

## FICHA TECNICA

### 1.- DENOMINACION DEL MEDICAMENTO

SYSCOR® 10  
Nisoldipino

### 2.- COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Principio Activo:

Nisoldipino (D.C.I.) 10 mg.

(Ver apartado 6.1 “Lista de excipientes”)

### 3.- FORMA FARMACEUTICA

Comprimidos recubiertos y ranurados.

### 4.- DATOS CLINICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la hipertensión arterial esencial de leve a moderada. Tratamiento de la angina de pecho estable.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### DOSIS Y DURACION DEL TRATAMIENTO:

El tratamiento debe ajustarse en la medida de lo posible a la gravedad de la enfermedad y a la respuesta del paciente.

Para permitir el ajuste de la dosis y adecuarla a cada paciente, estos comprimidos son ranurados.

A menos que se prescriba lo contrario, aplicar el siguiente esquema posológico:

##### Adultos:

##### Dosis básica:

Angina de pecho estable:

5 ó 10 mg de SYSCOR dos veces al día

Si se requieren dosis mayores, la dosis diaria se puede aumentar gradualmente a 40 mg de SYSCOR (en dosis divididas), de acuerdo a los requerimientos individuales.

Hipertensión arterial esencial  
de leve a moderada:

5 ó 10 mg de SYSCOR dos veces al día

Si se requieren dosis mayores, la dosis diaria se puede aumentar gradualmente a 40 mg de SYSCOR (en dosis divididas), de acuerdo a los requerimientos individuales.



#### Alteración hepática:

Nisoldipino es extensamente metabolizado por el hígado; por tanto, SYSCOR se deberá emplear con precaución en pacientes con trastornos graves de la función hepática, especialmente durante el periodo inicial de tratamiento. La terapia deberá iniciarse con la dosis más baja (5 mg ó 10 mg de SYSCOR) y la titulación a la dosis terapéutica diaria se realizará de forma más lenta, dependiendo de la respuesta clínica y tolerabilidad de cada paciente.

#### Alteración renal:

Los pacientes con alteración renal no requieren ajuste de la dosis.

#### Geriatría:

SYSCOR es generalmente bien tolerado en pacientes mayores de 65 años de edad; no obstante, se recomienda precaución especialmente durante el periodo inicial de tratamiento. La terapia se iniciará con la dosis más baja, realizándose la titulación de la dosis terapéutica diaria de forma más lenta, dependiendo de la respuesta clínica y tolerabilidad del paciente.

#### ADMINISTRACION:

Los comprimidos recubiertos generalmente se ingieren enteros con un poco de líquido junto con las comidas (preferiblemente en el desayuno y la cena). Los comprimidos no deben tomarse con zumo de pomelo. No se debe tomar zumo de pomelo durante el tratamiento con Syscor. Después de tomar zumo de pomelo deben pasar como mínimo 4 días antes de empezar el tratamiento.

#### DURACION DEL TRATAMIENTO:

No se establece límite para la duración del tratamiento.

La retirada del tratamiento con SYSCOR se realizará gradualmente, especialmente si se están administrando dosis altas.

### **4.3. Contraindicaciones**

SYSCOR no debe ser utilizado en:

- Caso de shock.
- Pacientes tratados crónicamente con rifampicina, fenitoína, carbamazepina o fenobarbitona.
- Durante el embarazo o lactancia.
- Casos de hipersensibilidad a cualquier componente del comprimido.
- Pacientes tratados con ketoconazol, itraconazol, fluconazol, eritromicina, nefazodona, ritonavir, indinavir, nelfinavir o saquinavir debido a que existe la posibilidad de una interacción de magnitud similar (ver apartado 4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).
- Ingesta de zumo de pomelo.

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Isquemia/angina

Como con otros agentes vasoactivos, los ataques de angina de pecho pueden producirse muy raramente al inicio del tratamiento con SYSCOR. La presencia de infarto de miocardio se ha descrito en casos aislados.

Como con otros bloqueantes de los canales del calcio, la isquemia miocárdica recurrente puede asociarse a Nisoldipino, en especial en pacientes con crisis hipertensiva y cardiopatía isquémica.



### Insuficiencia cardíaca

No se ha establecido la seguridad de SYSCOR en pacientes con insuficiencia cardíaca; por tanto, se debe tomar precaución cuando se emplee este fármaco en pacientes con insuficiencia cardíaca o función ventricular comprometida, especialmente en combinación con un beta-bloqueante.

