

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

KIORINA 5 mg compresse
KIORINA 10 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

KIORINA 5 mg compresse

Una compressa contiene:

Principio attivo:

Amlodipina besilato 6,944 mg
(pari ad amlodipina base 5 mg)

KIORINA 10 mg compresse

Una compressa contiene:

Principio attivo:

Amlodipina besilato 13,889 mg
(pari ad amlodipina base 10 mg)

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

KIORINA 5 mg: compresse divisibili oblunghe con linea di frattura su una faccia.

KIORINA 10 mg: compresse divisibili tonde con linea di frattura su una faccia.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

KIORINA (amlodipina) è indicato nel trattamento dell'ipertensione e può essere usato nella maggior parte dei casi in monoterapia. I pazienti non adeguatamente controllati con un solo antipertensivo possono trarre beneficio dall'aggiunta di KIORINA (amlodipina). Il farmaco è stato infatti usato in associazione con diuretici tiazidici, beta-bloccanti o inibitori dell'enzima di conversione. KIORINA (amlodipina) è indicato nel trattamento di primo impiego dell'angina pectoris, sia nei casi dovuti a stenosi cronica (angina stabile), e/o in quelli conseguenti a vasocostrizione o vasospasmo coronarico (angina di Prinzmetal o variante). KIORINA (amlodipina) può quindi essere usato nei casi in cui il quadro clinico suggerisce una possibile componente vasospastica anche se non vi sono evidenti conferme di tale situazione clinica. KIORINA (amlodipina) può essere usato in monoterapia, o in associazione con altri farmaci antianginosi, in pazienti con angina refrattaria al trattamento con nitrati o con beta-bloccanti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Sia per l'ipertensione che per l'angina, la dose iniziale consigliata è di 5 mg di KIORINA (amlodipina) una volta al dì. Questa dose può essere portata a 10 mg/die a seconda della risposta individuale. Non sono richiesti adattamenti del dosaggio in caso di somministrazione concomitante di diuretici tiazidici, beta-bloccanti o inibitori dell'enzima di conversione.

Uso nell'anziano

Vedere paragrafo 4.4.

Uso nei casi di insufficienza epatica

Vedere paragrafo 4.4.

Uso nei casi di insufficienza renale

Vedere paragrafo 4.4.

4.3 Controindicazioni

KIORINA è controindicato nei pazienti con:

- ipersensibilità ai derivati delle diidropiridine, all'amlodipina o ad uno qualsiasi degli eccipienti
- ipotensione grave
- shock (incluso shock cardiogenico)
- ostruzione del tratto di efflusso ventricolare sinistro (es. stenosi aortica di grado elevato)
- insufficienza cardiaca con instabilità emodinamica dopo infarto acuto del miocardio

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

La sicurezza e l'efficacia di KIORINA (amlodipina) durante crisi ipertensive non sono state valutate.

Uso in pazienti con insufficienza cardiaca

I pazienti con insufficienza cardiaca devono essere trattati con cautela. In uno studio clinico a lungo termine, controllato verso placebo (PRAISE-2), in pazienti con insufficienza cardiaca grave di classe III e IV NYHA, KIORINA (amlodipina) è stato associato a un maggior numero di casi di edema polmonare, seppure non siano state riscontrate differenze significative rispetto al placebo nel peggioramento dello scompenso cardiaco (vedere paragrafo 5.1)

Uso in pazienti con insufficienza epatica

L'emivita plasmatica di KIORINA (amlodipina) è maggiore in pazienti con una ridotta funzionalità epatica. Per questi pazienti non sono stati stabiliti specifici dosaggi. Il farmaco dovrebbe quindi essere usato con cautela in questo tipo di pazienti.

Uso in pazienti con insufficienza renale

KIORINA (amlodipina) può essere usato in questa condizione ai dosaggi normali. Il grado di compromissione renale non è correlato a variazioni delle concentrazioni plasmatiche di KIORINA (amlodipina). KIORINA (amlodipina) non è dializzabile.

Uso nell'anziano

Nei pazienti anziani l'aumento del dosaggio deve essere considerato con cautela (vedere paragrafo 5.2)

Uso nei bambini

L'uso di amlodipina nei bambini non è indicato.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

La somministrazione di amlodipina con pompelmo o succo di pompelmo non è raccomandata poiché in alcuni pazienti la biodisponibilità di amlodipina potrebbe aumentare e potenziare così l'effetto antiipertensivo di KIORINA.

