

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Osipine 10 mg capsule a rilascio modificato

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Osipine contiene barnidipina cloridrato.

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

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide a rilascio modificato.

Le capsule a rilascio modificato di Osipine 10 mg sono gialle e contrassegnate dal numero 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. Essa 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.

##### **Bambini**

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 un'attenzione maggiore all'inizio del trattamento.

##### **Pazienti con disfunzione renale**

In pazienti con disfunzione renale da lieve a moderata, bisogna fare attenzione quando si aumenta la dose da 10 mg a 20 mg una volta al giorno. Vedere i paragrafi 4.3 "Controindicazioni" e 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego".

### **Pazienti con insufficienza epatica**

Vedere paragrafo 4.3 “Controindicazioni”.

### **Metodo di somministrazione**

Assumere le capsule preferibilmente con un bicchiere d’acqua. Osipine può essere preso prima, durante o dopo il pasto.

## **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo (o ad altre diidropiridine) o ad uno qualsiasi degli eccipienti. Insufficienza epatica. Grave disfunzione 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**

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

L’assunzione di un calcio-antagonista in associazione 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, Osipine 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 paragrafo 4.5 “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 e altre forme di interazione**

La contemporanea somministrazione di barnidipina e di altri antiipertensivi può determinare un effetto antiipertensivo addizionale.

Osipine 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 (vedere 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 antiipertensivi, 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, è stato osservato un modico effetto.

#### **4.6 Gravidanza e allattamento**

##### **Gravidanza**

Non esistono esperienze cliniche con barnidipina in gravidanza o durante l'allattamento. Gli studi nell'animale non suggeriscono effetti dannosi diretti sulla gravidanza né sullo sviluppo dell'embrione/feto o postnatale. Sono stati osservati soltanto effetti indiretti (vedere paragrafo 5.3). La classe delle diidropiridine ha mostrato la potenzialità di prolungare il travaglio ed il parto, che non è stata osservata 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 (o 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 disponibili dati che indichino una possibile influenza negativa di Osipine sulla capacità di guidare e di far funzionare macchinari. Si consiglia comunque cautela in quanto capogiri o vertigini possono presentarsi durante un trattamento antiipertensivo.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Classificazione per sistemi e organi	Dose da 10 mg	Dose da 20 mg
Patologie del sistema nervoso Cefalea Capogiri/vertigini	Comuni (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$ ) Comuni (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	Molto comuni ( $\geq 1/10$ ) Comuni (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )
Patologie cardiache Palpitazioni	Comuni (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	Comuni (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )
Patologie vascolari Vampate	Comuni (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	Molto comuni ( $\geq 1/10$ )
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione Edema periferico	Comuni (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	Molto comuni ( $\geq 1/10$ )

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

Eruzioni cutanee ed un aumento (reversibile) della fosfatasi alcalina e delle transaminasi sieriche sono eventi avversi noti di altre diidropiridine. Benchè siano stati riportati, in rare occasioni, aumenti transitori e reversibili degli enzimi epatici con barnidipina, essi non sono stati considerati clinicamente rilevanti. Sebbene non sia stato mai osservato, il seguente evento avverso può essere interessante, come avviene con l'impiego di altre diidropiridine: iperplasia gengivale.

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

#### 4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di 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), effetti sul sistema nervoso centrale (stordimento, 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

Gruppo farmacoterapeutico: 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 Osipine, l'effetto antiipertensivo persiste per l'intero periodo di 24 ore.

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

L'impatto di barnidipina sulla morbilità o mortalità cardiovascolare non è stato studiato. D'altra parte, 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 antiipertensivi 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 Osipine 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 Osipine 20 mg.

Osipine 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  $\alpha_1$  glicoproteina acida e dalle lipoproteine ad alta densità. In misura assai minore avviene il legame alle  $\gamma$ -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.

### **Escrezione**

L'emivita di eliminazione terminale mediana dal plasma di Osipine 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 disfunzione 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 disfunzione 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 rivelano 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 delle capsule di Osipine sono:

*Contenuto della capsula:* carbossimetilcellulosa, polisorbato 80, saccarosio, etilcellulosa, talco.

*Involucro della capsula:* titanio diossido (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**

Conservare a temperatura inferiore a 25°C

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Osipine capsule a rilascio modificato 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**

Astellas Pharma S.p.A.  
Via delle Industrie 1  
20061 - Carugate (MI)

## **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Osipine 10 mg capsule a rilascio modificato - 28 capsule - AIC 035145010

## **9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Prima autorizzazione: 19 Novembre 2001 – Rinnovo: 17 aprile 2009

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

11/2012

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 6. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Osipine 20 mg capsule a rilascio modificato

### 7. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Osipine contiene barnidipina cloridrato.

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

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

### 8. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide a rilascio modificato.

Le capsule a rilascio modificato di Osipine 20 mg sono gialle e contrassegnate dal numero 155 20.

### 9. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 9.1 Indicazioni terapeutiche

Ipertensione essenziale da lieve a moderata.

