienti con deplezione di volume

Come per gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE inibitori), nei pazienti con deplezione di sodio/volume, quali quelli in trattamento energico con diuretici e/o restrizioni saline, o in emodialisi, potrebbe verificarsi un'ipotensione sintomatica. La deplezione di volume e sodio deve essere corretta prima di iniziare la terapia con la combinazione a dose fissa di irbesartan e amlodipina.

Ipoplicemia

Irbesartan può indurre ipoplicemia, in particolare nei pazienti diabetici. Nei pazienti trattati con insulina o antidiabetici deve essere considerato un appropriato monitoraggio della glicemia; quando indicato, può essere necessario un aggiustamento della dose di insulina o antidiabetici (vedere paragrafo 4.5).

Ipotensione renovascolare

Esiste un incremento del rischio di ipotensione grave e insufficienza renale in pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria renale in presenza di un rene singolo funzionante, trattati con farmaci che influiscono sul sistema renina-angiotensina-aldosterone. Sebbene ciò non sia documentato per irbesartan, si deve prevedere un effetto simile con gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II.

Pazienti con ipertensione affetti da diabete di tipo 2 e patologia renale

In un'analisi condotta nello studio su pazienti con patologia renale avanzata, gli effetti di irbesartan sugli eventi renali e cardiovascolari non sono risultati uniformi in tutti i sottogruppi. In particolare, sono apparsi meno favorevoli nelle donne e nei soggetti non caucasici (vedere paragrafo 5.1).

Duplici blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)

Esiste l'evidenza che l'uso concomitante di ACE-inibitori, di antagonisti del recettore dell'angiotensina II o di aliskiren aumenti il rischio di ipotensione, iperkaliemia e riduzione della funzionalità renale (compresa l'insufficienza renale acuta). Il duplice blocco di RAAS mediante l'uso combinato di ACE-inibitori, di antagonisti del recettore dell'angiotensina II o di aliskiren non è pertanto raccomandato (vedere paragrafi 4.5 e 5.1). Se la terapia con il duplice blocco è considerata assolutamente necessaria, ciò deve avvenire esclusivamente sotto la supervisione di uno specialista e con uno stretto e frequente monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione arteriosa. Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono essere usati contemporaneamente in pazienti affetti da nefropatia diabetica.

Iperkaliemia

Come per altri medicinali che influiscono sul sistema renina-angiotensina-aldosterone, durante il trattamento con irbesartan può manifestarsi iperkaliemia, specialmente in presenza di compromissione renale, di proteinuria conclamata dovuta a nefropatia diabetica e/o di insufficienza cardiaca. Si raccomanda un attento monitoraggio del potassio sierico nei pazienti a rischio (vedere paragrafo 4.5).

Litio

La combinazione di litio e irbesartan non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

Stenosi della valvola aortica e mitralica, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva

Come per altri vasodilatatori, è necessaria una particolare cautela nei pazienti affetti da stenosi aortica e mitralica, o da cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva.

Aldosteronismo primario

I pazienti con aldosteronismo primario in genere non rispondono ai farmaci antipertensivi che agiscono attraverso l'inibizione del sistema renina-angiotensina. Pertanto, l'uso di irbesartan non è raccomandato.

Morbilità e mortalità fetale/neonatale

La terapia con antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA) non deve essere iniziata durante la gravidanza. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza, si deve ricorrere a un trattamento antipertensivo alternativo, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un AIIRA. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con la combinazione a dose fissa di irbesartan e amlodipina deve essere interrotto quanto prima e, ove necessario, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

Disposizioni generali

In pazienti in cui il tono vascolare e la funzionalità renale dipendono prevalentemente dall'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone (ad es. pazienti con insufficienza cardiaca congestizia grave o malattia renale di base, compresa la stenosi dell'arteria renale), il trattamento con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina o con antagonisti del recettore dell'angiotensina-II, che influiscono su tale sistema, è stato associato a ipotensione acuta, azotemia, oliguria o, raramente, insufficienza renale acuta (vedere paragrafo 4.5). Come per qualsiasi agente antipertensivo, un eccessivo calo della pressione arteriosa in pazienti con cardiopatia o cardiovasculopatia ischemica può determinare infarto miocardico o ictus.

Analogamente agli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, irbesartan e gli altri antagonisti dell'angiotensina sono apparentemente meno efficaci nel ridurre la pressione arteriosa nei soggetti di razza nera rispetto ad altre razze, probabilmente a causa della maggiore prevalenza di bassi livelli di renina nella popolazione ipertesa di razza nera (vedere paragrafo 5.1).

Amlodipina

Pazienti con insufficienza cardiaca

I pazienti con insufficienza cardiaca devono essere trattati con cautela. In uno studio a lungo termine controllato verso placebo, condotto su pazienti con insufficienza cardiaca grave (classe III e IV secondo NYHA), l'incidenza di edema polmonare segnalata è stata superiore nel gruppo trattato con amlodipina rispetto a quella del gruppo trattato con placebo (vedere paragrafo 5.1). I bloccanti dei canali del calcio, compresa amlodipina, devono essere usati con cautela nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia, in quanto possono far aumentare il rischio di futuri eventi cardiovascolari e mortalità.

Pazienti con compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica l'emivita plasmatica di amlodipina risulta prolungata e i valori di AUC sono più alti; per questi pazienti non sono state stabilite raccomandazioni specifiche relative al dosaggio. Amlodipina deve quindi essere inizialmente assunta al dosaggio più basso dell'intervallo di dosi, ed usata con cautela sia all'inizio del trattamento che all'aumentare del dosaggio. Nei pazienti con compromissione epatica grave, può essere richiesta una lenta regolazione della dose e un attento monitoraggio.