Effetti di altri medicinali su amlodipina

Inibitori del CYP3A4: l'uso concomitante con inibitori del CYP3A4, eritromicina in pazienti giovani e diltiazem in pazienti anziani, ha aumentato le concentrazioni plasmatiche di amlodipina rispettivamente del 22% e del 50%. Comunque, la rilevanza clinica di questi dati non è certa. Non si può comunque escludere che potenti inibitori del CYP3A4 (ovvero chetoconazolo, itraconazolo, ritonavir) possano aumentare le concentrazioni plasmatiche di amlodipina molto di più rispetto al diltiazem. Amlodipina deve essere usata con cautela insieme agli inibitori del CYP3A4. Non è stato comunque riportato alcun effetto indesiderato attribuibile a tale interazione.

Induttori del CYP3A4: non ci sono dati disponibili relativamente all'effetto degli induttori del CYP3A4 sull'amlodipina. L'uso concomitante degli induttori del CYP3A4 (ovvero rifampicina, Hypericum perforatum) può diminuire le concentrazioni plasmatiche di amlodipina. Amlodipina deve essere usata con cautela insieme agli induttori del CYP3A4.

Studi clinici di interazione con cimetidina, alluminio/magnesio (antiacido) e sildenafil non hanno rivelato alcun effetto farmacocinetico su amlodipina.

Effetti di amlodipina su altri medicinali

Gli effetti di amlodipina sulla diminuzione della pressione arteriosa si sommano agli effetti della diminuzione della pressione esercitata da altri agenti anti-ipertensivi.

In studi clinici di interazione, l'amlodipina non ha alterato la farmacocinetica di atorvastatina, digossina, etanolo (alcol), warfarin o ciclosporine.

Interazioni con test farmacologici e di laboratorio

Non è nota alcuna interazione.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza:

La sicurezza di amlodipina durante la gravidanza nelle donne non è stata stabilita.

Studi sulla riproduzione animale hanno dimostrato che KIORINA (amlodipina) non ha effetti tossici, ad eccezione di parti ritardati e prolungati nei ratti a dosi 50 volte maggiori della dose massima raccomandata nell'uomo.

L'uso in gravidanza è raccomandato solo se non esiste una alternativa più sicura e quando il disturbo comporta alti rischi per la madre e per il feto.

Allattamento:

Non è noto se l'amlodipina venga escreta nel latte materno. La decisione di continuare/interrompere l'allattamento al seno o continuare/interrompere la terapia con amlodipina deve essere considerata tenendo presente i benefici dell'allattamento per il neonato e i benefici della terapia con amlodipina per la madre.

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

L'amlodipina può avere un effetto lieve o moderato sulla capacità di guidare e usare macchinari. Se i pazienti che assumono amlodipina soffrono di capogiri, cefalea, affaticamento o nausea, la loro capacità di reazione può essere compromessa.

4.8 Effetti indesiderati

I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati e riportati durante il trattamento con amlodipina con le seguenti frequenze: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$ e $<1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$ e $<1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ e $<1/1.000$), molto raro ($<1/10.000$).

Classificazione sistemica organica	Frequenza	Effetti indesiderati
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto raro	Leucocitopenia, trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario	Molto raro	Reazioni allergiche
Disturbi del metabolismo e della	Molto raro	Iperglicemia
Disturbi psichiatrici	Non	Insonnia, cambiamenti d'umore (inclusa ansia),
	Raro	Confusione
Patologie del sistema nervoso	Comune	Sonnolenza, capogiri, cefalea (specialmente all'inizio del trattamento)
	Non	Tremore, disgeusia, sincope, ipoestesia,
	Molto raro	ipertonia, neuropatia periferica
Patologie dell'occhio	Non	Disturbi della vista (inclusa diplopia)
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Non	Tinnito
Patologie cardiache	Non	Palpitazioni
	Molto raro	Infarto del miocardio, aritmia (inclusa bradicardia, tachicardia ventricolare e fibrillazione atriale)
Patologie vascolari	Comune	Flushing
	Non	Ipotensione
	Molto raro	Vasculite
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non	Dispnea, rinite
	Molto raro	Tosse
Patologie gastrointestinali	Comune	Dolore addominale, nausea
	Non comune	Vomito, dispepsia, alterate abitudini intestinali (inclusa diarrea e costipazione), secchezza delle fauci
	Molto raro	Pancreatite, gastrite, iperplasia gengivale
Patologie epatobiliari	Molto raro	Epatite, ittero, aumento degli enzimi epatici *
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Alopecia, porpora, discromia cutanea, iperidrosi, prurito, rash, esantema
	Molto raro	Angioedema, eritema multiforme, orticaria, dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson, edema di Quincke
	Molto raro	Fotosensibilità
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto	Comune	Gonfiore alle caviglie
	Non	Artralgia, mialgia, crampi muscolari, mal di schiena
Patologie renali e urinarie	Non comune	Disturbi della minzione, nicturia, aumento della frequenza urinaria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Non comune	Impotenza, ginecomastia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Edema, affaticabilità
	Non	Dolori al petto, astenia, dolorabilità, malessere
Esami diagnostici	Non	Incremento ponderale, decremento ponderale

