

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vasexten® 10 mg capsule a rilascio modificato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Vasexten contiene barnidipina cloridrato.

Le capsule rigide a rilascio modificato di Vasexten® 10 mg contengono 10 mg di barnidipina cloridrato, equivalenti a 9,3 mg di barnidipina per capsula.

Eccipiente con effetti noti: saccarosio 95 mg.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide a rilascio modificato.

Le capsule a rilascio modificato di Vasexten 10 mg sono gialle e marcate: 155 10

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipertensione essenziale da lieve a moderata.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose iniziale raccomandata è di 10 mg una volta al giorno, al mattino, ma può essere aumentata a 20 mg una volta al giorno, se necessario. La decisione di aumentare la dose deve essere presa solo dopo aver ottenuto una completa stabilità dei valori pressori con la dose iniziale, il che, di solito, richiede almeno 3-6 settimane.

Popolazione pediatrica

Poiché non sono disponibili dati nei bambini (al di sotto dei 18 anni), la barnidipina non deve essere somministrata ai bambini.

Pazienti anziani

La dose non deve essere aggiustata in pazienti anziani. E' consigliabile una attenzione maggiore all'inizio del trattamento.

Pazienti con compromissione renale

In pazienti con compromissione renale da lieve a moderata, bisogna fare attenzione quando si aumenta la dose da 10 a 20 mg una volta al giorno. Vedere i paragrafi "Controindicazioni" e "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego".

Pazienti con compromissione epatica

Vedere il paragrafo "Controindicazioni".

Modo di somministrazione

Assumere le capsule preferibilmente con un bicchiere d'acqua. Vasexten può essere preso prima, durante o dopo i pasti.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo (o ad una qualsiasi altra diidropiridina) o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Compromissione epatica.

Grave compromissione renale (clearance della creatinina < 10 ml/min).

Angina pectoris instabile ed infarto miocardico acuto (nelle prime 4 settimane).

Insufficienza cardiaca non in trattamento.

I livelli ematici di barnidipina possono aumentare quando viene usata in associazione con potenti inibitori del CYP3A4 (come risulta da studi di interazione *in vitro*). Pertanto non si devono associare antiproteasici, ketoconazolo, itraconazolo, eritromicina e claritromicina.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Vasexten deve essere impiegato con cautela in pazienti con compromissione renale da lieve a moderata (clearance della creatinina compresa fra 10 e 80 ml/min) (vedere il paragrafo 4.2 "Posologia e modo di somministrazione").

L'associazione di un calcio-antagonista con un farmaco che esercita un effetto inotropo negativo può provocare scompenso cardiaco, ipotensione o un (altro) infarto miocardico in pazienti ad alto rischio (ad es. pazienti con anamnesi di infarto miocardico).

Come avviene con tutti i derivati diidropiridinici, Vasexten deve essere usato con cautela in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra, in pazienti con ostruzione del canale di efflusso del ventricolo sinistro ed in pazienti con scompenso isolato del cuore destro, ad es. cuore polmonare. La barnidipina non è stata studiata in pazienti di classe NYHA III o IV.

Si raccomanda cautela anche quando barnidipina viene somministrata a pazienti con malattia del nodo del seno (in assenza di pacemaker).

Studi *in vitro* indicano che barnidipina viene metabolizzata dal citocromo P450 3A4 (CYP3A4). Non sono stati eseguiti studi di interazione *in vivo* sull'effetto esercitato dai farmaci che inibiscono o inducono l'enzima citocromo P450 3A4 sulla farmacocinetica della barnidipina. In base ai risultati di studi di interazione *in vitro*, bisogna fare attenzione quando barnidipina viene prescritta in concomitanza con deboli inibitori od induttori dell'enzima CYP3A4 (vedere il paragrafo "Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione").

Le capsule contengono saccarosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio o da insufficienza di sucralasi-isomaltasi non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

La contemporanea somministrazione di barnidipina e di altri antipertensivi può determinare un effetto antipertensivo addizionale.