Pazienti con compromissione renale

In tali pazienti l'amlodipina può essere usata ai dosaggi normali. Le variazioni delle concentrazioni plasmatiche di amlodipina non sono correlate al grado di compromissione renale. L'amlodipina non è dializzabile.

Pazienti anziani

Negli anziani, per la presenza di amlodipina, l'incremento della dose deve essere effettuato con attenzione (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). Nei pazienti anziani è raccomandato un monitoraggio più frequente della pressione arteriosa. Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, ovvero è essenzialmente "privo di sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Irbesartan e amlodipina

Sulla base di uno studio di farmacocinetica in cui irbesartan e amlodipina sono stati somministrati in monoterapia o in combinazione, non esiste alcuna interazione farmacocinetica tra irbesartan e amlodipina.

Non sono stati condotti studi di interazione farmacologica tra Aproxamlo e altri medicinali.

Irbesartan

Diuretici e altri agenti antipertensivi

Altri agenti antipertensivi possono aumentare gli effetti ipotensivi di irbesartan; tuttavia, irbesartan è stato somministrato con sicurezza con altri agenti antipertensivi quali beta-bloccanti, bloccanti dei canali del calcio ad azione prolungata e diuretici tiazidici. Precedenti trattamenti con alte dosi di diuretici possono comportare deplezione di volume e rischio di ipotensione quando si inizia la terapia con irbesartan (vedere paragrafo 4.4).

Prodotti contenenti aliskiren o ACE-inibitori

I dati degli studi clinici hanno dimostrato che il duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) mediante l'uso combinato di ACE-inibitori, di antagonisti dei recettori dell'angiotensina II o di aliskiren è associato a una maggiore frequenza di eventi avversi quali ipotensione, iperkaliemia e ridotta funzionalità renale (compresa l'insufficienza renale acuta) rispetto all'uso di un singolo agente attivo sul sistema RAAS (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

Repaglinide

Irbesartan è un potenziale inibitore dell'OATP1B1. In uno studio clinico, è stato riportato che irbesartan ha aumentato la C_{max} e l'AUC della repaglinide (substrato di OATP1B1) rispettivamente di 1,8 volte e 1,3 volte, quando somministrato 1 ora prima della repaglinide. In un altro studio, non è stata riportata alcuna interazione farmacocinetica rilevante quando i due farmaci sono stati somministrati contemporaneamente. Pertanto, può essere necessario un aggiustamento della dose del trattamento antidiabetico come la repaglinide (vedere paragrafo 4.4).

Integrazione di potassio e diuretici risparmiatori di potassio

In base all'esperienza sull'uso di altri medicinali che influiscono sul sistema renina-angiotensina, l'uso concomitante di diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio, sostituti del sale contenenti potassio o altri medicinali che possono aumentare i livelli sierici di potassio (ad es. eparina) può determinare un incremento dei livelli di potassio sierico e pertanto non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4).

Litio

Sono stati segnalati incrementi reversibili delle concentrazioni sieriche e di tossicità del litio durante la somministrazione concomitante di litio e inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina. Effetti simili sono stati finora segnalati molto raramente con irbesartan. Pertanto, tale combinazione non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4). Qualora la combinazione risultasse necessaria, si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli sierici di litio.

Farmaci antinfiammatori non steroidei

Quando gli antagonisti dell'angiotensina II sono somministrati contemporaneamente a farmaci antinfiammatori non steroidei (ovvero inibitori selettivi della COX-2, acido acetilsalicylico (>3 g/die) e FANS non selettivi) si può verificare un'attenuazione dell'effetto antipertensivo.

Come per gli ACE-inibitori, l'uso concomitante di antagonisti dell'angiotensina II e FANS può comportare un maggior rischio di peggioramento della funzione renale, compresa una possibile insufficienza renale acuta, e un aumento del potassio sierico, specialmente in pazienti con preesistente modesta funzione renale. La combinazione deve essere somministrata con cautela, specialmente negli anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e dopo l'avvio della terapia concomitante si deve considerare il monitoraggio della funzione renale, da effettuare periodicamente in seguito.

Ulteriori informazioni sulle interazioni di irbesartan

Negli studi clinici, la farmacocinetica di irbesartan non è stata influenzata dall'idroclorotiazide. Irbesartan è metabolizzato principalmente dal CYP2C9 e in misura minore mediante glucuronidazione. Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche o farmacodinamiche significative in seguito a somministrazione concomitante di irbesartan e warfarin, un medicinale metabolizzato dal CYP2C9. Gli effetti degli induttori del CYP2C9, quale la rifampicina, sulla farmacocinetica di irbesartan non sono stati valutati. La farmacocinetica della digossina non è stata alterata dalla somministrazione concomitante di irbesartan.

Amlodipina

Effetti di altri medicinali sull'amlodipina

Inibitori del CYP3A4

L'uso concomitante di amlodipina e inibitori forti o moderati del CYP3A4 (inibitori della proteasi, antimicotici azolici, macrolidi quali eritromicina o claritromicina, verapamil o diltiazem) può causare un aumento significativo dell'esposizione all'amlodipina, con conseguente aumento del rischio di ipotensione. La manifestazione clinica di queste variazioni farmacocinetiche (PK) può essere più pronunciata negli anziani. Potrebbe quindi essere necessario un monitoraggio clinico e un aggiustamento della dose.

Induttori del CYP3A4

Al momento della somministrazione concomitante di induttori noti del CYP3A4, la concentrazione plasmatica di amlodipina può variare. Pertanto, si deve monitorare la pressione arteriosa e si deve valutare un possibile aggiustamento della dose sia durante sia dopo la somministrazione di farmaci concomitanti, soprattutto nel caso di forti induttori del CYP3A4 (ad es. rifampicina, Hypericum perforatum).

