

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO.** Aproxxamlo 150 mg/5 mg comprimidos recubiertos con película. Aproxxamlo 150 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película. Aproxxamlo 300 mg/5 mg comprimidos recubiertos con película. Aproxxamlo 300 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Aproxxamlo 150 mg/5 mg comprimidos recubiertos con película. Cada comprimido recubierto con película contiene 150 mg de irbesartán y 5 mg de amlodipino (como amlodipino besilato). Aproxxamlo 150 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película. Cada comprimido recubierto con película contiene 150 mg de irbesartán y 10 mg de amlodipino (como amlodipino besilato). Aproxxamlo 300 mg/5 mg comprimidos recubiertos con película. Cada comprimido recubierto con película contiene 300 mg de irbesartán y 5 mg de amlodipino (como amlodipino besilato). Aproxxamlo 300 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película. Cada comprimido recubierto con película contiene 300 mg de irbesartán y 10 mg de amlodipino (como amlodipino besilato). Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Comprimido recubierto con película. Aproxxamlo 150 mg/5 mg comprimidos recubiertos con película. Comprimido recubierto con película blanco, ovalado de 12,6 ± 0,3 mm de longitud y 6,6 mm ± 0,3 mm de ancho marcado con "150/5" en una de las caras. Aproxxamlo 150 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película. Comprimido recubierto con película rosa, ovalado de 12,6 ± 0,3 mm de longitud y 6,6 mm ± 0,3 mm de ancho marcado con "150/10" en una de las caras. Aproxxamlo 300 mg/5 mg comprimidos recubiertos con película. Comprimido recubierto con película amarillo, ovalado de 15,7 ± 0,3 mm de longitud y 8,2 mm ± 0,3 mm de ancho marcado con "300/5" en una de las caras. Aproxxamlo 300 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película. Comprimido recubierto con película blanco, ovalado de 15,7 ± 0,3 mm de longitud y 8,2 mm ± 0,3 mm de ancho marcado con una ranura en una cara. El comprimido puede dividirse en dosis iguales. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** Aproxxamlo está indicado como terapia de sustitución para el tratamiento de la hipertensión esencial en pacientes adultos ya controlados con irbesartán y amlodipino utilizados simultáneamente a la misma dosis que en el producto combinado. **4.2 Posología y forma de administración.** **Posología:** La combinación a dosis fijas no es adecuada para la terapia inicial. Se debe haber realizado la titulación de la dosis con los componentes individuales (es decir, amlodipino e irbesartán) antes de cambiar a la combinación a dosis fijas. La dosis recomendada de Aproxxamlo es un comprimido (puede variar de 150 mg/5 mg a 300 mg/10 mg) al día. Aproxxamlo puede ser administrado con o sin alimentos. La dosis máxima recomendada es de un comprimido recubierto con película de Aproxxamlo de 300 mg/10 mg al día. **Población pediátrica.** No se ha establecido la seguridad y eficacia de Aproxxamlo en niños de 0 a 18 años. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 5.1 y 5.2, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica. **Edad avanzada.** El uso a dosis similares se tolera bien tanto en pacientes de edad avanzada como en pacientes más jóvenes. Se recomienda un régimen de dosis normal en pacientes de edad avanzada, sin embargo, debido a la presencia de amlodipino, el aumento de la dosis debe realizarse con precaución (ver secciones 4.4 y 5.2). **Insuficiencia hepática.** Debido a la presencia de amlodipino, Aproxxamlo debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática (ver secciones 4.4 y 5.2). **Insuficiencia renal.** No es necesario el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver secciones 4.4 y 5.2). **Forma de administración.** Administración por vía oral. **4.3 Contraindicaciones.** Debido a la presencia en el medicamento de irbesartán y amlodipino, Aproxxamlo está contraindicado en: • Hipersensibilidad a irbesartán, amlodipino, derivados de dihidropiridina o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. • Shock (incluyendo shock cardiogénico). • Obstrucción del flujo de salida del ventrículo izquierdo (p.ej. estenosis aórtica grave). • Insuficiencia cardíaca hemodinámicamente inestable tras infarto agudo de miocardio. • Segundo y tercer trimestres de embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6). • Hipotensión grave. • El uso concomitante de Aproxxamlo con medicamentos con aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (tasa de filtración glomerular (TFG) < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver secciones 4.5 y 5.1). **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Irbesartán y amlodipino. Crisis hipertensiva. No