

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. Denominazione del medicinale

SYSCOR 10 mg compresse rivestite

### 2. Composizione qualitativa e quantitativa

Ogni compressa rivestita contiene:

Principio attivo: nisoldipina 10 mg

Eccipiente con effetti noti: Lattosio

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

### 3. Forma farmaceutica

Compressa rivestita

### 4. Informazioni cliniche

#### 4.1. Indicazioni terapeutiche

Angina cronica stabile

Ipertensione arteriosa

#### 4.2. Posologia e modo di somministrazione

##### **Posologia**

Il trattamento con Syscor dovrebbe essere adattato alle necessità individuali in funzione della gravità della malattia e della risposta del paziente al trattamento.

Salvo diversa prescrizione medica, la posologia consigliata negli adulti è quella indicata di seguito.

1. *Angina cronica stabile*: iniziare il trattamento con 2 compresse di Syscor al giorno, da assumere 1 al mattino ed 1 alla sera.

La posologia giornaliera può essere incrementata gradualmente fino a 4 compresse al giorno (2 al mattino e 2 alla sera).

2. *Ipertensione arteriosa*: la dose giornaliera consigliata è di 2 compresse di Syscor, da assumere 1 al mattino ed 1 alla sera.

Qualora con questa dose non si ottenesse una soddisfacente riduzione dei valori pressori, la posologia giornaliera può venire gradualmente incrementata fino ad un totale di 4 compresse di Syscor al giorno, suddivise tra mattino e sera.

In caso di somministrazione contemporanea di inibitori o induttori del CYP 3A4, può essere necessario adattare il dosaggio della nisoldipina o addirittura evitarne l'uso (vedere paragrafo 4.5).

##### **Modo di somministrazione**

Uso orale

Di norma, le compresse vanno ingerite senza essere masticate con un po' di liquido, preferibilmente con la colazione del mattino e con la cena.

Le compresse di Syscor non vanno assunte con succo di pompelmo. Durante il trattamento con Syscor non deve essere assunto succo di pompelmo. Il trattamento con Syscor può iniziare solo dopo almeno 4 giorni dall'assunzione di succo di pompelmo (vedere paragrafo 4.5).

##### **Durata del trattamento**

Non è previsto alcun limite di durata.

Syscor deve essere sospeso gradualmente, in particolare quando vengano impiegati dosaggi elevati.

##### **Popolazioni speciali**

*Popolazione pediatrica*

I bambini non devono essere trattati con Syscor poiché non sono disponibili dati sull'impiego del farmaco in questa fascia d'età.

#### *Pazienti anziani*

La nisoldipina è generalmente ben tollerata nei pazienti di età superiore ai 65 anni, ma è consigliabile stabilirne accuratamente la posologia; il trattamento nei pazienti anziani dovrebbe essere iniziato con una dose più bassa (1 compressa al giorno) (vedere paragrafo 5.2).

#### *Pazienti con compromissione della funzionalità epatica*

Le dosi normali possono rivelarsi talora elevate nei pazienti affetti da grave insufficienza epatica; pertanto, in tali soggetti, si raccomanda di iniziare il trattamento con una dose più bassa (1 compressa al giorno), sottoponendo il paziente ad accurato monitoraggio, poiché gli effetti del farmaco possono essere potenziati e prolungati (vedere paragrafo 5.2).

#### *Pazienti con compromissione della funzionalità renale*

Sulla base dei dati farmacocinetici non sono necessarie modifiche di dosaggio nei pazienti con compromissione della funzionalità renale (vedere paragrafo 5.2).

### 4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Shock cardiogeno.

Gravidanza accertata o presunta (vedere paragrafo 4.6).

Allattamento (vedere paragrafo 4.6).

Infarto miocardico (nelle prime 4 settimane dall'evento morboso).

Angina pectoris instabile.

La nisoldipina viene metabolizzata tramite il sistema del citocromo P450 3A4. I farmaci potenti inibitori o induttori di questo sistema enzimatico possono quindi modificare l'effetto di primo passaggio o la clearance della nisoldipina (vedere paragrafi 4.5 e 4.4).