#### Trastornos hepáticos

En pacientes con trastornos graves de la función hepática, la actividad de SYSCOR se puede potenciar y prolongar; por lo tanto, en estos casos, el tratamiento se iniciará con la dosis menor y la presión arterial de los pacientes se monitorizará cuidadosamente durante la terapia.

Se deberá prestar atención en pacientes con presión arterial muy baja (hipotensión grave: presión sistólica <90 mm Hg) y en pacientes con estenosis aórtica grave.

Los niños no deben ser tratados con SYSCOR, ya que no se dispone de resultados en relación con su empleo en este grupo de edad.

## **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Nisoldipino se metaboliza por el sistema del citocromo P450 3A4, localizado en la mucosa intestinal y en el hígado. Por tanto, los fármacos que se conoce inhiben o inducen este sistema enzimático pueden alterar el primer paso o el aclaramiento de nisoldipino.

### *Cimetidina*

Los efectos de SYSCOR se pueden potenciar por la administración simultánea de cimetidina. El tratamiento de pacientes que reciben cimetidina debería iniciarse con la dosis más baja de SYSCOR y monitorizarse cuidadosamente.

### *Fenitoína*

El tratamiento crónico concomitante con fenitoína reduce la biodisponibilidad de nisoldipino; en consecuencia, nisoldipino no debe ser administrado conjuntamente (ver apartado 4.3. Contraindicaciones).

### *Ketoconazol*

La administración concomitante de 200 mg de ketoconazol aumenta la biodisponibilidad de nisoldipino en más de 20 veces. Debido a la magnitud de la interacción no se puede recomendar una reducción de la dosis de nisoldipino. Los dos fármacos no se deben administrar conjuntamente (ver apartado 4.3. Contraindicaciones).

### *Itraconazol, fluconazol*

Estos dos fármacos pertenecen al mismo grupo que ketoconazol, que se ha demostrado que aumenta significativamente la biodisponibilidad de nisoldipino. Debido a que cabe esperar efectos inhibitorios similares sobre el sistema del citocromo P450, itraconazol y fluconazol tampoco se deben utilizar en combinación con SYSCOR (ver apartado 4.3. Contraindicaciones).

### *Eritromicina*

No se han efectuado estudios de interacción entre SYSCOR y eritromicina. Dado que ambos se metabolizan mediante CYP3A4 no se puede descartar el potencial de interacción en esta etapa. Se sabe que la eritromicina inhibe el metabolismo mediado por CYP3A4 de otros fármacos (ver apartado 4.3. Contraindicaciones).

### *Nefazodona*

No se han realizado estudios para investigar la posible interacción entre nisoldipino y nefazodona. Este antidepresivo es un potente inhibidor del citocromo P450 3A4, por tanto no se puede excluir



el potencial de un aumento clínicamente importante de las concentraciones plasmáticas de nisoldipino por la administración simultánea de nefazodona (ver apartado 4.3. Contraindicaciones).

#### *Ácido valproico*

En base a la experiencia con el antagonista del calcio nimodipino es de esperar que la administración concomitante de ácido valproico inhiba el metabolismo de SYSCOR. El aumento resultante en la concentración plasmática se podría traducir en un aumento de la eficacia.

#### *Rifampicina (rifampina)*

En base a la experiencia con el antagonista del calcio nifedipino es de esperar que la rifampicina (rifampina) acelere el metabolismo de nisoldipino debido a la inducción enzimática. Por tanto, la eficacia de SYSCOR se podría reducir y podría ser necesario un tratamiento adicional (ver apartado 4.3. Contraindicaciones).

#### *Carbamazepina*

No se han realizado estudios de interacción entre nisoldipino y carbamazepina. Debido a que carbamazepina reduce las concentraciones plasmáticas de nimodipino por inducción enzimática, no se puede excluir una disminución de la concentración y eficacia de nisoldipino (ver apartado 4.3. Contraindicaciones).

#### *Fenobarbitona*

Debido a que fenobarbitona reduce las concentraciones plasmáticas de nimodipino por inducción enzimática, no se puede excluir una disminución de la concentración y eficacia de nisoldipino (ver apartado 4.3. Contraindicaciones).