La somministrazione di amlodipina con pompelmo o succo di pompelmo non è raccomandata poiché può aumentarne la biodisponibilità in alcuni pazienti, con conseguente aumento dell'effetto di riduzione della pressione arteriosa.

Dantrolene (infusione)

Negli animali, sono stati osservati fibrillazione ventricolare letale e collasso cardiovascolare associati a iperkaliemia in seguito a somministrazione di verapamil e dantrolene per via endovenosa. A causa del rischio di iperkaliemia, si raccomanda di evitare la somministrazione concomitante di bloccanti dei canali del calcio, quale amlodipina, in pazienti a rischio di ipertermia maligna e in caso di gestione dell'ipertermia maligna.

Effetti dell'amlodipina su altri medicinali

Gli effetti ipotensivi di amlodipina si sommano a quelli esercitati da altri medicinali con proprietà antipertensive.

Tacrolimus

Vi è il rischio di un aumento dei livelli plasmatici di tacrolimus quando somministrato contemporaneamente ad amlodipina, ma il meccanismo farmacocinetico di questa interazione non è del tutto chiaro. Al fine di evitare la tossicità di tacrolimus, la somministrazione di amlodipina in un paziente trattato con tacrolimus richiede il monitoraggio dei livelli plasmatici di tacrolimus e, se necessario, un aggiustamento della dose di tacrolimus.

Bersaglio meccanicistico degli Inibitori (mTOR) della Rapamicina

Gli inibitori mTOR quali sirolimus, temsirolimus ed everolimus sono substrati del CYP3A. L'amlodipina è un debole inibitore del CYP3A. Con l'uso concomitante di inibitori mTOR, l'amlodipina può aumentare l'esposizione agli inibitori mTOR.

Ciclosporina

Non sono stati condotti studi di interazione farmacologica tra ciclosporina e amlodipina in volontari sani o in altre popolazioni, fatta eccezione per i pazienti sottoposti a trapianto renale, nei quali erano state osservate variazioni nell'aumento della concentrazione minima di ciclosporina media 0-40%. Occorre prendere in considerazione il monitoraggio dei livelli di ciclosporina nei pazienti sottoposti a trapianto renale in trattamento con amlodipina e, se necessario, si deve effettuare una riduzione della dose di ciclosporina.

Simvastatina

La co-somministrazione di dosi multiple di 10 mg di amlodipina e 80 mg di simvastatina ha determinato un aumento del 77% dell'esposizione a simvastatina rispetto a simvastatina in monoterapia. Nei pazienti trattati con amlodipina, limitare la dose di simvastatina a 20 mg al giorno.

Negli studi clinici di interazione, l'amlodipina non ha alterato la farmacocinetica di atorvastatina, digossina o warfarin.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Irbesartan e amlodipina

I dati relativi all'uso di Aproxamlo in donne in gravidanza sono limitati. Non sono stati condotti studi di tossicità riproduttiva su animali con Aproxamlo.

Come per irbesartan (vedere dettagli di seguito), Aproxamlo non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso di Aproxamlo è controindicato durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Irbesartan

L'uso degli antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA) non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso degli AIIRA è controindicato durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza.

Le evidenze epidemiologiche relative al rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione agli ACE-inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non hanno dato risultati conclusivi; tuttavia, non può essere escluso un lieve aumento del rischio. Sebbene non siano disponibili dati epidemiologici controllati sul rischio con antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA), un simile rischio può esistere anche per questa classe di medicinali. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza, si deve ricorrere a un trattamento antipertensivo alternativo, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un AIIRA. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con AIIRA deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa. Sulla base dell'esperienza post-marketing, la terapia con AIIRA se somministrata durante il 2° e 3° trimestre di gravidanza induce tossicità fetale (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia).

Studi sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Se dovesse verificarsi esposizione a un AIIRA dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzione renale e del cranio. I neonati le cui madri hanno assunto AIIRA devono essere osservati attentamente per quanto riguarda l'ipotensione.

Amlodipina

La sicurezza di amlodipina durante la gravidanza umana non è stata stabilita. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva a dosi elevate (vedere paragrafo 5.3). L'uso di amlodipina in monoterapia in gravidanza è raccomandato solo se non esiste un'alternativa più sicura e nel caso la malattia stessa comporti un rischio maggiore per la madre e il feto.

Allattamento

Irbesartan e amlodipina

Non sono disponibili informazioni relative all'uso di Aproxamlo durante l'allattamento. Come per irbesartan e amlodipina (vedere dettagli di seguito), si deve decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia, tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la madre.

Irbesartan

Poiché non sono disponibili dati riguardanti l'uso di irbesartan durante l'allattamento, questo medicinale non è raccomandato, e sono da preferire trattamenti alternativi con profili di sicurezza maggiormente comprovati per l'uso durante l'allattamento, specialmente in caso di allattamento di neonati o prematuri. Non è noto se irbesartan o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno.

I dati farmacodinamici/tossicologici, disponibili nei ratti, hanno mostrato l'escrezione di irbesartan o dei suoi metaboliti nel latte (per dettagli vedere paragrafo 5.3).

Amlodipina

L'amlodipina è escreta nel latte materno. La percentuale della dose materna ricevuta dal neonato è stata stimata con un intervallo interquartile del 3-7%, con un massimo del 15%. L'effetto dell'amlodipina sui neonati non è noto. Si deve decidere se continuare/interrompere l'allattamento o continuare/interrompere la terapia con amlodipina, tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e il beneficio della terapia con amlodipina per la madre.