se ha establecido la seguridad y eficacia de la combinación a dosis fijas de irbesartán/amlodipino en crisis hipertensivas. Irbesartán. Hipotensión - pacientes con depleción de volumen. Puede producirse hipotensión sintomática, como con los inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (IECAs), en pacientes con depleción de volumen y/o sodio así como en pacientes con un tratamiento intensivo con diuréticos y/o una dieta restrictiva en sal, o en hemodiálisis. La depleción de volumen y sodio debe corregirse antes de iniciar terapia con la combinación a dosis fijas de irbesartán/amlodipino. Hipoglucemia. Irbesartán puede inducir hipoglucemia, especialmente en pacientes diabéticos. En pacientes tratados con insulina o antidiabéticos, se debe considerar una monitorización adecuada de la glucosa en sangre; cuando esté indicado, puede ser necesario un ajuste de la dosis de insulina o antidiabéticos (ver sección 4.5). Hipertensión renovascular. Existe un mayor riesgo de hipotensión grave e insuficiencia renal cuando los pacientes con estenosis de la arteria renal bilateral o estenosis de la arteria de un único riñón funcional son tratados con medicamentos que afecten al sistema renina-angiotensina-aldosterona. Aunque este aspecto no está documentado con irbesartán, puede presentarse un efecto similar con los antagonistas de los receptores de la angiotensina-II. Pacientes hipertensos con diabetes tipo 2 y enfermedad renal. En un análisis realizado en un estudio que incluyó pacientes con enfermedad renal avanzada, se observó que el efecto de irbesartán sobre los eventos renales y cardiovasculares no fue uniforme entre todos los subgrupos. En particular, fue menos favorable en mujeres y en sujetos que no eran de raza blanca (ver sección 5.1). Bloqueo dual del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA): Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren (ver secciones 4.5 y 5.1). Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, esta solo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente monitorización de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial. No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética. Hiperpotasemia. Como con otros medicamentos que afectan al sistema de renina-angiotensina-aldosterona, puede aparecer hiperpotasemia durante el tratamiento con irbesartán, especialmente en presencia de insuficiencia renal, proteinuria franca debido a nefropatía diabética, y/o insuficiencia cardíaca. En pacientes de riesgo se recomienda una monitorización estrecha de los niveles séricos de potasio (ver sección 4.5). Litio. No se recomienda la combinación de litio e irbesartán (ver sección 4.5). Estenosis valvular aórtica y mitral, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva. Como sucede con otros vasodilatadores, se recomienda especial precaución en pacientes con estenosis valvular aórtica o mitral, o con cardiomiopatía hipertrófica obstructiva. Aldosterismo primario. Los pacientes con aldosteronismo primario generalmente no responden a medicamentos antihipertensivos que actúan a través de la inhibición del sistema renina-angiotensina. Por lo tanto, no se recomienda la utilización de irbesartán. Mortalidad y morbilidad neonatal/fetal. No se debe iniciar ningún tratamiento con Antagonistas del Receptor de Angiotensina II (ARA-II) durante el embarazo. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con ARA-II, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deberían cambiar a tratamientos antihipertensivos alternativos que tengan un perfil de seguridad establecido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, el tratamiento con la combinación a dosis fijas de irbesartán/amlodipino debe interrumpirse lo antes posible, y, si procede, debe iniciarse una terapia alternativa (ver secciones 4.3 y 4.6). **General.** En pacientes cuyo tono vascular y función renal dependen principalmente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (ej. pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave o enfermedad renal subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal), el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina o con antagonistas de los receptores de la angiotensina-II que afectan a este sistema se han asociado con hipotensión aguda, azotemia, oliguria, o, en raras ocasiones con insuficiencia renal aguda (ver sección 4.5). Al igual que con cualquier agente antihipertensivo, la disminución excesiva de la presión arterial en pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cardiovascular isquémica puede provocar un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular. Como se ha observado con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, irbesartán y otros antagonistas de angiotensina son