#### *Quinupristina/Dalfopristina*

En base a la experiencia con el antagonista del calcio nifedipino, la coadministración de quinupristina/dalfopristina podría aumentar las concentraciones plasmáticas de nisoldipino. Si se administran los dos fármacos concomitantemente, se debería monitorizar la presión arterial y, si es necesario, se debería considerar una reducción de la dosis de nisoldipino.

#### *Ritonavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir*

No se han realizado estudios sobre la posible interacción entre nisoldipino y los inhibidores de proteasas. Los fármacos de este grupo son potentes inhibidores del sistema del citocromo P450 3A4. Por tanto, no se puede excluir el potencial de un aumento marcado y clínicamente importante en las concentraciones plasmáticas de nisoldipino debido a la administración concomitante con estos inhibidores de proteasas (ver apartado 4.3. Contraindicaciones).

#### *Beta-bloqueantes*

Las interacciones farmacocinéticas entre nisoldipino y beta-bloqueantes (atenolol, propranolol) fueron variables y no se observaron tendencias significativas. SYSCOR se puede utilizar en combinación con fármacos beta-bloqueantes y otros antihipertensivos, pero se debe tener en cuenta la posibilidad de un efecto aditivo que resulte en hipotensión que puede alcanzar diferentes grados de repercusión clínica.

Si se administra SYSCOR al mismo tiempo que un beta-bloqueante, los pacientes deberán ser monitorizados cuidadosamente ya que se puede producir hipotensión grave; en casos aislados, también se pueden presentar signos de insuficiencia cardíaca.

La ingestión concomitante de zumo de pomelo inhibe el metabolismo oxidativo de SYSCOR, originando un aumento de las concentraciones plasmáticas que puede provocar un incremento del efecto de disminución de la presión arterial.

El zumo de pomelo puede ocasionar una inhibición duradera del metabolismo de nisoldipino ocasionando un aumento de las concentraciones plasmáticas y una potenciación de los efectos farmacológicos. Los pacientes tratados con SYSCOR no deberían tomar zumo de pomelo.



#### **4.6. Embarazo y lactancia**

Embarazo: SYSCOR está contraindicado durante el embarazo. Los estudios en animales utilizando dosis de Nisoldipino tóxicas para la madre, han revelado evidencia de malformaciones.

Lactancia: SYSCOR está contraindicado durante el periodo de lactancia ya que es posible que Nisoldipino, pase a la leche materna y no se dispone de datos para estimar los efectos farmacodinámicos de Nisoldipino en niños.

Fertilización “in vitro”: En casos aislados de fertilización “in vitro”, antagonistas del calcio similares (nifedipino) se han asociado con cambios bioquímicos reversibles en la sección de la cabeza de los espermatozoides que pueden dar como resultado una alteración de la función espermática. En varones que no han conseguido en repetidas ocasiones engendrar mediante fertilización “in vitro” y no se encuentre ningún otro motivo, Nisoldipino debería ser considerado como la posible razón.

#### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria**

Las reacciones a los agentes anti-hipertensivos, que varían entre pacientes, pueden alterar la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria. Esto se aplica particularmente al inicio del tratamiento.

#### **4.8. Reacciones adversas**

Las reacciones adversas se presentan principalmente al inicio del tratamiento o con dosis altas, y son generalmente de naturaleza leve y transitoria.

Las siguientes reacciones adversas fueron comunicadas en los ensayos clínicos (n = 8300 pacientes):

- En más del 1% de los pacientes se puede producir:

Edema periférico, cefalea, vasodilatación, mareo, palpitaciones, astenia, náuseas, taquicardia.

- En más de un 0,1% de los pacientes se puede presentar:

Disnea, hipotensión, parestesia, erupción cutánea y prurito (reacciones alérgicas cutáneas), dispepsia, diarrea, test anormal de la función hepática, dolor torácico, angina de pecho.

- En menos de un 0,1%:

Reacciones sistémicas de hipersensibilidad, incremento en la frecuencia urinaria, hiperplasia gingival y ginecomastia (reversible al interrumpir el tratamiento).

- Raramente, comunicaciones espontáneas de dermatitis por fotosensibilidad en pacientes tratados con Nisoldipino.