Pertanto la nisoldipina non dev'essere somministrata:

- ai pazienti in trattamento cronico con farmaci induttori enzimatici, ad es. rifampicina, fenitoina, carbamazepina o fenobarbitale;
- ai pazienti che assumono taluni antibiotici macrolidi (ad es. eritromicina, troleandomicina, claritromicina);
- ai pazienti che assumono taluni inibitori delle proteasi anti-HIV (ad es. ritonavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir o amprenavir);
- ai pazienti che assumono taluni antimicotici azolici (ad es. ketoconazolo, itraconazolo, fluconazolo);
- ai pazienti che assumono nefazodone.

### 4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

In caso di ipertensione arteriosa è consigliabile un regolare controllo medico.

Come per altre sostanze vasoattive, all'inizio del trattamento con nisoldipina possono manifestarsi, seppure molto raramente, attacchi di angina pectoris. In casi isolati è stata descritta anche la comparsa di infarto del miocardio, anche se non è stato possibile distinguere questa forma dal decorso naturale della malattia di base.

In pazienti che presentano grave ipotensione (valori sistolici inferiori ai 90 mmHg) ed in quelli con grave stenosi aortica, la somministrazione va eseguita con cautela.

La tollerabilità di Syscor nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca non è stata accertata con sicurezza: cautela, quindi, dovrà essere prestata qualora si impieghi Syscor in corso di insufficienza cardiaca, in particolare se in concomitanza con l'uso di un  $\beta$ -bloccante.

Nei pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica, l'attività di Syscor può risultare potenziata e prolungata. In tali casi il trattamento dev'essere iniziato ai dosaggi più bassi e sotto stretto controllo medico per tutta la sua durata.

La nisoldipina viene metabolizzata tramite il sistema del citocromo P450 3A4. Tutti i farmaci che inibiscano o inducano questo sistema enzimatico possono quindi modificare l'effetto di primo passaggio o la clearance della nisoldipina (vedere paragrafi 4.5 e 4.3).

Farmaci deboli o moderati inibitori del sistema del citocromo P450 3A4, che quindi possono dare luogo ad un incremento nelle concentrazioni di nisoldipina, sono ad esempio:

- quinupristin/dalfopristin,
- fluoxetina,
- acido valproico,
- cimetidina.

In caso di somministrazione contemporanea di questi farmaci, la pressione arteriosa dev'essere monitorata e, se necessario, dev'essere considerata una riduzione della dose di nisoldipina.

Erba di S. Giovanni: in caso di uso di fitofarmaci contenenti erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*) è consigliabile che i pazienti interrompano questo trattamento prima di iniziare il trattamento con Syscor (vedere paragrafo 4.5).

Il medicinale contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, ad es. galattosemia, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

#### 4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

##### **Effetti di altri farmaci sulla nisoldipina**

La nisoldipina viene metabolizzata tramite il sistema del citocromo P450 3A4, localizzato sia a livello della mucosa intestinale sia del fegato. Tutti i farmaci che inibiscano o inducano questo sistema enzimatico possono quindi modificare l'effetto di primo passaggio o la clearance della nisoldipina (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Si deve tenere conto dell'entità e della durata delle interazioni qualora si somministri nisoldipina in associazione con i seguenti farmaci:

##### Rifampicina

Dall'esperienza con la nifedipina, calcio antagonista strutturalmente simile, si prevede che la rifampicina accelera, per induzione enzimatica, il metabolismo della nisoldipina. L'efficacia della nisoldipina potrebbe così risultare ridotta in caso di somministrazione concomitante con rifampicina. Per questo motivo, l'uso della nisoldipina in associazione con la rifampicina è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

##### Antiepilettici induttori del sistema del citocromo P450 3A4, come la fenitoina, il fenobarbitale e la carbamazepina

L'assunzione cronica di fenitoina riduce la biodisponibilità della nisoldipina. Per questo motivo la nisoldipina non dev'essere somministrata in associazione (vedere paragrafo 4.3). Non sono stati condotti studi d'interazione tra nisoldipina e carbamazepina o fenobarbitale. Poiché è stato dimostrato che la carbamazepina e il fenobarbitale riducono le concentrazioni plasmatiche della nisoldipina, calcio-antagonista strutturalmente simile, per induzione enzimatica, non può essere esclusa una diminuzione delle concentrazioni e dell'efficacia anche della nisoldipina (vedere paragrafo 4.3).