aparentemente menos efectivos en disminuir la presión arterial en personas de raza negra que en personas de no raza negra, debido posiblemente a la mayor prevalencia de los estados de baja renina en la población hipertensa de raza negra (ver sección 5.1). Amlodipino. Pacientes con insuficiencia cardíaca. Se debe tratar con precaución a los pacientes con insuficiencia cardíaca. En un estudio a largo plazo, controlado con placebo en pacientes con insuficiencia cardíaca grave (clase III y IV de la NYHA), la incidencia notificada de edema pulmonar fue mayor en el grupo de pacientes tratados con amlodipino que en el grupo tratado con placebo (ver sección 5.1). Los bloqueadores de los canales de calcio, incluyendo amlodipino, se deben utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, ya que pueden aumentar el riesgo de futuros eventos cardiovasculares y la mortalidad. Pacientes con insuficiencia hepática. La semivida de amlodipino se prolonga y los valores AUC son mayores en pacientes con insuficiencia de la función hepática (ver sección 5.2); no se han establecido recomendaciones de dosificación. En consecuencia, amlodipino debe iniciarse con la dosis más baja del rango y debe ser usado con precaución, tanto al inicio del tratamiento como al aumentar la dosis. En pacientes con insuficiencia hepática grave puede ser requerido un ajuste de dosis lento y una monitorización cuidadosa. Pacientes con insuficiencia renal. En estos pacientes, amlodipino puede usarse a dosis normales. Los cambios en las concentraciones plasmáticas de amlodipino no se correlacionan con el grado de insuficiencia renal. Amlodipino no es dializable. Pacientes de edad avanzada. En pacientes de edad avanzada el aumento de dosis debe realizarse con precaución debido a la presencia de amlodipino (ver secciones 4.2 y 5.2). Se recomienda un control más frecuente de la presión arterial en pacientes de edad avanzada. Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido; esto es, esencialmente "exento de sodio". **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Irbesartán y amlodipino. Según un estudio farmacocinético en el que irbesartán y amlodipino se administraron solos o en combinación, no existe interacción farmacocinética entre irbesartán y amlodipino. No se han realizado estudios de interacción farmacológica con Aproxxamlo y otros medicamentos. Irbesartán. Diuréticos y otros agentes antihipertensivos. Otros agentes antihipertensivos pueden aumentar los efectos hipotensores de irbesartán; sin embargo irbesartán ha sido administrado con seguridad junto a otros agentes antihipertensivos, tales como beta-bloqueantes, bloqueantes de los canales de calcio de acción prolongada y diuréticos tiazídicos. El tratamiento previo con dosis altas de diuréticos puede causar depleción de volumen y riesgo de hipotensión al iniciar el tratamiento con irbesartán (ver sección 4.4). Productos que contienen aliskiren o inhibidores de la ECA. Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren, se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1). Repaglinida. Irbesartán tiene el potencial de inhibir el OATP1B1. En un estudio clínico, se informó que irbesartán aumentó la C<sub>max</sub> y el AUC de repaglinida (sustrato de OATP1B1) en 1,8 y 1,3 veces, respectivamente, cuando se administró 1 hora antes de repaglinida. En otro estudio, no se informó ninguna interacción farmacocinética relevante cuando los dos fármacos se administraron conjuntamente. Por tanto, puede ser necesario ajustar la dosis de un tratamiento antidiabético, como repaglinida (ver sección 4.4). Suplementos de potasio y diuréticos ahorradores de potasio. Basándose en la experiencia con el uso de otros medicamentos que afectan al sistema de renina-angiotensina, el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, de suplementos de potasio, de sustitutos de la sal que contengan potasio o de otros medicamentos susceptibles de incrementar los niveles séricos de potasio (ej. heparina) pueden llevar a aumentos en el potasio sérico y por lo tanto, no están recomendados (ver sección 4.4). Litio. Durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, se han notificado incrementos reversibles en las concentraciones séricas de litio y toxicidad. Hasta el momento se han notificado muy raramente efectos similares con irbesartán. Por lo tanto, no se recomienda esta combinación (ver sección 4.4). Si la combinación fuera necesaria, se recomienda realizar un control cuidadoso de los niveles séricos de litio. Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos. Cuando se administran antagonistas de angiotensina II simultáneamente con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (ej. inhibidores selectivos de COX-2, ácido acetilsalicílico (> 3 g/día) y AINEs no