*nella maggior parte dei casi dovuto a colestasi

4.9 Sovradosaggio

L'esperienza nei casi di sovradosaggio intenzionale è limitata.

Sintomi:

I dati disponibili suggeriscono che a seguito di sovradosaggio con KIORINA (amlodipina) si possono manifestare una forte vasodilatazione periferica e una possibile tachicardia riflessa. È stata riportata marcata e probabilmente prolungata ipotensione sistemica fino ad includere casi di shock ad esito fatale.

Trattamento:

Un'ipotensione clinicamente significativa dovuta a sovradosaggio di KIORINA (amlodipina) richiede il monitoraggio frequente della funzione cardiaca e respiratoria, l'elevazione delle estremità, il monitoraggio dei fluidi circolanti e della diuresi.

Per il ristabilimento del tono vascolare e della pressione arteriosa può essere di aiuto un vasocostrittore, qualora non vi siano controindicazioni per il suo impiego. La somministrazione per via endovenosa di gluconato di calcio può rivelarsi utile nel neutralizzare gli effetti del blocco dei canali del calcio.

La lavanda gastrica può essere utile in alcuni casi. E' stato dimostrato che la somministrazione di carbone vegetale a volontari sani, immediatamente o entro due ore dall'assunzione di 10 mg di amlodipina, riduce in maniera significativa l'assorbimento di amlodipina.

Dal momento che il KIORINA (amlodipina) è in massima parte legato alle proteine, la dialisi non sembra essere di utilità.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antipertensivi. Calcio antagonisti

Codice ATC: C08CA01

L'amlodipina è un calcio-antagonista attivo sui canali lenti che agisce inibendo il flusso transmembrana degli ioni calcio a livello della cellula miocardica e della fibrocellula muscolare liscia.

L'azione antiipertensiva di amlodipina è dovuta al diretto rilasciamento della muscolatura liscia vascolare, mentre il suo effetto antianginoso, in base a quanto attualmente noto, si basa fundamentalmente sulle seguenti azioni:

1) Amlodipina determina dilatazione arteriolare riducendo così le resistenze periferiche totali. Poiché non vi è tachicardia riflessa associata, questa riduzione di lavoro cardiaco si traduce in una diminuzione della richiesta e del consumo di ossigeno da parte del miocardio, il che spiega l'efficacia di amlodipina nell'ischemia cardiaca.

2) Amlodipina determina dilatazione coronarica sia nei tratti a conduttanza che in quelli a resistenza, sia nelle regioni normalmente irrorate che in quelle ischemiche. Questa dilatazione aumenta l'apporto di ossigeno al miocardio, in particolare nei pazienti con spasmo coronarico (angina di Prinzmetal o variante) ed attenua la vasocostrizione coronarica causata dal fumo.

Nei pazienti ipertesi una dose singola giornaliera determina una riduzione clinicamente significativa della pressione arteriosa, sia in clinostatismo che in ortostatismo, ancora evidente a 24 ore di distanza dalla somministrazione. A causa dell'insorgenza graduale dell'effetto di amlodipina l'ipotensione acuta non rappresenta un evento legato alla somministrazione di amlodipina.

Nei pazienti con angina, una singola somministrazione giornaliera di amlodipina aumenta il tempo di esercizio totale, il tempo di insorgenza di un attacco anginoso, determina inoltre un aumento del tempo di comparsa del sottoslivellamento di 1mm del segmento S-T, e diminuisce la frequenza degli attacchi anginosi ed il consumo di nitroglicerina.

Il trattamento con amlodipina non si associa ad alcun effetto metabolico indesiderato o ad alterazioni del profilo dei lipidi plasmatici; amlodipina è idonea per l'impiego in pazienti affetti da malattie concomitanti come asma, diabete e gotta.