Vasexten può essere impiegato in concomitanza con beta-bloccanti od ACE-inibitori.

Il profilo delle interazioni farmacocinetiche della barnidipina non è stato studiato a fondo. Studi *in vitro* dimostrano che barnidipina viene metabolizzata dal citocromo P450 3A4 (CYP3A4).

Non sono stati eseguiti studi di interazione approfonditi *in vivo* sull'effetto dei farmaci che inibiscono o inducono l'enzima CYP3A4 sulla farmacocinetica della barnidipina.

I dati ottenuti da studi *in vitro* dimostrano che la ciclosporina può inibire il metabolismo della barnidipina. Fino a quando non saranno disponibili informazioni da studi *in vivo*, barnidipina non deve essere prescritta in concomitanza con potenti inibitori del CYP3A4, come antiproteasici, ketoconazolo, itraconazolo, eritromicina e claritromicina (vedi paragrafo 4.3 "Controindicazioni"). Si consiglia cautela nell'uso concomitante di deboli inibitori o induttori del CYP3A4. In caso di uso concomitante con inibitori del CYP3A4 si sconsiglia di aumentare il dosaggio di barnidipina a 20 mg.

La somministrazione concomitante della cimetidina in uno studio di interazione specifico ha determinato, in media, un raddoppio dei livelli plasmatici di barnidipina. Si consiglia pertanto cautela nell'uso concomitante di barnidipina e cimetidina.

Una dose più elevata di barnidipina può essere necessaria quando barnidipina viene somministrata in concomitanza con farmaci induttori enzimatici, come fenitoina, carbamazepina e rifampicina. Qualora il paziente dovesse smettere di usare un farmaco induttore enzimatico, si deve prendere in considerazione la riduzione della dose di barnidipina.

In base ai risultati di studi di interazione *in vitro* con (fra gli altri) simvastatina, metoprololo, diazepam e terfenadina, si ritiene improbabile che barnidipina abbia effetti sulla farmacocinetica di altri farmaci che vengono metabolizzati dagli isoenzimi del citocromo P450.

Uno studio di interazione *in vivo* ha dimostrato che barnidipina non influenza la farmacocinetica della digossina.

In uno studio di interazione l'alcool ha determinato un aumento dei livelli plasmatici di barnidipina (40%), che non viene considerato clinicamente rilevante. Come con tutti i vasodilatatori e gli antipertensivi, si deve prestare cautela nell'assunzione concomitante di alcool poiché esso potrebbe potenziarne gli effetti.

Nonostante la cinetica della barnidipina non sia stata modificata significativamente dalla somministrazione di succo di pompelmo, un modico effetto è stato osservato.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

Non esistono esperienze cliniche con barnidipina in gravidanza o durante l'allattamento. Gli studi sull'animale non suggeriscono effetti dannosi diretti sulla gravidanza né sullo sviluppo embrionico/fetale o postnatale. Sono stati osservati soltanto effetti indiretti (vedere paragrafo 5.3). La classe delle diidropiridine ha mostrato la potenzialità di prolungare il travaglio e il parto, che non sono stati osservati con barnidipina. Pertanto barnidipina deve essere usata in gravidanza solo se il beneficio giustifica il rischio potenziale per il feto.

Allattamento

I risultati di prove eseguite nell'animale hanno dimostrato che barnidipina (od i suoi metaboliti) viene escreta nel latte umano. Pertanto l'allattamento al seno non è consigliato durante l'uso di barnidipina.

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

Non sono stati effettuati studi sugli effetti di Vasexten sulla capacità di guidare veicoli e utilizzare macchinari. Si consiglia comunque cautela, in quanto capogiri o vertigini possono presentarsi durante un trattamento antipertensivo.