selectivos), podría ocurrir la atenuación del efecto antihipertensivo. Como con los inhibidores de la ECA, el uso concomitante de los antagonistas de angiotensina II y AINEs podría conducir a un incremento del riesgo de empeoramiento de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda, y un aumento de potasio sérico, especialmente en pacientes con una pobre función renal previa. La combinación debe ser administrada con precaución, especialmente en pacientes de edad avanzada. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y debe considerarse la monitorización de la función renal después del comienzo de la terapia concomitante y periódicamente después. *Información adicional sobre las interacciones con Irbesartán.* En estudios clínicos, la farmacocinética de irbesartán no está afectada por hidroclorotiazida. Irbesartán se metaboliza principalmente por el CYP2C9 y en menor medida por glucuronización. No se observaron interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas significativas cuando se administró irbesartán junto con warfarina, un medicamento metabolizado por CYP2C9. No se han evaluado los efectos de los inductores del CYP2C9 como rifampicina en la farmacocinética de irbesartán. La farmacocinética de digoxina no se modificó por la coadministración de irbesartán. *Amlodipino. Efectos de otros medicamentos sobre amlodipino. Inhibidores del CYP3A4.* El uso concomitante de amlodipino con inhibidores fuertes o moderados del citocromo CYP3A4 (inhibidores de la proteasa, antifúngicos azólicos, macrólidos como la eritromicina o la claritromicina, verapamilo o diltiazem) puede dar lugar a un aumento significativo en la exposición a amlodipino, con el consiguiente aumento del riesgo de hipotensión. La traducción clínica de estas variaciones de farmacocinética puede ser más pronunciada en los pacientes de edad avanzada. Por lo tanto, puede requerirse una monitorización clínica y un ajuste de dosis. *Inductores del CYP3A4.* Tras la administración concomitante de inductores conocidos del CYP3A4, la concentración plasmática de amlodipino puede variar. Por lo tanto, se debe vigilar la presión arterial y se debe considerar la regulación de la dosis tanto durante como después de la medicación concomitante, en particular con inductores potentes del CYP3A4 (ej. rifampicina, *Hypericum perforatum* [hierba de San Juan]). No se recomienda la administración de amlodipino con pomelo o zumo de pomelo debido a que puede aumentar su biodisponibilidad en algunos pacientes dando lugar a un aumento de su efecto antihipertensivo. *Dantroleno (infusión).* En animales, se observan fibrilación ventricular letal y colapso cardiovascular en asociación con hipotensión tras la administración de verapamilo y dantroleno intravenoso. Debido al riesgo de hipotensión, se recomienda evitar la administración conjunta de antagonistas de los canales del calcio, tales como amlodipino, en pacientes susceptibles a hipertermia maligna y en el tratamiento de la hipertermia maligna. *Efectos de amlodipino sobre otros medicamentos.* El efecto hipotensor de amlodipino se adiciona al efecto hipotensor de otros medicamentos con propiedades antihipertensivas. *Tacrolimus.* Existe el riesgo de que las concentraciones sanguíneas de tacrolimus aumenten cuando se administra conjuntamente con amlodipino, si bien el mecanismo farmacocinético de dicha interacción no se conoce en su totalidad. Cuando se administre amlodipino a un paciente en tratamiento con tacrolimus, es necesario comprobar las concentraciones sanguíneas de tacrolimus y ajustar su dosis cuando sea pertinente para evitar su toxicidad. *Inhibidores de la diana mecanicista de la rapamicina (mTOR, por sus siglas en inglés).* Los inhibidores de mTOR como sirolimus, temsirolimus y everolimus son sustratos del CYP3A. El amlodipino es un inhibidor débil del CYP3A. Con el uso concomitante de inhibidores de mTOR, el amlodipino puede aumentar la exposición de los inhibidores de mTOR. *Ciclosporina.* No se han realizado estudios de interacciones medicamentosas con ciclosporina y amlodipino en voluntarios sanos ni en otras poblaciones, salvo en pacientes sometidos a un trasplante renal, en los que se observaron aumentos variables de las concentraciones mínimas (entre el 0% y el 40% por término medio) de ciclosporina. Deberá pensarse en la posibilidad de comprobar las concentraciones de ciclosporina en los pacientes sometidos a un trasplante renal que estén en tratamiento con amlodipino y deberá reducirse la dosis de ciclosporina cuando sea necesario. *Simvastatina.* La administración conjunta de dosis múltiples de 10 mg de amlodipino con 80 mg de simvastatina dio lugar a un aumento de un 77% en la exposición a simvastatina comparado con simvastatina sola. En pacientes tratados con amlodipino, el límite de la dosis de simvastatina es de 20 mg al día. En estudios clínicos de interacción, amlodipino no afectó la farmacocinética de atorvastatina, digoxina o warfarina. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia.** *Embarazo. Irbesartán y amlodipino.* Hay datos limitados sobre el uso de Aproxxamlo en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios de toxicidad reproductiva en animales con Aproxxamlo. Como para irbesartán (ver detalles a continuación), no se recomienda el uso de Aproxxamlo durante el primer trimestre de embarazo (ver sección 4.4). El uso de Aproxxamlo está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre de embarazo (ver sección 4.3). *Irbesartán.*