Fertilità

Irbesartan e amlodipina

Non sono stati condotti studi di tossicità riproduttiva su animali con Aproxamlo.

Irbesartan

Irbesartan non ha avuto effetti sulla fertilità dei ratti trattati e sulla loro prole fino a livelli di dose che inducono i primi segni di tossicità parentale (vedere paragrafo 5.3).

Amlodipina

In alcuni pazienti trattati con bloccanti dei canali del calcio sono state segnalate modifiche biochimiche reversibili della testa degli spermatozoi. Non sono disponibili dati clinici sufficienti per confermare il potenziale effetto di amlodipina sulla fertilità. In uno studio su ratti, sono emersi effetti avversi sulla fertilità maschile (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Quando si guidano veicoli o si usano macchinari, si deve considerare che durante il trattamento dell'ipertensione si possono manifestare occasionalmente capogiri o stanchezza. L'amlodipina può alterare lievemente o moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Qualora i pazienti che assumono amlodipina soffrano di capogiri, cefalea, affaticabilità o nausea, la loro capacità di reazione può essere compromessa.

4.8 Effetti indesiderati

Poiché gli studi clinici vengono condotti in condizioni ampiamente variabili, le frequenze delle reazioni avverse osservate negli studi clinici di un medicinale non possono essere confrontate direttamente con quelle osservate negli studi clinici di un altro medicinale e potrebbero non riflettere le frequenze osservate nella pratica clinica.

Irbesartan e amlodipina

Negli studi clinici che hanno confrontato la combinazione a dose fissa di irbesartan e amlodipina con irbesartan o amlodipina in monoterapia, le tipologie e le incidenze degli eventi avversi emergenti dal trattamento (TEAE) possibilmente correlati al trattamento in studio erano simili a quelli osservati nei primi studi clinici con la monoterapia e nelle segnalazioni post-marketing. L'evento avverso segnalato con maggiore frequenza è stato l'edema periferico, principalmente associato all'amlodipina.

Irbesartan

Negli studi controllati con placebo in pazienti con ipertensione, l'incidenza complessiva degli eventi avversi non differiva tra i gruppi irbesartan (56,2%) e placebo (56,5%). L'interruzione dovuta a qualsiasi evento avverso, clinico o di laboratorio, è stata meno frequente per i pazienti trattati con irbesartan (3,3%) rispetto a quelli trattati con placebo (4,5%). L'incidenza degli eventi avversi non era correlata alla dose (nell'intervallo di dose raccomandato), al sesso, all'età, alla razza o alla durata del trattamento.

Nei pazienti diabetici ipertesi con microalbuminuria e funzionalità renale normale, sono stati segnalati capogiri ortostatici e ipotensione ortostatica nello 0,5% dei pazienti, ovvero con frequenza non comune ma superiore rispetto al placebo.

La tabella di seguito presenta le reazioni avverse da farmaci segnalate in studi controllati con placebo nei quali 1.965 pazienti ipertesi hanno ricevuto irbesartan. I termini contrassegnati con un asterisco (*) si riferiscono a reazioni avverse segnalate in particolare in >2% dei pazienti diabetici ipertesi con insufficienza renale cronica e proteinuria conclamata, e con frequenza superiore rispetto al placebo.

Quando applicabile, viene utilizzata la classificazione della frequenza secondo il CIOMS di seguito: molto comune (≥1/10); comune (da ≥1/100 a <1/10); non comune (da ≥1/1.000 a <1/100); raro (da ≥1/10.000 a <1/1.000); molto raro (<1/10.000); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Comune	Non comune	Non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico			anemia, trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario			reazioni da ipersensibilità quali angioedema, eruzione cutanea, orticaria, reazione anafilattica, shock anafilattico
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			iperkaliemia, ipoglicemia
Patologie del sistema nervoso	capogiri, capogiri ortostatici		vertigini, cefalea
Patologie dell'orecchio e del labirinto			tinnito
Patologie cardiache		tachicardia	
Patologie vascolari	ipotensione ortostatica*	rossore	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		tosse	
Patologie gastrointestinali	nausea/vomito	diarrea, dispepsia/pirosi	disgeusia
Patologie epatobiliari		itterizia	epatite, anomalie della funzionalità epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			vasculite leucocitoclastica
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	dolore muscoloscheletrico*		artralgia, mialgia (in alcuni casi associata ad aumento dei livelli plasmatici di creatina chinasi), crampi muscolari
Patologie renali e urinarie			funzionalità renale compromessa, compresa l'insufficienza renale nei pazienti a rischio
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		disfunzione sessuale	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	stanchezza	dolore toracico	
Esami diagnostici	aumento della creatina chinasi plasmatica		

Amlodipina

Le reazioni avverse segnalate con maggiore frequenza durante il trattamento sono sonnolenza, capogiri, cefalea, palpitazioni, rossore, dolore addominale, nausea, gonfiore delle caviglie, edema e affaticabilità. Durante il trattamento con amlodipina sono state osservate e segnalate le seguenti reazioni avverse con le seguenti frequenze: molto comune (≥1/10); comune (da ≥1/100 a <1/10); non comune (da ≥1/1.000 a <1/100); raro (da ≥1/10.000 a <1/1.000); molto raro (<1/10.000); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di serietà decrescente.