4.8 Effetti indesiderati

Classificazione per sistemi e organi	Dosaggio da 10 mg	Dosaggio da 20 mg
Disturbi del sistema immunitario <ul style="list-style-type: none"> Reazione anafilattoide 	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie del sistema nervoso <ul style="list-style-type: none"> Cefalea, Capogiri/vertigini 	Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$) Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Molto comune ($\geq 1/10$) Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Patologie cardiache <ul style="list-style-type: none"> Palpitazioni Tachicardia, tachicardia sinusale, aumento della frequenza cardiaca 	Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$) Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)	Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$) Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie vascolari <ul style="list-style-type: none"> Vampate di calore 	Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Molto comune ($\geq 1/10$)
Patologie epatobiliari <ul style="list-style-type: none"> Test di funzionalità epatica anomali 	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo <ul style="list-style-type: none"> Eruzione cutanea 	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione <ul style="list-style-type: none"> Edema periferico 	Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Molto comune ($\geq 1/10$)

I sintomi tendono a diminuire od a scomparire durante il trattamento (entro un mese l'edema periferico ed entro due settimane le vampate di calore, la cefalea e le palpitazioni).

Sebbene non sia stato mai osservato, il seguente evento avverso può essere rilevante, come avviene con l'impiego di altre diidropiridine: iperplasia gengivale.

Alcune diidropiridine possono raramente causare dolore precordiale ed angina pectoris. Molto raramente pazienti con preesistente angina pectoris potrebbero osservare aumentata frequenza, durata e gravità di tali attacchi. Potrebbero osservarsi casi isolati di infarto miocardico.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi di intossicazione

In generale, i sintomi clinici dopo un sovradosaggio di calcio-antagonisti si sviluppano entro 30-60 minuti dopo la somministrazione di una dose da 5 a 10 volte superiore alla dose terapeutica.

Possono essere teoricamente previsti i seguenti effetti collaterali: ipotensione, effetti elettrofisiologici (bradicardia sinusale, prolungamento della conduzione AV, blocco AV di II e III grado, tachicardia), effetti sul sistema nervoso centrale

(stordimentosonnolenza, confusione e, raramente, convulsioni), sintomi gastrointestinali (nausea e vomito) ed effetti metabolici (iperglicemia).

Trattamento dell'intossicazione

Il trattamento ospedaliero è necessario nell'eventualità di un'intossicazione. Sono indicati il trattamento sintomatico ed il monitoraggio continuo dell'ECG.

Nell'eventualità di un sovradosaggio, la lavanda gastrica deve essere eseguita il più presto possibile.

Deve essere praticata un'iniezione endovenosa (alla dose di 0.2 ml/kg di peso corporeo) di calcio (preferibilmente 10 ml di una soluzione di cloruro di calcio al 10%) nel corso di 5 minuti, fino ad una dose totale di 10 ml al 10%. La contrattilità del miocardio, il ritmo sinusale e la conduzione atrioventricolare verranno quindi migliorati. Il trattamento può essere ripetuto ogni 15-20 minuti (fino ad un totale di 4 dosi) in base alla risposta del paziente. Devono essere controllati i livelli di calcio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antipertensivi. Codice ATC C08CA12.

Meccanismo d'azione:

Barnidipina (isomero S,S puro) è un calcio-antagonista lipofilo 1,4-diidropiridinico che mostra un'elevata affinità con i canali del calcio delle cellule muscolari lisce nella parete vasale. La cinetica dei recettori della barnidipina è caratterizzata da una comparsa d'azione lenta e da un legame forte e duraturo. La riduzione delle resistenze periferiche determinata dalla barnidipina provoca un abbassamento della pressione arteriosa. Quando si usa Vasexten, l'effetto antipertensivo persiste per l'intero periodo di 24 ore.

L'impiego di Vasexten nel trattamento cronico non determina un aumento della frequenza cardiaca di base.

L'impatto di barnidipina sulla morbilità e mortalità cardiovascolare non è stata studiata. In ogni caso, studi controllati conclusi recentemente con altre diidropiridine a lunga durata d'azione hanno indicato effetti benefici sulla morbilità e mortalità simili a quelli di altri antipertensivi nell'ipertensione dell'anziano.

