

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

SYSCOR 10 mg, comprimidos recubiertos con película.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene:

Principio Activo:

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

Excipientes:

Cada comprimido de Syscor 10 mg contiene 30 mg de lactosa.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película y ranurados.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la hipertensión arterial esencial de leve a moderada. Tratamiento de la angina de pecho crónica 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 crónica estable: 5 ó 10 mg de nisoldipino dos veces al día

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

Hipertensión arterial esencial
de leve a moderada:

5 ó 10 mg de nisoldipino dos veces al día

Si se requieren dosis mayores, la dosis diaria se puede aumentar gradualmente a 40 mg de nisoldipino (en dosis divididas), de acuerdo a las necesidades individuales.

Alteración hepática:

El nisoldipino es extensamente metabolizado por el hígado; por tanto, nisoldipino 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 nisoldipino una vez al día) y la titulación a la dosis terapéutica diaria se realizará de forma más lenta, dependiendo de la respuesta clínica y tolerabilidad de cada paciente (ver sección 5.2 Propiedades farmacocinéticas).

Alteración renal:

Los pacientes con alteración renal no requieren ajuste de la dosis (ver sección 5.2 Propiedades farmacocinéticas).

Uso pediátrico:

SYSCOR no está recomendado para uso en niños y menores de 18 años de edad debido a la ausencia de datos sobre seguridad y/o eficacia (ver sección 5.1 y 5.2).

Pacientes ancianos:

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 (ver sección 5.2 Propiedades farmacocinéticas).

ADMINISTRACION:

Los comprimidos deben ingerirse 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 nisoldipino. Si ha tomado zumo de pomelo deben pasar como mínimo 4 días antes de empezar el tratamiento con nisoldipino.

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 utilizarse en las siguientes situaciones:

- Hipersensibilidad al nisoldipino o a alguno de los excipientes.
- Shock.
- Durante el embarazo o lactancia (ver sección 4.6 Embarazo y lactancia).
- Infarto de miocardio (en las últimas 4 semanas).
- Angina de pecho inestable.

- Nisoldipino se metaboliza a través del sistema citocromo P4503A4. Por ello, los fármacos que de forma conocida inhiben o inducen fuertemente este sistema enzimático pueden afectar el primer paso o el aclaramiento del nisoldipino (ver sección 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). Por lo tanto, no debe administrarse nisoldipino en los casos siguientes:
 - Pacientes en tratamiento crónico con rifampicina, fenitoína, carbamazepina o fenobarbital.
 - Pacientes que toman determinados antibióticos macrólidos (p.ej. eritromicina).
 - Pacientes que toman determinados inhibidores de las proteasas del VIH (p.ej. ritonavir).

- Pacientes que toman determinados antimicóticos azólicos (p. ej. ketoconazol).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Isquemia/angina

Como con otros agentes vasoactivos, en muy raras ocasiones, pueden producirse crisis de angina de pecho al inicio del tratamiento con nisoldipino. En casos aislados, se ha descrito infarto de miocardio, aunque no fue posible distinguir este hecho del curso natural de la enfermedad subyacente.

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 cardiaca

No se ha establecido la seguridad de nisoldipino en pacientes con insuficiencia cardiaca; por tanto, se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca o función ventricular comprometida, especialmente en combinación con un beta-bloqueante.

Alteraciones hepáticas

En pacientes con trastornos graves de la función hepática, la actividad de nisoldipino puede verse potenciada y prolongada; en estos casos, el tratamiento debe iniciarse con la dosis más baja y se debe controlar la presión arterial de estos pacientes durante el tratamiento.

El nisoldipino se metaboliza a través del sistema del citocromo P450 3A4. Por ello, los fármacos que de forma conocida inhiben o inducen fuertemente este sistema enzimático pueden afectar el primer paso o el aclaramiento del nisoldipino. (ver sección 4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción y Contraindicaciones).

Los fármacos inhibidores débiles a moderados del sistema del citocromo p450 3A4 y que por tanto pueden dar lugar a concentraciones aumentadas de nisoldipino son, por ejemplo:

- quinupristina/dalfopristina
- fluoxetina
- ácido valproico
- cimetidina

En caso de administración concomitante con estos fármacos, debe controlarse la presión arterial y, si fuera necesario, considerar una reducción de la dosis de nisoldipino.