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico					leucocitopenia, trombocitopenia	
Disturbi del sistema immunitario					reazioni allergiche	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione					iperlipidemia	
Disturbi psichiatrici			depressione, alterazioni dell'umore (compresa ansia), insonnia	confusione		
Patologie del sistema nervoso		sonnolenza, capogiri, cefalea (soprattutto all'inizio del trattamento)	tremore, disgeusia, sincope, ipoestesia, parestesia		ipertonìa, neuropatia periferica	
Patologie dell'occhio		disturbi visivi (compresa la diplopia)				
Patologie dell'orecchio e del labirinto			tinnito			
Patologie cardiache		palpitazioni	aritmia (comprese bradicardia, tachicardia ventricolare e fibrillazione atriale)		infarto miocardico	
Patologie vascolari		rossore	ipotensione		vasculite	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		dispnea	tosse, rinite			
Patologie gastrointestinali		dolore addominale, nausea, dispepsia, alterazioni dell'alvo (tra cui diarrea e stipsi)	vomito, bocca secca		pancreatite, gastrite, iperplasia gengivale	
Patologie epatobiliari					epatite, itterizia, aumento degli enzimi epatici*	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			alopecia, porpora, alterazione della pigmentazione cutanea, iperidrosi, prurito, eruzione cutanea, esantema, orticaria		angioedema, eritema multiforme, dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson, edema di Quincke, fotosensibilità	necrosi epidermica tossica
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		gonfiore delle caviglie, crampi muscolari	artralgia, mialgia, mal di schiena			
Patologie renali e urinarie			disturbi della minzione, nicturia, frequenza della minzione aumentata			
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			impotenza, ginecomastia			
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	edema	affaticabilità, astenia	dolore toracico, dolore, malessere			
Esami diagnostici			aumento ponderale, calo ponderale			

*in presenza soprattutto con la colestasi

Sono stati segnalati casi eccezionali di sindrome extrapiramidale.

Popolazione pediatrica:

Irbesartan e amlodipina:

La sicurezza di Aproxam nei bambini di età compresa tra 0 e 18 anni non è stata stabilita (vedere paragrafo 4.2).

A causa della lenta insorgenza d'azione, l'ipotensione acuta non è una caratteristica della somministrazione di amlodipina. L'amlodipina non è stata associata ad alcun effetto avverso metabolico o alterazione nei lipidi plasmatici, ed è idonea per l'uso nei pazienti affetti da asma, diabete e gotta.

Efficacia e sicurezza clinica

Uso nei pazienti con ipertensione

È stato condotto uno studio randomizzato in doppio cieco di morbidità e mortalità, denominato ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial), al fine di confrontare le terapie farmacologiche più recenti, ovvero amlodipina alla dose di 2,5-10 mg/die (bloccante dei canali del calcio) o lisinopril alla dose di 10-40 mg/die (ACE-inibitore) come terapie di prima linea, rispetto al trattamento con il diuretico tiazidico clortalidone alla dose di 12,5-25 mg/die nelle forme di ipertensione da lievi a moderate.

Un totale di 33.357 pazienti ipertesi di età pari o superiore a 55 anni è stato randomizzato e seguito per una media di 4,9 anni. I pazienti presentavano almeno un ulteriore fattore di rischio di cardiopatia coronarica, tra cui: pregresso infarto miocardico o ictus (>6 mesi prima dell'arruolamento) o altre cardiovasculopatie aterosclerotiche documentate (complessivamente 51,5%), diabete di tipo 2 (36,1%), C-HDL <35 mg/dl (11,6%), ipertrofia ventricolare sinistra diagnosticata mediante elettrocardiogramma o ecocardiografia (20,9%), attualmente fumatore (21,9%).

L'endpoint primario consisteva in una combinazione di coronaropatia fatale o infarto miocardico non fatale. Non vi è stata alcuna differenza significativa nell'endpoint primario tra la terapia a base di amlodipina e quella a base di clortalidone: RR 0,98, IC al 95% (0,90-1,07), p = 0,65. Tra gli endpoint secondari, l'incidenza di insufficienza cardiaca (componente dell'endpoint cardiovascolare composito combinato) era significativamente maggiore nel gruppo amlodipina rispetto al gruppo clortalidone (10,2% rispetto a 7,7%, RR 1,38, IC al 95% [1,25-1,52] p <0,001). Tuttavia, non è stata riscontrata alcuna differenza significativa nella mortalità per qualsiasi causa tra la terapia a base di amlodipina e quella a base di clortalidone. RR 0,96, IC al 95% [0,89-1,02] p = 0,20.

Uso nei pazienti con insufficienza cardiaca

Studi emodinamici e studi clinici controllati basati sull'esercizio fisico nei pazienti con insufficienza cardiaca di classe II-IV secondo classificazione NYHA hanno dimostrato che l'amlodipina non ha determinato un deterioramento clinico, misurato in termini di tolleranza all'esercizio fisico, di frazione di eiezione ventricolare sinistra e di sintomatologia clinica.

Uno studio controllato con placebo (PRAISE), finalizzato a valutare pazienti con insufficienza cardiaca di classe III-IV secondo classificazione NYHA trattati con digossina, diuretici e ACE-inibitori, ha dimostrato che l'amlodipina non ha determinato un aumento del rischio di mortalità o di mortalità e morbidità combinate con insufficienza cardiaca. In uno studio di follow-up a lungo termine di amlodipina controllato con placebo (PRAISE-2) condotto su pazienti con insufficienza cardiaca di classe III e IV secondo classificazione NYHA, senza sintomi clinici né particolari segni obiettivi indicativi di una malattia ischemica latente, che assumevano dosi fisse di ACE-inibitori, digitale e diuretici, l'amlodipina non ha avuto alcun effetto sulla mortalità cardiovascolare totale. In questa stessa popolazione, l'amlodipina è stata associata a un aumento delle segnalazioni di edema polmonare.