Effetti metabolici:

Barnidipina non esercita alcun effetto negativo sul profilo lipemico, sulla glicemia o sugli elettroliti del sangue.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento:

Dopo ripetuta somministrazione di Vasexten® 20 mg a soggetti sani, il consumo concomitante di cibo non ha avuto alcun effetto statisticamente significativo su AUC, C_{max}, T_{max} o t_{1/2}.

I massimi livelli plasmatici vengono ottenuti dopo 5-6 ore dalla somministrazione orale di Vasexten® 20 mg.

Vasexten presenta una biodisponibilità assoluta dell'1,1%.

Le concentrazioni plasmatiche di barnidipina possono mostrare una notevole variabilità interindividuale.

Distribuzione:

Studi *in vitro* dimostrano che barnidipina si lega nella misura del 26-32% agli eritrociti umani e, in misura elevata (89-95%), alle proteine plasmatiche. L'analisi *in vitro* delle componenti proteiche indica che barnidipina si lega principalmente alla sieralbumina, seguita dalla α_1 glicoproteina acida e dalle lipoproteine ad alta densità. In misura assai minore avviene il legame alle γ -globuline.

In studi *in vitro* non è stata osservata alcuna interazione farmacologica basata sull'eliminazione del legame delle proteine plasmatiche.

Biotrasformazione:

Barnidipina viene metabolizzata in larga misura in metaboliti inattivi. Non avviene alcuna inversione chirale *in vivo* dell'isomero puro S,S. Le reazioni principali sono la N-debenzilizzazione della catena laterale, l'idrolisi dell'estere della N-benzilpirrolidina, l'ossidazione dell'anello dell'1,4-diidropiridina, l'idrolisi del metilestere e la riduzione del nitrogruppo. Il metabolismo della barnidipina sembra mediato principalmente dalla famiglia degli isoenzimi CYP3A.

Eliminazione:

L'emivita di eliminazione terminale mediana dal plasma di Vasexten è risultata di 20 ore dopo somministrazione ripetuta, secondo un modello analitico a due compartimenti.

L'eliminazione avviene principalmente per metabolizzazione. Barnidipina e/o i suoi metaboliti vengono escreti nelle feci (60%), nelle urine (40%) e nell'aria espirata (meno dell'1%). Nell'urina non viene escretata barnidipina non metabolizzata.

Gruppi speciali di pazienti:

Dopo una dose singola, i livelli plasmatici di barnidipina sono da 3 a 4 volte superiori nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata rispetto ai volontari sani. La variabilità dei livelli plasmatici è anch'essa aumentata.

I livelli plasmatici di barnidipina sono in media doppi nei pazienti con compromissione renale che non debbano essere sottoposti ad emodialisi rispetto a volontari sani. Il livello plasmatico medio in pazienti che devono essere sottoposti ad emodialisi è più di 3 volte superiore rispetto ai volontari sani, accompagnato da un'aumentata variabilità.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rilevano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità riproduttiva.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Gli eccipienti di Vasexten capsule sono i seguenti:

Contenuto della capsula:

carbossimetilcellulosa, polisorbato 80, saccarosio, etilcellulosa, talco.

Involucro della capsula:

biossido di titanio (E171), ossido di ferro giallo (E172) e gelatina.

Inchiostro di stampa:

shellac, glicole propilenico (E1520), ossido di ferro nero (E172), ammoniaca.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25 °C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le capsule a rilascio modificato di Vasexten sono confezionate in scatole contenenti 10,14,20,28,30,50,56,98 o 100 capsule in blister di alluminio-alluminio (con rivestimento in PVC e poliammide).

Un blister contiene 7, 10 o 14 capsule.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Non rimuovere i granuli dalle capsule.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Italfarmaco S.p.A. – Viale Fulvio Testi, 330 – 20126 Milano

Su licenza di Astellas Pharma S.p.A.

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

035144029/M - Vasexten® 10 mg capsule a rilascio modificato – 28 capsule in blister PVC/Al

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

19 novembre 2001 / Rinnovo 17 aprile 2009

10. DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO

Luglio 2013

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

7. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vasexten® 20 mg capsule a rilascio modificato

8. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Vasexten contiene barnidipina cloridrato.