#### **4.9. Sobredosis**



### SINTOMAS:

Debido a las propiedades vasodilatadoras de SYSCOR y su posible acción sobre la función cardíaca, se pueden presentar los siguientes síntomas:

- descenso en la presión arterial
- shock
- trastornos del ritmo cardíaco (taquicardia y bradicardia)

### TRATAMIENTO DE LA SOBREDOSIFICACION EN HUMANOS:

Las medidas generales a adoptar en el caso de sobredosificación de Nisoldipino incluyen lavado gástrico con adición de carbón activado y soporte de las funciones vitales (administración de oxígeno, ventilación posiblemente mecánica, expansión del volumen).

Los trastornos del ritmo cardíaco, en especial bradicardia, se pueden tratar sintomáticamente con  $\beta$ -simpaticomiméticos; no obstante, si estos trastornos representan un peligro para el paciente, se requiere una terapia con un marcapasos temporal.

La hipotensión debida a shock cardiogénico y a vasodilatación arterial se trata con calcio (10-20 ml de una solución de gluconato cálcico al 10% administrada lentamente por vía intravenosa; dicha administración se puede repetir si fuera necesario). Esto puede aumentar el nivel de calcio sérico al rango normal-alto o ligeramente elevado. Si el efecto es insuficiente, se pueden administrar adicionalmente simpaticomiméticos vasoconstrictores (tales como dopamina o noradrenalina), debiéndose determinar la dosis de estos fármacos únicamente por los efectos producidos.

Nisoldipino no es dializable (unión a proteínas >99%).

La destoxificación extracorpórea por hemoperfusión o plasmoféresis no es probable que tenga éxito ya que el volumen de distribución en un adulto con un peso corporal de 70 kg es de unos 300 litros.

## **5.- PROPIEDADES FARMACOLOGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

#### GRUPO FARMACOTERAPEUTICO:

Nisoldipino, principio activo de SYSCOR, es un antagonista del calcio del tipo dihidropiridina.

#### MECANISMO DE ACCION:

El principio activo de SYSCOR, Nisoldipino, posee un efecto específico bloqueante sobre los canales lentos del calcio, dependientes del voltaje.

#### EFFECTOS FARMACODINAMICOS:

La actividad anti-anginosa y anti-hipertensiva de Nisoldipino está determinada por su alta selectividad vascular, su acción vasodilatadora y consecuente reducción de la postcarga, así como por sus propiedades natriuréticas.

Nisoldipino muestra selectividad por el músculo vascular liso, dilatando tanto las arterias coronarias como las periféricas. Los datos experimentales demuestran una acción más potente de



dicho principio activo sobre los vasos coronarios que sobre los arteriales periféricos; sin embargo, esta observación no se ha confirmado en los ensayos clínicos.

En consecuencia, cuando se emplea SYSCOR en el tratamiento de la cardiopatía coronaria, se produce:

- Una mejora del aporte de oxígeno al miocardio como resultado de la dilatación coronaria.
- Una disminución del consumo de oxígeno como resultado de la reducción de la postcarga.
- Ningún efecto significativo inotrópico negativo a dosis terapéuticas.

A dosis terapéuticas, SYSCOR no modifica la generación del impulso ni la conducción en el corazón.

SYSCOR se puede emplear sólo o en combinación con cualquier otro fármaco anti-anginoso.

Nisoldipino dilata los vasos arteriales periféricos y, por tanto, reduce la resistencia periférica. Como resultado, SYSCOR disminuye la presión arterial elevada. El efecto vasodilatador de Nisoldipino es apreciablemente más pronunciado que su efecto inotrópico negativo sobre el miocardio

No existe evidencia de desarrollo de tolerancia con SYSCOR durante la terapia a largo plazo.

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

### CARACTERISTICAS GENERALES:

Nisoldipino administrado oralmente se absorbe casi totalmente a través de la mucosa en el tracto gastro-intestinal y presenta un marcado metabolismo de primer paso en el hígado, originando una disponibilidad sistémica del 4-8% tras la administración oral. El principio activo no modificado se puede detectar en el plasma tras 15-30 minutos. Las concentraciones plasmáticas pico se alcanzan tras 0,5-2 horas, siendo de aproximadamente 0,9 ng/ml (0,5-1,7 ng/ml) después de la administración de 5 mg, aumentando proporcionalmente con la dosis a 1,9 ng/ml (1,3-2,6 ng/ml) después del tratamiento con 10 mg. Nisoldipino es extensamente metabolizado, excretándose los metabolitos por vía renal en una extensión del 70-80%. Las cinéticas de eliminación son lineales. Las vidas medias de Nisoldipino son de aproximadamente 2 horas (fase beta) y de 10-12 horas (fase gamma). Más del 99% de Nisoldipino se une a proteínas plasmáticas.