Popolazione pediatrica

In uno studio che ha coinvolto 268 bambini e adolescenti di età compresa tra 6 e 17 anni prevalentemente affetti da ipertensione secondaria, il confronto di dosi di amlodipina di 2,5 mg e 5,0 mg con il placebo ha dimostrato che entrambe le dosi hanno ridotto la pressione arteriosa sistolica in modo significativamente superiore al placebo. La differenza tra le due dosi non era statisticamente significativa. Gli effetti a lungo termine dell'amlodipina sulla crescita, la pubertà e lo sviluppo generale non sono stati studiati. Non è nemmeno stata stabilita l'efficacia della terapia con amlodipina a lungo termine in età pediatrica nel ridurre la morbidità e la mortalità cardiovascolare in età adulta.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Irbesartan e amlodipina

La somministrazione concomitante di irbesartan e amlodipina, sia nella combinazione a dose fissa in compresse che in associazione libera, non influenza la biodisponibilità dei singoli componenti.

In termini di velocità e grado di assorbimento, le due combinazioni a dose fissa di irbesartan e amlodipina (150 mg/10 mg e 300 mg/10 mg) sono bioequivalenti alle associazioni libere (150 mg/10 mg e 300 mg/10 mg).

Se somministrati separatamente o in concomitanza ai livelli di dose di 300 mg e 10 mg, il tempo alla mediana del picco delle concentrazioni plasmatiche di irbesartan e amlodipina resta invariato, ossia rispettivamente 0,75-1 ora e 5 ore dopo la somministrazione. Allo stesso modo, la C_{max} e l'AUC rientrano nello stesso intervallo, con conseguente biodisponibilità relativa del 95% per irbesartan e del 98% per l'amlodipina quando vengono co-somministrati.

Irbesartan

Dopo somministrazione orale, irbesartan viene assorbito bene: gli studi sulla biodisponibilità assoluta hanno fornito valori di circa il 60-80%. Il picco delle concentrazioni plasmatiche viene raggiunto 1,5-2 ore dopo la somministrazione orale. L'assunzione concomitante di alimenti non influenza in modo significativo la biodisponibilità di irbesartan.

Amlodipina

Dopo somministrazione orale di dosi terapeutiche, l'amlodipina viene assorbita bene, con un picco nei livelli ematici tra 6 e 12 ore post dose. È stata stimata una biodisponibilità assoluta tra il 64 e l'80%.

La biodisponibilità dell'amlodipina non è influenzata dall'assunzione di alimenti.

Distribuzione

Irbesartan

Il legame con le proteine plasmatiche è approssimativamente del 96%, con una quota di legame alle cellule ematiche del tutto trascurabile. Il volume di distribuzione è di 53-93 l.

Amlodipina

Il volume di distribuzione dell'amlodipina è di circa 21 l/kg. Studi *in vitro* hanno dimostrato che circa il 97,5% dell'amlodipina circolante è legato alle proteine plasmatiche.

Metabolismo

Irbesartan

In seguito alla somministrazione per via orale o endovenosa di irbesartan marcato con C¹⁴, l'80-85% della radioattività plasmatica rilevata è attribuibile all'irbesartan immutato. L'irbesartan viene metabolizzato dal fegato mediante ossidazione e coniugazione dell'acido glucuronico. Il principale metabolita circolante è l'irbesartan glucuronide (circa il 6%). Studi *in vitro* indicano che l'irbesartan viene ossidato principalmente tramite il citocromo P450-enzima CYP2C9; l'isoenzima CYP3A4 ha un effetto trascurabile. Non viene metabolizzato dalla maggior parte degli isoenzimi comunemente associati al metabolismo dei farmaci (ovvero CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6 o CYP2E1) e in sostanza nemmeno li induce o li inibisce. Irbesartan non induce né inibisce l'isoenzima CYP3A4.

Irbesartan non influisce sulla farmacocinetica della simvastatina (metabolizzata da CYP3A4) o della digossina (substrato del trasportatore di efflusso della glicoproteina P). I parametri farmacocinetici di irbesartan non sono influenzati dalla somministrazione contemporanea di nifedipina o idroclorotiazide.

Amlodipina

L'amlodipina viene ampiamente metabolizzata dal fegato in metaboliti inattivi, con il 10% del composto principale e il 60% dei metaboliti escreti nelle urine.

Eliminazione

Irbesartan e amlodipina

Quando somministrati separatamente o in concomitanza ai livelli di dose di 300 mg e 10 mg, i valori medi dell'emivita di irbesartan e amlodipina, in monoterapia o in combinazione, sono simili: 17,6 ore rispetto a 17,7 per irbesartan e 52,1 ore rispetto a 58,5 per amlodipina. L'eliminazione di irbesartan e amlodipina è equiparabile per la somministrazione in monoterapia o in concomitanza.

Irbesartan

Irbesartan e i suoi metaboliti vengono eliminati sia per via biliare che renale. Dopo somministrazione per via orale o endovenosa di irbesartan marcato con C¹⁴, circa il 20% della radioattività si riscontra nelle urine e il resto nelle feci. Meno del 2% della dose assunta viene escreta nelle urine come irbesartan immutato.

La clearance corporea totale e renale è rispettivamente di 157-176 ml/min e 3-3,5 ml/min. L'emivita di eliminazione terminale di irbesartan è di 11-15 ore.

Nell'intervallo di dose da 10 a 600 mg, irbesartan presenta una farmacocinetica lineare e proporzionale alla dose. A dosi superiori a 600 mg (due volte la dose massima raccomandata), è stato osservato un aumento proporzionale inferiore dell'assorbimento orale; il meccanismo di questo effetto è sconosciuto.