Le capsule rigide a rilascio modificato di Vasexten® 20 mg contengono 20 mg di barnidipina cloridrato, equivalenti a 18,6 mg di barnidipina per capsula.

Eccipiente con effetti noti: saccarosio 190 mg.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

9. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide a rilascio modificato.

Le capsule a rilascio modificato di Vasexten 20 mg sono gialle e marcate 155 20

10. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipertensione essenziale da lieve a moderata.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose iniziale raccomandata è di 10 mg una volta al giorno, al mattino, ma può essere aumentata a 20 mg una volta al giorno, se necessario. La decisione di aumentare la dose deve essere presa solo dopo aver ottenuto una completa stabilità dei valori pressori con la dose iniziale, il che, di solito, richiede almeno 3-6 settimane.

Popolazione pediatrica

Poiché non sono disponibili dati nei bambini (al di sotto dei 18 anni), la barnidipina non deve essere somministrata ai bambini.

Pazienti anziani

La dose non deve essere aggiustata in pazienti anziani. E' consigliabile una attenzione maggiore all'inizio del trattamento.

Pazienti con compromissione renale

In pazienti con compromissione renale da lieve a moderata, bisogna fare attenzione quando si aumenta la dose da 10 a 20 mg una volta al giorno. Vedere i paragrafi "Controindicazioni" e "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego".

Pazienti con compromissione epatica

Vedere il paragrafo "Controindicazioni".

Modo di somministrazione

Assumere le capsule preferibilmente con un bicchiere d'acqua. Vasexten può essere preso prima, durante o dopo i pasti.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo (o ad una qualsiasi altra diidropiridina) o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Compromissione epatica.

Grave compromissione renale (clearance della creatinina < 10 ml/min).

Angina pectoris instabile ed infarto miocardico acuto (nelle prime 4 settimane).

Insufficienza cardiaca non in trattamento.

I livelli ematici di barnidipina possono aumentare quando viene usata in associazione con potenti inibitori del CYP3A4 (come risulta da studi di interazione *in vitro*). Pertanto non si devono associare antiproteasici, ketoconazolo, itraconazolo, eritromicina e claritromicina.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Vasexten deve essere impiegato con cautela in pazienti con compromissione renale da lieve a moderata (clearance della creatinina compresa fra 10 e 80 ml/min) (vedere il paragrafo 4.2 "Posologia e modo di somministrazione").

L'associazione di un calcio-antagonista con un farmaco che esercita un effetto inotropo negativo può provocare scompenso cardiaco, ipotensione o un (altro) infarto miocardico in pazienti ad alto rischio (ad es. pazienti con anamnesi di infarto miocardico).

Come avviene con tutti i derivati diidropiridinici, Vasexten deve essere usato con cautela in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra, in pazienti con ostruzione del canale di efflusso del ventricolo sinistro ed in pazienti con scompenso isolato del cuore destro, ad es. cuore polmonare. La barnidipina non è stata studiata in pazienti di classe NYHA III o IV.

Si raccomanda cautela anche quando barnidipina viene somministrata a pazienti con malattia del nodo del seno (in assenza di pacemaker).

Studi *in vitro* indicano che barnidipina viene metabolizzata dal citocromo P450 3A4 (CYP3A4). Non sono stati eseguiti studi di interazione *in vivo* sull'effetto esercitato dai farmaci che inibiscono o inducono l'enzima citocromo P450 3A4 sulla farmacocinetica della barnidipina. In base ai risultati di studi di interazione *in vitro*, bisogna fare attenzione quando barnidipina viene prescritta in concomitanza con deboli inibitori od induttori dell'enzima CYP3A4 (vedere il paragrafo "Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione").

Le capsule contengono saccarosio. I pazienti con affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio o da insufficienza di sucralasi-isomaltasi non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

La contemporanea somministrazione di barnidipina e di altri antipertensivi può determinare un effetto antipertensivo addizionale.