No se recomienda el uso de los ARAls durante el primer trimestre del embarazo (ver sección 4.4). Está contraindicado el uso de los ARAls durante el segundo y tercer trimestre de embarazo.

La evidencia epidemiológica sobre el riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. Aunque no hay datos epidemiológicos específicos sobre el riesgo que conlleva la administración de Antagonistas de los Receptores de Angiotensina II (ARAls) durante el embarazo, pueden existir riesgos similares para este tipo de medicamentos. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con ARAl, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los ARAls y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo. Según la experiencia post-comercialización, la terapia ARAl causa fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación del cráneo) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hipotensión, hipotensión) cuando se administra durante el segundo y tercer trimestres del embarazo. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Si se produce una exposición a ARAls a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una prueba de ultrasonidos de la función renal y del cráneo. Los lactantes cuyas madres hayan sido tratadas con ARAls deberán ser cuidadosamente monitorizados por si se produce hipotensión. *Amlodipino.* No se ha establecido la seguridad de amlodipino durante el embarazo de la especie humana. En estudios con animales, la toxicidad reproductiva se observó a dosis altas (ver sección 5.3). El uso de amlodipino como monoterapia durante el embarazo está únicamente recomendado si no hay otra alternativa segura y cuando la enfermedad en sí misma implica un mayor riesgo para la madre y el feto. *Lactancia. Irbesartán y amlodipino.* No existe información relativa a la utilización de Aproxxamlo durante la lactancia. En cuanto a irbesartán y amlodipino (ver detalles a continuación) se debe tomar la decisión de suspender la lactancia o interrumpir la terapia teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer. *Irbesartán.* Puesto que no existe información relativa a la utilización de irbesartán durante la lactancia, se recomienda no administrar irbesartán durante este periodo. Es preferible un tratamiento alternativo con mejor perfil de seguridad establecido durante la lactancia, especialmente en recién nacidos y prematuros. Se desconoce si irbesartán o sus metabolitos se excretan en la leche materna humana. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en ratas han mostrado que irbesartán o sus metabolitos se excretan en la leche (para mayor información ver sección 5.3). *Amlodipino.* Amlodipino se excreta en la leche materna. La proporción de la dosis materna recibida por el lactante se ha calculado con una amplitud intercuartílica del 3 al 7%, con un máximo del 15%. Se desconoce el efecto de amlodipino en los lactantes. Se debe decidir si continuar/interrumpir la lactancia o el tratamiento con amlodipino teniendo en cuenta el posible beneficio de la lactancia para el bebé y el posible beneficio del tratamiento para la madre. **Fertilidad. Irbesartán y amlodipino.** No se han realizado estudios de toxicidad en fertilidad en animales con Aproxxamlo. *Irbesartán.* Irbesartán no tiene efecto sobre la fertilidad de ratas tratadas o sobre su descendencia incluso hasta niveles de dosis que inducen las primeras señales de toxicidad parental (ver sección 5.3). *Amlodipino.* En algunos pacientes tratados con antagonistas del calcio han sido notificados cambios bioquímicos reversibles en la cabeza de los espermatozoides. Los datos clínicos son insuficientes con respecto al posible efecto de amlodipino sobre la fertilidad. En un estudio en ratas se encontraron efectos adversos en la fertilidad de los machos (ver sección 5.3). **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** Al conducir o utilizar maquinaria, debe tenerse en cuenta que ocasionalmente durante el tratamiento de la hipertensión puede aparecer mareo o fatiga. La influencia de amlodipino sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas puede ser pequeña o moderada. Si el paciente que recibe amlodipino presenta mareos, dolor de cabeza, fatiga o náuseas, éstos podrían afectar su capacidad de reacción. **4.8 Reacciones adversas.** Debido a que los ensayos clínicos han sido realizados bajo condiciones muy variables, la tasa de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos no pueden compararse directamente con las tasas en otros ensayos clínicos de otro medicamento y es posible que no reflejen la tasa observada en la práctica. *Irbesartán y amlodipino.* Comparando los resultados de ensayos clínicos a dosis fija combinada de irbesartán/amlodipino con los resultados de ensayos clínicos de irbesartán o amlodipino en monoterapia, los tipos de incidencias del tratamiento-eventos adversos (TEAEs) posiblemente relacionados con el tratamiento a estudio fueron similares a aquellos observados en los ensayos clínicos de monoterapia y estudios post-comercialización. Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia fueron el edema periférico, principalmente asociado con amlodipino. *Irbesartán.* En ensayos controlados frente a placebo en pacientes con hipertensión, la incidencia total de las reacciones adversas no varió entre el grupo con irbesartán (56,2%) y el grupo placebo (56,5%). La discontinuación debida a cualquier reacción adversa a nivel clínico o de laboratorio fue menos frecuente en pacientes tratados con irbesartán (3,3%) que en pacientes tratados con placebo (4,5%). La incidencia de reacciones adversas no fue relacionada con la dosis (en el rango de dosis recomendado), el sexo, edad, raza, o duración del tratamiento. En pacientes diabéticos hipertensos con microalbuminuria y función renal normal, se notificó mareo ortostático e hipotensión ortostática en 0,5% de los pacientes (es decir, poco frecuente) más que con placebo. La siguiente tabla presenta las reacciones adversas que fueron notificadas en ensayos controlados frente a placebo en los que 1.965 pacientes hipertensos recibieron irbesartán. Los términos marcados con asterisco (\*) se refieren a las reacciones adversas que fueron adicionalmente notificadas en > 2% de los pacientes diabéticos hipertensos con insuficiencia renal crónica y proteinuria franca, y que fueron superiores al grupo de placebo. Se utiliza la siguiente clasificación de frecuencia de CIOMS, cuando corresponda: Las reacciones adversas mencionadas a continuación se encuentran agrupadas, según su frecuencia, en: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100); raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muy raras (< 1/10.000); frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