#### 9.2 Posologia e modo di somministrazione

##### **Posologia**

La dose iniziale raccomandata è di 10 mg una volta al giorno, al mattino. Essa 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.

##### **Bambini**

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 un'attenzione maggiore all'inizio del trattamento.

##### **Pazienti con disfunzione renale**

In pazienti con disfunzione renale da lieve a moderata, bisogna fare attenzione quando si aumenta la dose da 10 mg a 20 mg una volta al giorno. Vedere i paragrafi 4.3 "Controindicazioni" e 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego".



### **Pazienti con insufficienza epatica**

Vedere paragrafo 4.3 “Controindicazioni”.

### **Metodo di somministrazione**

Assumere le capsule preferibilmente con un bicchiere d’acqua. Osipine può essere preso prima, durante o dopo il pasto.

## **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo (o ad altre diidropiridine) o ad uno qualsiasi degli eccipienti.  
Insufficienza epatica.

Grave disfunzione 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**

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

L’assunzione di un calcio-antagonista in associazione 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, Osipine 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 paragrafo 4.5 “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 e altre forme di interazione**

La contemporanea somministrazione di barnidipina e di altri antiipertensivi può determinare un effetto antiipertensivo addizionale.

Osipine 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 (vedere 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 antiipertensivi, 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, è stato osservato un modico effetto.

#### **4.6 Gravidanza e allattamento**

##### **Gravidanza**

Non esistono esperienze cliniche con barnidipina in gravidanza o durante l'allattamento. Gli studi nell'animale non suggeriscono effetti dannosi diretti sulla gravidanza né sullo sviluppo dell'embrione/feto o postnatale. Sono stati osservati soltanto effetti indiretti (vedere paragrafo 5.3). La classe delle diidropiridine ha mostrato la potenzialità di prolungare il travaglio ed il parto, che non è stata osservata 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 (o 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 disponibili dati che indichino una possibile influenza negativa di Osipine sulla capacità di guidare e di far funzionare macchinari. Si consiglia comunque cautela in quanto capogiri o vertigini possono presentarsi durante un trattamento antiipertensivo.

#### 4.9 Effetti indesiderati

Classificazione per sistemi e organi	Dose da 10 mg	Dose da 20 mg
Patologie del sistema nervoso Cefalea Capogiri/vertigini	Comuni (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$ ) Comuni (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	Molto comuni ( $\geq 1/10$ ) Comuni (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )
Patologie cardiache Palpitazioni	Comuni (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	Comuni (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )
Patologie vascolari Vampate	Comuni (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	Molto comuni ( $\geq 1/10$ )
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione Edema periferico	Comuni (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	Molto comuni ( $\geq 1/10$ )

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

Eruzioni cutanee ed un aumento (reversibile) della fosfatasi alcalina e delle transaminasi sieriche sono eventi avversi noti di altre diidropiridine. Benchè siano stati riportati, in rare occasioni, aumenti transitori e reversibili degli enzimi epatici con barnidipina, essi non sono stati considerati clinicamente rilevanti. Sebbene non sia stato mai osservato, il seguente evento avverso può essere interessante, come avviene con l'impiego di altre diidropiridine: iperplasia gengivale.

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

#### 4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di 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), effetti sul sistema nervoso centrale (stordimento, 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.

## 10. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 10.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: 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 Osipine, l'effetto antiipertensivo persiste per l'intero periodo di 24 ore.

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

L'impatto di barnidipina sulla morbilità o mortalità cardiovascolare non è stato studiato. D'altra parte, 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 antiipertensivi nell'ipertensione dell'anziano.

#### **Effetti metabolici**

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

### 10.2 Proprietà farmacocinetiche

#### **Assorbimento**

Dopo ripetuta somministrazione di Osipine 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 Osipine 20 mg.

Osipine 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  $\alpha_1$  glicoproteina acida e dalle lipoproteine ad alta densità. In misura assai minore avviene il legame alle  $\gamma$ -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-debenzilizazione 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.

### **Escrezione**

L'emivita di eliminazione terminale mediana dal plasma di Osipine 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 disfunzione 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 disfunzione renale che non debbano essere sottoposti ad emodialisi rispetto ai 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 rivelano 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**

### **6.2 Elenco degli eccipienti**

Gli eccipienti delle capsule di Osipine sono:

*Contenuto della capsula:* carbossimetilcellulosa, polisorbato 80, saccarosio, etilcellulosa, talco.

*Involucro della capsula:* titanio diossido (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**

Conservare a temperatura inferiore a 25°C

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Osipine capsule a rilascio modificato 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**

Astellas Pharma S.p.A.  
Via delle Industrie 1  
20061 – Carugate (MI)

## **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Osipine 20 mg capsule a rilascio modificato - 28 capsule - AIC 035145022

## **10. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Prima autorizzazione: 19 Novembre 2001 – Rinnovo: 17 aprile 2009

## **11. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

11/2012