Vasexten può essere impiegato in concomitanza con beta-bloccanti od ACE-inibitori.

Il profilo delle interazioni farmacocinetiche della barnidipina non è stato studiato a fondo. Studi *in vitro* dimostrano che barnidipina viene metabolizzata dal citocromo P450 3A4 (CYP3A4).

Non sono stati eseguiti studi di interazione approfonditi *in vivo* sull'effetto dei farmaci che inibiscono o inducono l'enzima CYP3A4 sulla farmacocinetica della barnidipina.

I dati ottenuti da studi *in vitro* dimostrano che la ciclosporina può inibire il metabolismo della barnidipina. Fino a quando non saranno disponibili informazioni da studi *in vivo*, barnidipina non deve essere prescritta in concomitanza con potenti inibitori del CYP3A4, come antiproteasici, ketoconazolo, itraconazolo, eritromicina e claritromicina (vedi paragrafo 4.3 "Controindicazioni"). Si consiglia cautela nell'uso concomitante di deboli inibitori o induttori del CYP3A4. In caso di uso concomitante con inibitori del CYP3A4 si sconsiglia di aumentare il dosaggio di barnidipina a 20 mg.

La somministrazione concomitante della cimetidina in uno studio di interazione specifico ha determinato, in media, un raddoppio dei livelli plasmatici di barnidipina. Si consiglia pertanto cautela nell'uso concomitante di barnidipina e cimetidina.

Una dose più elevata di barnidipina può essere necessaria quando barnidipina viene somministrata in concomitanza con farmaci induttori enzimatici, come fenitoina, carbamazepina e rifampicina. Qualora il paziente dovesse smettere di usare un farmaco induttore enzimatico, si deve prendere in considerazione la riduzione della dose di barnidipina.

In base ai risultati di studi di interazione *in vitro* con (fra gli altri) simvastatina, metoprololo, diazepam e terfenadina, si ritiene improbabile che barnidipina abbia effetti sulla farmacocinetica di altri farmaci che vengono metabolizzati dagli isoenzimi del citocromo P450.

Uno studio di interazione *in vivo* ha dimostrato che barnidipina non influenza la farmacocinetica della digossina.

In uno studio di interazione l'alcool ha determinato un aumento dei livelli plasmatici di barnidipina (40%), che non viene considerato clinicamente rilevante. Come con tutti i vasodilatatori e gli antipertensivi, si deve prestare cautela nell'assunzione concomitante di alcool poiché esso potrebbe potenziarne gli effetti.

Nonostante la cinetica della barnidipina non sia stata modificata significativamente dalla somministrazione di succo di pompelmo, un modico effetto è stato osservato.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

Non esistono esperienze cliniche con barnidipina in gravidanza o durante l'allattamento. Gli studi sull'animale non suggeriscono effetti dannosi diretti sulla gravidanza né sullo sviluppo dell'embrione/fetale o postnatale. Sono stati osservati soltanto effetti indiretti (vedere paragrafo 5.3). La classe delle diidropiridine ha mostrato la potenzialità di prolungare il travaglio e il parto, che non sono stati osservati con barnidipina. Pertanto barnidipina deve essere usata in gravidanza solo se il beneficio giustifica il rischio potenziale per il feto.

Allattamento

I risultati di prove eseguite nell'animale hanno dimostrato che barnidipina (od i suoi metaboliti) viene escreta nel latte umano. Pertanto l'allattamento al seno non è consigliato durante l'uso di barnidipina.

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

Non sono stati effettuati studi sugli effetti di Vasexten sulla capacità di guidare veicoli e di utilizzare macchinari. Si consiglia comunque cautela, in quanto capogiri o vertigini possono presentarsi durante un trattamento antipertensivo.