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

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

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 (ver sección 4.3 Contraindicaciones y sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

En estudios realizados se ha demostrado que la administración concomitante de fármacos inductores o inhibidores del citocromo P450 3A4, modifican –reduciendo o aumentando- la biodisponibilidad del nifedipino. Por lo tanto, se deberá controlar la respuesta clínica y en consecuencia ajustar la dosis del mismo.

Cuando se administra nisoldipino junto con los fármacos siguientes, deberá tenerse en cuenta el grado de la interacción, así como su duración:

Rifampicina

Como con otras dihidropiridinas, cabe esperar que la rifampicina acelere el metabolismo del nisoldipino debido a la inducción enzimática. Por tanto, puede reducirse la eficacia del nisoldipino cuando se administran conjuntamente. Por este motivo, está contraindicado utilizar nisoldipino en combinación con rifampicina (ver sección 4.3 Contraindicaciones).

Sustancias que inhiben el sistema del citocromo P450 3A4

No se han realizado estudios específicos de interacción entre nisoldipino y estos fármacos, pero debido a su efecto inhibitor sobre el sistema del citocromo P450 3A4, cimetidina, eritromicina, fluoxetina, indinavir, ritonavir, saquinavir, nelfinavir, quinupristina, dalfopristina, tacrolimus, ketoconazol, itraconazol, fluconazol, nefazodona y ácido valproico pueden incrementar los niveles plasmáticos de nisoldipino.

Sustancias que inducen el sistema del citocromo P450 3A4

Los barbitúricos como fenobarbital, carbamazepina y fenitoína inducen al citocromo P450 3A4, por lo que en caso de administrarse simultáneamente cabe esperar una reducción del nivel plasmático de nisoldipino.

Efectos del nisoldipino en otros fármacos

El nisoldipino puede aumentar el efecto hipotensor de otros antihipertensivos administrados concomitantemente, como por ejemplo: Diuréticos, betabloqueadores, inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores AT1 de la angiotensina 2, otros antagonistas del calcio, agentes bloqueadores alfa-adrenérgicos, inhibidores de la PDE5, alfa-metildopa.

Cuando se administra nisoldipino simultáneamente con un beta-bloqueante, debe monitorizarse atentamente la situación del paciente, ya que se puede producir hipotensión grave; en casos aislados, también se pueden presentar signos de insuficiencia cardíaca.

Interacciones con los alimentos

El zumo de pomelo es inhibidor del sistema del citocromo P450 3A4. Como con otras dihidropiridinas, el zumo de pomelo puede ocasionar una inhibición duradera del metabolismo del nifedipino, ocasionando un aumento de las concentraciones plasmáticas y una potenciación de los efectos farmacológicos. Como consecuencia, puede incrementarse el efecto reductor de la tensión arterial. En caso de ingesta regular de zumo de pomelo, este efecto puede mantenerse por lo menos hasta 4 días después de la última ingesta de zumo de pomelo. Los pacientes tratados con SYSCOR no deberían tomar zumo de pomelo.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo: SYSCOR está contraindicado (ver sección 4.3) durante el embarazo. Los estudios en animales utilizando dosis de nisoldipino tóxicas para la madre, han revelado evidencia de malformaciones (ver sección 4.3 Contraindicaciones).

Lactancia: Nisoldipino 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 el lactante (ver sección 4.3 Contraindicaciones).

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 lugar a una alteración de la función espermática. En hombres que han intentado repetidas veces sin éxito la fertilización “in vitro” sin que se haya encontrado ninguna explicación, debe considerarse el nisoldipino como posible causante.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Al igual que con otros antihipertensivos, las reacciones pueden variar entre pacientes, pueden alterar la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria. Esto se aplica particularmente al inicio del tratamiento, al cambiar de medicación y en combinación con alcohol.

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.