### FARMACOCINETICA EN POBLACIONES ESPECIALES DE PACIENTES:

Existen cambios relacionados con la edad en la farmacocinética de Nisoldipino, aumentando la  $C_{max}$  y el AUC del fármaco aproximadamente dos veces (debido a la disminución del aclaramiento hepático) en los pacientes geriátricos (edad media: 69 años), comparativamente con la de sujetos jóvenes (edad media: 24 años).

No existieron cambios en la  $C_{max}$  ni en el AUC del fármaco entre sujetos sanos y sujetos con alteración renal, incluyendo pacientes anúricos que requieren hemodiálisis de mantenimiento, lo que indica que la alteración renal no requiere un cambio de dosis. La disfunción renal tampoco influyó en la unión de Nisoldipino a proteínas.

La biodisponibilidad del fármaco aumentó cuatro veces en pacientes con alteración hepática (debido a la disminución del aclaramiento hepático), indicando la necesidad de reducción de la dosis en estos pacientes.



### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

En estudios sub-agudos y sub-crónicos en ratas, Nisoldipino, a dosis de hasta 100 mg/kg por vía oral, fue tolerado sin daño. La administración crónica a ratones (21 meses) y a ratas (2 años) no ofreció evidencia de un efecto carcinogénico relacionado con el fármaco.

En estudios crónicos en perros, con un tratamiento de duración de hasta un año, la sustancia fue tolerada sin daños a dosis de hasta (e incluyendo) 3 mg/kg por vía oral.

En estudios de fertilidad, embriotoxicidad y desarrollo peri- y post-natal en ratas, se toleraron dosis de hasta 10 mg/kg por vía oral sin efectos tóxicos.

Los estudios en conejos no han revelado efectos embriotóxicos generales, ni teratogénicos específicos después de administrar dosis de hasta 10 mg/kg por vía oral.

En un estudio de embriotoxicidad en monos, una dosis claramente tóxica para la madre (100 mg/kg por vía oral) indujo defectos falángicos.

En amplios tests “in vivo” e “in vitro”, Nisoldipino no ha demostrado ninguna propiedad mutagénica.

Por tanto, en ninguno de los estudios se han observado efectos tóxicos específicos de la sustancia. La dosis máxima diaria recomendada en humanos (40 mg de Nisoldipino), que corresponde a unos 0,5-0,7 mg/kg de peso corporal, proporciona un índice terapéutico suficientemente alto.

## **6.- DATOS FARMACEUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Almidón de maíz, Celulosa microcristalina, Lactosa monohidrato, Povidona (polivinilpirrolidona), Lauril sulfato de sodio, Estearato de magnesio, Hipromelosa, Polietilenglicol 4000 (macrogol 4000), Dióxido de titanio (E 171/C.I. 77891), Oxido de hierro rojo (E 172/C.I. 77491).

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3. Período de validez**

Cuatro años.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

Los comprimidos deben protegerse de la luz.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

SYSCOR 10 - Envase conteniendo 30 comprimidos de 10 mg de Nisoldipino por comprimido.

Se dispone de Envase Clínico de 500 comprimidos.





La naturaleza del envase en ambos casos es: Blister de PVC/Al.

#### **6.6. Instrucciones de uso y manipulación**

El principio activo de los comprimidos recubiertos de SYSCOR es sensible a la luz, pero el recubrimiento de dichos comprimidos le protege de ella tanto dentro como fuera de su acondicionamiento; no obstante, se aconseja no retirar los comprimidos del envase hasta inmediatamente antes de su empleo.

#### **7. TITULAR DE LA AUTORIZACION DE COMERCIALIZACION**

*BAYER SCHERING PHARMA MEDICAL, S.L.*

Av. Baix Llobregat, 3-5  
08970- Sant Joan Despi

#### **8. NUMERO DE LA AUTORIZACION DE COMERCIALIZACION**

59.480

#### **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACION/RENOVACION DE LA AUTORIZACION**

12 de Diciembre 1996

#### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Junio 2004

**24 Abril 2003/CCDS6/Oct 11.2000**