4.8 Effetti indesiderati

Classificazione per sistemi e organi	Dosaggio da 10 mg	Dosaggio da 20 mg
Disturbi del sistema immunitario <ul style="list-style-type: none"> Reazione anafilattoide 	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie del sistema nervoso <ul style="list-style-type: none"> Cefalea, Capogiri/vertigini 	Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$) Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Molto comune ($\geq 1/10$) Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Patologie cardiache <ul style="list-style-type: none"> Palpitazioni Tachicardia, tachicardia sinusale, aumento della frequenza cardiaca 	Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$) Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)	Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$) Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie vascolari <ul style="list-style-type: none"> Vampate di calore 	Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Molto comune ($\geq 1/10$)
Patologie epatobiliari <ul style="list-style-type: none"> Test di funzionalità epatica anomali 	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo <ul style="list-style-type: none"> Eruzione cutanea 	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione <ul style="list-style-type: none"> Edema periferico 	Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Molto comune ($\geq 1/10$)

I sintomi tendono a diminuire od a scomparire durante il trattamento (entro un mese l'edema periferico ed entro due settimane le vampate di calore, la cefalea e le palpitazioni).

Sebbene non sia stato mai osservato, il seguente evento avverso può essere rilevante, come avviene con l'impiego di altre diidropiridine: iperplasia gengivale.

Alcune diidropiridine possono raramente causare dolore precordiale ed angina pectoris. Molto raramente pazienti con preesistente angina pectoris potrebbero osservare aumentata frequenza, durata e gravità di tali attacchi. Potrebbero osservarsi casi isolati di infarto miocardico.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi di intossicazione

In generale, i sintomi clinici dopo un sovradosaggio di calcio-antagonisti si sviluppano entro 30-60 minuti dopo la somministrazione di una dose da 5 a 10 volte superiore alla dose terapeutica.

Possono essere teoricamente previsti i seguenti effetti collaterali: ipotensione, effetti elettrofisiologici (bradicardia sinusale, prolungamento della conduzione AV, blocco AV di II e III grado, tachicardia), effetti sul sistema nervoso centrale (sonnolenza, confusione e, raramente, convulsioni), sintomi gastrointestinali (nausea e vomito) ed effetti metabolici (iperglicemia).

Trattamento dell'intossicazione

Il trattamento ospedaliero è necessario nell'eventualità di un'intossicazione. Sono indicati il trattamento sintomatico ed il monitoraggio continuo dell'ECG.

Nell'eventualità di un sovradosaggio, la lavanda gastrica deve essere eseguita il più presto possibile.

Deve essere praticata un'iniezione endovenosa (alla dose di 0.2 ml/kg di peso corporeo) di calcio (preferibilmente 10 ml di una soluzione di cloruro di calcio al 10%) nel corso di 5 minuti, fino ad una dose totale di 10 ml al 10%. La contrattilità del miocardio, il ritmo sinusale e la conduzione atrioventricolare verranno quindi migliorati. Il trattamento può essere ripetuto ogni 15-20 minuti (fino ad un totale di 4 dosi) in base alla risposta del paziente. Devono essere controllati i livelli di calcio.

11. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antipertensivi. Codice ATC C08CA12.

Meccanismo d'azione:

Barnidipina (isomero S,S puro) è un calcio-antagonista lipofilo 1,4-diidropiridinico che mostra un'elevata affinità con i canali del calcio delle cellule muscolari lisce nella parete vasale. La cinetica dei recettori della barnidipina è caratterizzata da una comparsa d'azione lenta e da un legame forte e duraturo. La riduzione delle resistenze periferiche determinata dalla barnidipina provoca un abbassamento della pressione arteriosa. Quando si usa Vasexten, l'effetto antipertensivo persiste per l'intero periodo di 24 ore.

L'impiego di Vasexten nel trattamento cronico non determina un aumento della frequenza cardiaca di base.

L'impatto di barnidipina sulla morbilità e mortalità cardiovascolare non è stata studiata. In ogni caso, studi controllati conclusi recentemente con altre diidropiridine a lunga durata d'azione hanno indicato effetti benefici sulla morbilità e mortalità simili a quelli di altri antipertensivi nell'ipertensione dell'anziano.