Le concentrazioni plasmatiche stazionarie vengono raggiunte entro 3 giorni dall'avvio di un regime di monosomministrazione giornaliera. A seguito di ripetute monosomministrazioni giornaliere, è stato osservato un limitato accumulo di irbesartan (<20%) nel plasma.

Amlodipina

L'emivita di eliminazione plasmatica terminale è di circa 35-50 ore ed è coerente con la monosomministrazione giornaliera.

Popolazioni speciali

Razza

Irbesartan

Nei soggetti normotesi di razza caucasica e nera, l'AUC plasmatica e il T_{1/2} di irbesartan sono superiori del 20-25% circa nei soggetti di razza nera rispetto a quelli caucasici; i picchi delle concentrazioni plasmatiche (C_{max}) di irbesartan sono essenzialmente equivalenti.

Sesso

Irbesartan

In uno studio, sono state osservate concentrazioni plasmatiche di irbesartan leggermente superiori nei pazienti ipertesi di sesso femminile. Tuttavia, non è stata riscontrata alcuna differenza nell'emivita e nell'accumulo di irbesartan. Non è necessario alcun aggiustamento della dose per i pazienti di sesso femminile.

Popolazione anziana

Irbesartan

I valori dell'AUC e della C_{max} di irbesartan erano leggermente superiori anche nei soggetti anziani (età ≥65 anni) rispetto ai soggetti giovani (età 18-40 anni). Tuttavia, l'emivita terminale non è risultata significativamente alterata. Non è necessario alcun aggiustamento della dose per gli anziani.

Amlodipina

Il tempo necessario per raggiungere il picco delle concentrazioni plasmatiche dell'amlodipina negli anziani e in soggetti più giovani è simile. Nei pazienti anziani la clearance dell'amlodipina tende ad essere ridotta, con conseguente aumento dell'AUC e dell'emivita di eliminazione.

Pazienti pediatrici

Irbesartan

La farmacocinetica di irbesartan è stata valutata in 23 bambini ipertesi dopo la somministrazione di dosi giornaliere singole e multiple di irbesartan (2 mg/kg) fino a una dose giornaliera massima di 150 mg per quattro settimane. Dei 23 bambini, 21 (dodici di età superiore a 12 anni, nove tra i 6 e i 12 anni) sono stati valutati per il confronto della farmacocinetica con quella degli adulti. I risultati hanno dimostrato che i tassi di C_{max}, AUC e clearance erano paragonabili a quelli osservati nei pazienti adulti che ricevevano 150 mg di irbesartan al giorno. A seguito di ripetute monosomministrazioni giornaliere, è stato osservato un limitato accumulo di irbesartan (18%) nel plasma.

Amlodipina

È stato condotto uno studio della PK di popolazione su 74 bambini e adolescenti ipertesi di età compresa tra 1 e 17 anni (34 pazienti tra i 6 e i 12 anni e 28 pazienti tra i 13 e i 17 anni) che hanno ricevuto tra 1,25 e 20 mg di amlodipina, somministrati una o due volte al giorno. Nei bambini tra i 6 e i 12 anni e negli adolescenti tra i 13 e i 17 anni, di norma la clearance orale (Cl_F) è stata rispettivamente di 22,5 e 27,4 L/ora in quelli di sesso maschile e di 16,4 e 21,3 in quelli di sesso femminile. Tra i soggetti è stata osservata un'ampia variabilità dell'esposizione. I dati riportati per i bambini di età inferiore a 6 anni sono limitati.

Compromissione epatica

Irbesartan

Nei pazienti con insufficienza epatica dovuta a cirrosi di grado da lieve a moderato, la farmacocinetica di irbesartan non risulta alterata in modo significativo.

Amlodipina

Sono disponibili dati clinici molto limitati in merito alla somministrazione di amlodipina a pazienti con compromissione epatica. I pazienti con insufficienza epatica presentano una ridotta clearance dell'amlodipina, alla quale conseguono un'emivita maggiore e un aumento dell'AUC di circa il 40-60% (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione renale

Irbesartan

Nei pazienti con compromissione renale (indipendentemente dal grado) e nei pazienti sottoposti a emodialisi, la farmacocinetica di irbesartan non è alterata in modo significativo. Irbesartan non viene rimosso dall'emodialisi.

Altro

Amlodipina

Gli aumenti dell'AUC e dell'emivita di eliminazione nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia erano quelli attesi per il gruppo di pazienti nella fascia d'età esaminata.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Irbesartan e amlodipina

Uno studio di tossicità a dosi ripetute condotto sui ratti ha dimostrato che la somministrazione combinata di irbesartan e amlodipina non ha aumentato alcuna delle tossicità precedentemente segnalate ed esistenti dei singoli agenti, né ha indotto nuove tossicità, e non sono stati osservati effetti sinergici tossicologici.

Irbesartan

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, genotossicità e potenziale cancerogeno.

Tossicità a dosi ripetute

L'irbesartan ha causato alterazione dei valori ematologici (diminuzione dell'emoglobina, dell'ematocrito e della conta degli eritrociti) a dosi equivalenti o superiori a 5 volte la dose massima raccomandata nell'uomo di 300

mg* e dei valori ematochimici (riduzione delle proteine totali, aumento dell'urea, della creatinina e di potassio) a dosi equivalenti a 0,2 o 4 volte la dose massima raccomandata nell'uomo di 300 mg*. Nei ratti, ma non nei macachi, l'irbesartan ha indotto un aumento dose-dipendente della glicemia a dosi equivalenti a 0,8 volte la dose massima raccomandata nell'uomo di 300 mg*. Irbesartan ha ridotto il peso cardiaco in entrambe le specie a dosi equivalenti a 2 volte la dose massima raccomandata nell'uomo di 300 mg*.