**Tabla 1. Reacciones adversas notificadas en ensayos clínicos o estudios de post-comercialización**

Sistema de clasificación de órganos	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y sistema linfático			anemia, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico			reacciones de hipersensibilidad tales como angioedema, erupción cutánea, urticaria, reacciones anafilácticas, shock anafiláctico
Trastornos del metabolismo y nutrición			hiperkalemia, hipoglucemia
Trastornos del sistema nervioso	mareos, mareos ortostáticos		vértigo, dolor de cabeza
Trastornos del oído y laberinto			tinnitus

Sistema de clasificación de órganos	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Trastornos cardíacos		taquicardia	
Trastornos vasculares	hipotensión ortostática*	rubor	
Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos		tos	
Trastornos gastrointestinales	náusea/vómitos	diarrea, dispepsia/acidez	disgeusia
Trastornos hepatobiliares		ictericia	hepatitis, anomalías en la función hepática
Desórdenes de la piel y tejido subcutáneo			vasculitis leucocitoclástica
Trastornos del tejido musculoesquelético y conjuntivo	dolor musculoesquelético*		artralgia, mialgia (en algunos casos se han asociado con un aumento en los niveles plasmáticos de creatininasas), calambres musculares
Trastornos renales y urinarios			insuficiencia renal incluyendo casos de fallo renal en pacientes de riesgo
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		disfunción sexual	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	fatiga	dolor torácico	
Exploraciones complementarias	aumento de la creatina-cinasa en plasma		