Effetti metabolici:

Barnidipina non esercita alcun effetto negativo sul profilo lipemico, sulla glicemia o sugli elettroliti del sangue.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento:

Dopo ripetuta somministrazione di Vasexten® 20 mg a soggetti sani, il consumo concomitante di cibo non ha avuto alcun effetto statisticamente significativo su AUC, C_{max}, T_{max} o t_{1/2}.

I massimi livelli plasmatici vengono ottenuti dopo 5-6 ore dalla somministrazione orale di Vasexten® 20 mg.

Vasexten presenta una biodisponibilità assoluta dell'1,1%.

Le concentrazioni plasmatiche di barnidipina possono mostrare una notevole variabilità interindividuale.

Distribuzione:

Studi *in vitro* dimostrano che barnidipina si lega nella misura del 26-32% agli eritrociti umani e, in misura elevata (89-95%), alle proteine plasmatiche. L'analisi *in vitro* delle componenti proteiche indica che barnidipina si lega principalmente alla sieralbumina, seguita dalla α_1 glicoproteina acida e dalle lipoproteine ad alta densità. In misura assai minore avviene il legame alle γ -globuline.

In studi *in vitro* non è stata osservata alcuna interazione farmacologica basata sull'eliminazione del legame delle proteine plasmatiche.

Biotrasformazione:

Barnidipina viene metabolizzata in larga misura in metaboliti inattivi. Non avviene alcuna inversione chirale *in vivo* dell'isomero puro S,S. Le reazioni principali sono la N-debenzilizzazione della catena laterale, l'idrolisi dell'estere della N-benzilpirrolidina, l'ossidazione dell'anello dell'1,4-diidropiridina, l'idrolisi del metilestere e la riduzione del nitrogruppo. Il metabolismo della barnidipina sembra mediato principalmente dalla famiglia degli isoenzimi CYP3A.

Eliminazione:

L'emivita di eliminazione terminale mediana dal plasma di Vasexten è risultata di 20 ore dopo somministrazione ripetuta, secondo un modello analitico a due compartimenti.

L'eliminazione avviene principalmente per metabolizzazione. Barnidipina e/o i suoi metaboliti vengono escreti nelle feci (60%), nelle urine (40%) e nell'aria espirata (meno dell'1%). Nell'urina non viene escretata barnidipina non metabolizzata.

Gruppi speciali di pazienti:

Dopo una dose singola, i livelli plasmatici di barnidipina sono da 3 a 4 volte superiori nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata rispetto ai volontari sani. La variabilità dei livelli plasmatici è anch'essa aumentata.

I livelli plasmatici di barnidipina sono in media doppi nei pazienti con compromissione renale che non debbano essere sottoposti ad emodialisi rispetto a volontari sani. Il livello plasmatico medio in pazienti che devono essere sottoposti ad emodialisi è più di 3 volte superiore rispetto ai volontari sani, accompagnato da un'aumentata variabilità.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rilevano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di safety pharmacology, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità riproduttiva.

12. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Gli eccipienti di Vasexten capsule sono i seguenti:

Contenuto della capsula:

carbossimetilcellulosa, polisorbato 80, saccarosio, etilcellulosa, talco.

Involucro della capsula:

biossido di titanio (E171), ossido di ferro giallo (E172) e gelatina.

Inchiostro di stampa:

shellac, glicole propilenico (E1520), ossido di ferro nero (E172), ammoniaca

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25 °C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le capsule a rilascio modificato di Vasexten sono confezionate in scatole contenenti 10,14,20,28,30,50,56,98 o 100 capsule in blister di alluminio-alluminio (con rivestimento in PVC e poliammide).

Un blister contiene 7, 10 o 14 capsule.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Non rimuovere i granuli dalle capsule.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Italfarmaco S.p.A. – Viale Fulvio Testi, 330 – 20126 Milano

Su licenza di Astellas Pharma S.p.A.

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

035144017/M - Vasexten®20 mg capsule a rilascio modificato – 28 capsule in blister PVC/Al

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

19 novembre 2001 / Rinnovo 17 aprile 2009

10. DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO

Luglio 2013