A continuación, se detalla la lista de reacciones adversas (RA) basada en estudios controlados con placebo y nisoldipino, clasificados por las categorías de frecuencia CIOMS III (base de datos de ensayos clínicos: nisoldipino n = 3.508; placebo n = 2.075; a fecha 13 de octubre de 2006):

Las reacciones adversas mencionadas en la columna “frecuente” se observaron con una frecuencia inferior al 3%, a excepción de edema (8,6%) y cefalea (6,0%).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Descripción clínica	Frecuentes ≥1% a <10%	Poco frecuentes ≥0,1% a <1%	Raros ≥0,01% a <0,1%
Trastornos del sistema inmunológico			
Reacciones de hipersensibilidad aguda		Reacciones alérgicas Exantema	
Trastornos psiquiátricos			
Trastornos del comportamiento y trastornos del sueño		Reacciones de ansiedad Trastornos del sueño Depresión	Sueños anormales Agitación
Trastornos del sistema nervioso			
Síntomas cerebrovasculares inespecíficos	Cefaleas		Migraña Vértigo
Síntomas neurológicos específicos	Mareos	Somnolencia	Temblores
Percepción periférica inespecífica alterada		Par-/Disestesias	
Trastornos oculares			
Trastornos oculares inespecíficos		Trastornos visuales	Dolor ocular
Trastornos del oído y del laberinto			
Trastornos auditivos inespecíficos			Acúfenos
Trastornos cardíacos			
Síntomas cardíacos inespecíficos		Dolor torácico ECG anormal	
Arritmias inespecíficas	Palpitaciones	Taquicardia	
Trastornos de otros sistemas			

Descripción clínica	Frecuentes ≥1% a <10%	Poco frecuentes ≥0,1% a <1%	Raros ≥0,01% a <0,1%
Trastornos vasculares			
Síntomas vasculares inespecíficos	Edema Vasodilatación		Hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Síntomas del tracto respiratorio superior		Congestión nasal	Epistaxis Disnea
Trastornos gastrointestinales			
Síntomas gastro-intestinales		Dolor gastrointestinal y abdominal Estreñimiento Diarrea Náuseas Vómitos Gastroenteritis	Boca seca Hiperplasia gingival
Trastornos hepato biliares			
Reacciones hepáticas leves a moderadas			Aumento transitorio de las enzimas hepáticas
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Trastornos articulares y musculares inespecíficos		Miastenia	Artralgia Mialgia
Trastornos renales y urinarios			
Trastornos urinarios		Poliuria	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			
Disfunción sexual		Disfunción eréctil	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Sensación generalizada de malestar		Malestar	

Otras reacciones adversas recogidas en los informes post-comercialización (a fecha 30 de septiembre de 2006) han sido las siguientes:

Reacción anafiláctica / anafilactoide; edema alérgico / angioedema (incluido edema laríngeo, que puede poner en peligro la vida del paciente).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

SINTOMAS:

Los síntomas de sobredosis por nisoldipino pueden incluir:

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

TRATAMIENTO DE LA SOBREDOSIS EN HUMANOS:

Las medidas generales a adoptar en el caso de sobredosis de nisoldipino incluyen lavado gástrico con adición de carbón activado y soporte de las funciones vitales (administración de oxígeno, ventilación asistida, reposición de la volemia).

Los trastornos del ritmo cardíaco, en especial bradicardia, se pueden tratar sintomáticamente con β -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 puede tratar 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 detoxificación 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 aproximadamente 300 litros.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Derivados de la dihidropiridina, código ATC: C08CA07.

Mecanismo de acción:

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

Efectos farmacodinámicos:

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 gastrointestinal 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) (ver sección 4.2 Posología y forma de administración).

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 (ver sección 4.2 Posología y forma de administración).

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 (ver sección 4.2 Posología y forma de administración).

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 FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Almidón de maíz, celulosa microcristalina, lactosa, povidona (polivinilpirrolidona), lauril sulfato de sodio, estearato de magnesio, hipromelosa, polietilenglicol 4000 (macrogol 4000), dióxido de titanio (E 171), óxido de hierro rojo (E 172).

6.2. Incompatibilidades

No aplicable.

6.3. Periodo de validez

Cuatro años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

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

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

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bayer Hispania, S.L.
Av. Baix Llobregat, 3-5
08970 Sant Joan Despí - Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

59.480

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 02/febrero/1993
Fecha de la última renovación: 01/febrero/2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2016

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>.