Tossicologia riproduttiva

A dosi di irbesartan pari a 50 mg/kg/die (equivalenti alla dose massima raccomandata per l'uomo di 300 mg*) o superiori, nei feti di ratto sono stati osservati effetti transitori (aumento della dilatazione della pelvi renale, idrouretere o edema sottocutaneo) che si sono risolti dopo la nascita. Nei conigli, a dosi di 30 mg/kg/die (1,6 volte la dose massima raccomandata per l'uomo di 300 mg*), sono stati osservati mortalità materna, aborto e riassorbimento precoce del feto. Non sono stati osservati effetti teratogeni nei ratti o nei conigli. Irbesartan viene rilevato nei feti di ratto e coniglio e viene escreto nel latte dei ratti femmina in allattamento. In studi su ratti maschi e femmine, la fertilità e le capacità riproduttive non sono state influenzate nemmeno da dosi orali di irbesartan che causano qualche tossicità parentale (fino a 650 mg/kg/die, equivalenti a 17 volte la dose massima raccomandata per l'uomo di 300 mg*).

Amlodipina

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, genotossicità e potenziale cancerogeno o mutageno.

Tossicologia riproduttiva

Studi riproduttivi condotti su ratti e topi hanno dimostrato un ritardo nella data del parto, una durata prolungata del travaglio e una riduzione della sopravvivenza della prole a dosi circa 50 volte superiori alla dose massima raccomandata per l'uomo sulla base dei mg/kg.

Compromissione della fertilità

Non è stato osservato alcun effetto sulla fertilità dei ratti trattati con amlodipina (i maschi per 64 giorni e le femmine per 14 giorni prima dell'accoppiamento) a dosi fino a 10 mg/kg/die (8 volte la dose massima raccomandata per l'uomo di 10 mg*). In un altro studio sui ratti, in cui i ratti maschi sono stati trattati con amlodipina bisilata per 30 giorni a una dose paragonabile alla dose per l'uomo sulla base dei mg/kg, sono state riscontrate riduzioni dei livelli plasmatici dell'ormone follicolo-stimolante e del testosterone, nonché riduzioni della densità del liquido seminale e del numero di spermatozoi maturi e cellule di Sertoli.

*In base a un peso del paziente di 50 kg

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina

Croscarmellosa sodica

Ipromellosa

Silice colloidale anidra

Magnesio stearato

Film di rivestimento

Aproxamlo, 150 mg/5 mg compresse rivestite con film, e Aproxamlo, 300 mg/10 mg compresse rivestite con film.

Ipromellosa

Macrogol

Titanio diossido (E171)

Aproxamlo, 150 mg/10 mg compresse rivestite con film.

Ipromellosa

Macrogol

Titanio diossido (E171)

Ossido di ferro rosso (E172)

Aproxamlo, 300 mg/5 mg compresse rivestite con film.

Ipromellosa

Macrogol

Titanio diossido (E171)

Ossido di ferro giallo (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperature superiori a 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PE/PVDC-alluminio di colore bianco opaco.

Confezioni da 15, 28, 30, 90, 98 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi S.r.l.

Viale L. Bodio 37/B

20158 Milano

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

047484011 - "150 mg/5 mg compresse rivestite con film" 15 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL

047484023 - "150 mg/5 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL

047484035 - "150 mg/5 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL

047484047 - "150 mg/5 mg compresse rivestite con film" 98 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL

047484050 - "150 mg/10 mg compresse rivestite con film" 15 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL

047484062 - "150 mg/10 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL

047484074 - "150 mg/10 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL

047484086 - "150 mg/10 mg compresse rivestite con film" 98 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL

047484098 - "300 mg/5 mg compresse rivestite con film" 15 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL

047484100 - "300 mg/5 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL

047484112 - "300 mg/5 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL

047484124 - "300 mg/5 mg compresse rivestite con film" 98 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL

047484136 - "300 mg/10 mg compresse rivestite con film" 15 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL

047484148 - "300 mg/10 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL

047484151 - "300 mg/10 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL

047484163 - "300 mg/10 mg compresse rivestite con film" 98 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL

047484175 - "150 mg/5 mg compresse rivestite con film" 90 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL

047484187 - "150 mg/10 mg compresse rivestite con film" 90 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL

047484199 - "300 mg/5 mg compresse rivestite con film" 90 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL

047484201 - "300 mg/10 mg compresse rivestite con film" 90 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Prima autorizzazione: 15 ottobre 2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agosto 2022

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

CLASSE DI RIMBORSABILITÀ

Aproxamlo 150 mg/5 mg, 30 compresse: A

Aproxamlo 150 mg/10 mg, 30 compresse: A

Aproxamlo 300 mg/5 mg, 30 compresse: A

Aproxamlo 300 mg/10 mg, 30 compresse: A

REGIME DI DISPENSAZIONE

Aproxamlo 150 mg/5 mg, 30 compresse: RR

Aproxamlo 150 mg/10 mg, 30 compresse: RR

Aproxamlo 300 mg/5 mg, 30 compresse: RR

Aproxamlo 300 mg/10 mg, 30 compresse: RR

PREZZO AL PUBBLICO

Aproxamlo 150 mg/5 mg, 30 compresse: 7,89 €

Aproxamlo 150 mg/10 mg, 30 compresse: 9,19 €

Aproxamlo 300 mg/5 mg, 30 compresse: 9,74 €

Aproxamlo 300 mg/10 mg, 30 compresse: 11,02 €

sanofi