**Amlodipino.** Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas durante el tratamiento son somnolencia, mareos, dolor de cabeza, palpitations, sofocos, dolor abdominal, náuseas, hinchazón de los tobillos, edema y fatiga. Se han observado y notificado las siguientes reacciones adversas con las siguientes frecuencias: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y sistema linfático					leucopenia, trombocitopenia	
Trastornos del sistema inmunológico					reacciones alérgicas	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					hiperglucemia	
Trastornos psiquiátricos			depresión, cambios de humor (incluyendo ansiedad), insomnio	confusión		
Trastornos sistema nervioso		somnolencia, mareos, dolor de cabeza (especialmente al principio del tratamiento)	temblor, disgeusia, síncope, hipoestesia, parestesia		hipertonía, neuropatía periférica	Trastorno extrapiramidal
Trastornos oculares		alteraciones visuales (incluyendo diplopía)				
Trastornos del oído y del laberinto			tinnitus			
Trastornos cardíacos		palpitaciones	arritmia (incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular y fibrilación auricular)		infarto de miocardio	
Trastornos vasculares		rubefacción	hipotensión		vasculitis	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		disnea	tos, rinitis			
Trastornos gastrointestinales		dolor abdominal, náuseas, dispepsia, hábitos intestinales alterados (incluyendo diarrea y estreñimiento)	vómitos, sequedad de boca		pancreatitis, gastritis, hiperplasia gingival	
Trastornos hepatobiliares					hepatitis, ictericia, incremento de las enzimas hepáticas*	
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo			alopecia, púrpura, cambio de coloración de la piel, hiperhidrosis, prurito, erupción, exantema, urticaria		angioedema, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, edema de Quincke, fotosensibilidad	necrosis tóxica epidérmica
Trastornos musculo-esqueléticos y del tejido conjuntivo		hinchazón de tobillos, calambres musculares	artralgia, mialgia, dolor de espalda			
Trastornos renales y urinarios			trastornos de la micción, nicturia, aumento de la frecuencia urinaria			
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			impotencia, ginecomastia			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	edema	fatiga, astenia	dolor torácico, dolor, malestar general			
Exploraciones complementarias			aumento de peso, pérdida de peso			

\*En su mayoría coincidiendo con colestasis  
Se han notificado casos excepcionales de síndrome extrapiramidal.

**Población pediátrica. Irbesartán y amlodipino.** No se ha establecido la seguridad de Aproxxamlo en niños de 0 a 18 años (ver sección 4.2). **Irbesartán.** En un ensayo aleatorizado realizado en 318 niños y adolescentes hipertensos de edades comprendidas entre 6 y 16 años, aparecieron las siguientes reacciones adversas durante la fase doble ciego de 3 semanas de duración: dolor de cabeza (7,9%), hipotensión (2,2%), mareo (1,9%), tos (0,9%). Durante la fase abierta del ensayo, de 26 semanas de duración, las anomalías de laboratorio observadas con mayor frecuencia fueron el aumento de los niveles de creatinina (6,5%) y valores elevados de creatina-cinasa (CK) en un 2% de los niños tratados. **Notificación de sospechas de reacciones adversas.** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <http://www.notificaram.es/>. **4.9 Sobre dosis. Irbesartán.** La experiencia en adultos expuestos a dosis de hasta 900 mg/día durante 8 semanas no

reveló toxicidad. **Síntomas.** Las manifestaciones más probables por sobredosis son hipotensión y taquicardia; también puede ocurrir bradicardia por una sobredosis. **Tratamiento.** No se dispone de información específica para el tratamiento de la sobredosis con irbesartán. El paciente debe estar estrechamente vigilado, y el tratamiento debe ser sintomático y de soporte. Las medidas sugeridas incluyen inducción de la emesis y/o lavado gástrico. El carbón activado puede ser útil en el tratamiento de la sobredosis. Irbesartán no se elimina por hemodiálisis. **Amlodipino.** En humanos, la experiencia en sobredosis intencionada es limitada. **Síntomas.** Los datos disponibles para amlodipino sugieren que una sobredosis grave podría provocar una vasodilatación periférica excesiva y posiblemente taquicardia refleja. Se han notificado casos de hipotensión sistémica marcada y probablemente prolongada que pueden llegar incluso al shock con desenlace mortal. En raras ocasiones se ha notificado edema pulmonar no cardiogénico como consecuencia de una sobredosis de amlodipino que puede manifestarse con un inicio tardío (24-48 horas después de la ingestión) y requerir soporte ventilatorio. Las medidas de reanimación tempranas (incluida la sobrecarga de líquidos) para mantener la perfusión y el gasto cardíaco pueden ser factores precipitantes. **Tratamiento.** La hipotensión clínicamente importante, debida a una sobredosis de amlodipino, requiere medidas de apoyo cardiovascular activas, incluida la monitorización frecuente de las funciones cardíaca y respiratoria, la elevación de las extremidades y el control del volumen circulante y de la excreción de orina. La administración de medicamentos vasoconstrictores puede ser útil para restablecer el tono vascular y la presión arterial, siempre que su administración no esté contraindicada. La administración intravenosa de gluconato cálcico puede ser de utilidad para revertir los efectos del bloqueo de los canales del calcio. El lavado de estómago puede ser útil en algunos casos. La administración de carbón activado en voluntarios sanos, hasta 2 horas después de la administración de amlodipino 10 mg ha mostrado reducir la tasa de absorción de amlodipino. Como amlodipino está altamente unido a proteínas, no es probable que la diálisis sea beneficiosa.