Uso in pazienti con insufficienza cardiaca

Studi emodinamici e studi controllati sulla tolleranza all'esercizio nei pazienti con scompenso cardiaco in classe NYHA II-IV hanno dimostrato che l'amlodipina non aggrava le loro condizioni cliniche per quanto riguarda la tolleranza all'esercizio, la frazione di eiezione del ventricolo sinistro e la sintomatologia clinica.

Uno studio clinico controllato verso placebo (PRAISE), disegnato per valutare pazienti con scompenso cardiaco in classe NYHA III-IV in trattamento con digossina, diuretici ed ACE inibitori ha mostrato che l'amlodipina non aumenta il rischio di mortalità o il rischio di mortalità e morbidità, considerati congiuntamente, in pazienti con scompenso cardiaco.

In uno studio di follow-up a lungo termine, controllato vs placebo, (PRAISE-2) condotto in pazienti con insufficienza cardiaca di classe III e IV NYHA, in trattamento con amlodipina, senza sintomi clinici o riscontri obiettivi che suggerissero la presenza di malattia ischemica, con dosi fisse di ACE-inibitori, digitale e diuretici, l'impiego di amlodipina non ha avuto effetti sulla mortalità totale o cardiovascolare. Nella stessa popolazione, l'amlodipina è stata associata ad un aumento di casi di edema polmonare seppure non sia stata riscontrata, rispetto al placebo, una differenza significativa nel peggioramento dell'insufficienza cardiaca rispetto al placebo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo assunzione orale di dosi terapeutiche, amlodipina viene assorbita in modo graduale, con livelli di picco plasmatico entro le 6-12 ore dalla somministrazione.

La biodisponibilità assoluta è stata stimata tra il 64 e l'80%. L'assunzione di cibo non altera l'assorbimento dell'amlodipina. Studi *in vitro* hanno dimostrato che amlodipina si lega alle proteine plasmatiche per circa il 97,5%.

Distribuzione

Il volume di distribuzione è di circa 21 l/kg, con un'emivita plasmatica di circa 35-50 ore, il che giustifica la monosomministrazione giornaliera; lo *steady-state* viene raggiunto dopo 7-8 giorni di somministrazioni consecutive.

Metabolismo

(amlodipina viene ampiamente metabolizzata dal fegato in composti inattivi.

Eliminazione

Il 60% viene eliminato con le urine in forma metabolizzata, e solo il 10% come molecola base.

Uso nell'anziano

Il tempo necessario per raggiungere il picco di concentrazione plasmatica di amlodipina in pazienti anziani e in soggetti più giovani è simile. Nei pazienti anziani la clearance dell'amlodipina tende a diminuire causando aumenti dell'AUC e dell'emivita di eliminazione del farmaco. Nei pazienti con scompenso cardiaco sono stati rilevati aumenti dell'AUC e dell'emivita di eliminazione sovrapponibili a quelli previsti per questa popolazione di pazienti presa in esame (vedere paragrafo 4.4).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Carcinogenesi

Ratti e topi trattati per due anni con amlodipina nella dieta, a concentrazioni calcolate in modo da fornire livelli giornalieri di 0.5, 1.25 e 2.5 mg/Kg/die, non hanno dimostrato alcuna evidenza di carcinogenicità. La dose più alta (per i ratti pari a due volte la dose clinica massima di 10 mg su base mg/m² raccomandata nell'uomo* e per i topi simile a tale dose massima raccomandata) era vicina alla massima dose tollerata dai topi ma non dai ratti.

Mutagenesi

Studi sulla mutagenesi non hanno rilevato effetti collegati al farmaco né a livello genetico né cromosomico.

Riduzione della fertilità

Non è stato rilevato 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 (pari a 8 volte la dose massima di 10 mg su base mg/m² raccomandata nell'uomo*).

(*) calcolata su un paziente del peso di 50 Kg.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina, Calcio fosfato dibasico anidro, Amido glicolato sodico, Magnesio stearato.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore a 25° C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

KIORINA 5 mg compresse: Blister in PVC/PVDC/Al contenente 28 compresse.

KIORINA 10 mg compresse: Blister in PVC/PVDC/Al contenente 14 compresse.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

I.B.N. Savio srl – Via del Mare, 36 – 00040 Pomezia (RM)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

KIORINA 5 mg compresse – 28 compresse divisibili AIC n° 038172019

KIORINA 10 mg compresse – 14 compresse divisibili AIC n. 038172021

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Maggio 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Giugno 2012