**5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.** Ver ficha técnica completa. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes.** **Núcleo.** Celulosa microcristalina. Hipromelosa. Croscarmelosa de sodio. Sílice coloidal anhidra. Estearato de magnesio. **Recubrimiento:** Aproximadamente 150 mg/5 mg comprimidos recubiertos con película y Aproximadamente 300 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película. Hipromelosa. Macrogol. Dióxido de titanio (E171). **Aproximadamente 150 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película.** Hipromelosa. Macrogol. Dióxido de titanio (E171). Óxido de hierro rojo (E172). **Aproximadamente 300 mg/5 mg comprimidos recubiertos con película.** Hipromelosa. Macrogol. Dióxido de titanio (E171). Óxido de hierro amarillo (E172). **6.2 Incompatibilidades.** No procede. **6.3 Período de validez.** 3 años. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** No conservar a temperatura superior a 30°C. **6.5 Naturaleza y contenido del envase.** Blíster PVC/PE/PVDC de aluminio blanco opaco. Tamaño envases: 15, 28, 30, 90 y 98 comprimidos recubiertos con película. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** sanofi-aventis, S.A. C/ Roselló i Porcel, 21. 08016 Barcelona. España. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Aproximadamente 150 mg/5 mg comprimidos recubiertos con película: 85199. Aproximadamente 150 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película: 85200. Aproximadamente 300 mg/5 mg comprimidos recubiertos con película: 85201. Aproximadamente 300 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película: 85202. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Junio 2020. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Septiembre 2022. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/> **11. PRESENTACIÓN, PRECIO Y CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.**



Aproximadamente 150 mg/5 mg comprimidos recubiertos con película. Envases: 30 comprimidos (CN: 728828.2) P.V.P: 8,26 €; P.V.P IVA: 8,59 €. Con receta médica. Financiado por el Sistema Nacional de Salud. *Puede acceder a información detallada y actualizada sobre este medicamento escaneando con su teléfono móvil (smartphone) el código QR.*



Aproximadamente 150 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película. Envases: 30 comprimidos (CN: 728829.9) P.V.P: 9,34 €; P.V.P IVA: 9,71 €. Con receta médica. Financiado por el Sistema Nacional de Salud. *Puede acceder a información detallada y actualizada sobre este medicamento escaneando con su teléfono móvil (smartphone) el código QR.*



Aproximadamente 300 mg/5 mg comprimidos recubiertos con película. Envases: 30 comprimidos (CN: 728830.5) P.V.P: 15,45 €; P.V.P IVA: 16,06 €. Con receta médica. Financiado por el Sistema Nacional de Salud. *Puede acceder a información detallada y actualizada sobre este medicamento escaneando con su teléfono móvil (smartphone) el código QR.*



Aproximadamente 300 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película. Envases: 30 comprimidos (CN: 728831.2) P.V.P: 16,53 €; P.V.P IVA: 17,19 €. Con receta médica. Financiado por el Sistema Nacional de Salud. *Puede acceder a información detallada y actualizada sobre este medicamento escaneando con su teléfono móvil (smartphone) el código QR.*

**CONSULTE LA FICHA TÉCNICA COMPLETA ANTES DE PRESCRIBIR ESTE MEDICAMENTO.**