##### Antibiotici macrolidi (ad es. eritromicina, troleandomicina, claritromicina, telitromicina)

Non sono stati condotti studi d'interazione tra nisoldipina ed antibiotici macrolidi.

E' noto come alcuni macrolidi inibiscano il sistema del citocromo P450 3A4, per cui non si può escludere una potenziale interazione tra i due farmaci. Per questo motivo, gli antibiotici macrolidi non devono essere usati in associazione con la nisoldipina (vedere paragrafo 4.3).

##### Inibitori delle proteasi anti-HIV (ad es. ritonavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir, amprenavir, atazanavir)

Non sono stati condotti studi formali per indagare la potenziale interazione tra la nisoldipina e certi inibitori delle proteasi anti-HIV. E' noto come farmaci di questa classe siano potenti inibitori del sistema del citocromo P450 3A4. Quando vengano somministrati insieme con la nisoldipina non può essere esclusa la possibilità di un aumento marcato e clinicamente rilevante delle concentrazioni plasmatiche di nisoldipina (vedere paragrafo 4.3).

##### Antimicotici azolici (ad es. ketoconazolo)

L'assunzione concomitante di 200 mg di ketoconazolo aumenta la biodisponibilità della nisoldipina di oltre 20 volte. Per l'entità dell'interazione non può essere raccomandata una riduzione della dose di nisoldipina (vedere paragrafo 4.3).

### Nefazodone

Non sono stati condotti studi formali per indagare la potenziale interazione tra la nisoldipina ed il nefazodone. E' noto che questo farmaco antidepressivo è un potente inibitore del sistema del citocromo P450 3A4. Perciò non può essere esclusa la possibilità di un aumento clinicamente rilevante delle concentrazioni plasmatiche di nisoldipina a seguito della somministrazione concomitante dei due farmaci (vedere paragrafo 4.3).

In caso di somministrazione contemporanea dei seguenti farmaci, deboli o moderati inibitori del sistema del citocromo P450 3A4, la pressione arteriosa deve essere monitorata e, se necessario, deve essere considerata una riduzione della dose di nisoldipina (vedere paragrafo 4.2).

### Fluoxetina

L'esperienza con il calcio-antagonista diidropiridinico nimodipina ha dimostrato che la co-somministrazione con l'antidepressivo fluoxetina dà luogo ad un incremento di circa il 50% delle concentrazioni di nimodipina.

L'esposizione alla fluoxetina è nettamente ridotta, mentre il suo metabolita attivo norfluoxetina non viene influenzato. Pertanto, non si può escludere un incremento clinicamente rilevante delle concentrazioni plasmatiche di nisoldipina, in seguito alla somministrazione concomitante dei due farmaci (vedere paragrafo 4.4).

### Quinupristin / dalfopristin

In base all'esperienza con il calcio-antagonista nifedipina, la somministrazione contemporanea di quinupristin / dalfopristin può condurre ad un aumento delle concentrazioni plasmatiche di nisoldipina; se necessario, prendere in considerazione la riduzione della dose di nisoldipina (vedere paragrafo 4.4).

### Acido valproico

Dall'esperienza con la nimodipina, calcio antagonista strutturalmente simile, si prevede che l'acido valproico inibisca il metabolismo della nisoldipina e che il risultante aumento della concentrazione plasmatica si traduca in un aumento degli effetti del farmaco (vedere paragrafo 4.4).

### Cimetidina

La somministrazione contemporanea di nisoldipina e cimetidina può potenziare l'effetto della nisoldipina. Nei pazienti in trattamento con cimetidina, la terapia con Syscor deve essere iniziata con il dosaggio più basso possibile ed i pazienti devono essere attentamente sorvegliati (vedere paragrafo 4.4).

### Chinidina

La chinidina può causare una leggera diminuzione dell'AUC di Syscor. Con ogni probabilità, questa interazione ha scarso significato clinico, ma potrebbe essere necessario un aggiustamento della dose.

### **Interazioni teoricamente possibili**

#### Itraconazolo, Fluconazolo

Entrambi questi farmaci appartengono alla stessa classe del ketoconazolo, che è stato dimostrato aumentare significativamente la biodisponibilità della nisoldipina.

Per i simili effetti d'inibizione attesi sul sistema del citocromo P450, sia l'itraconazolo sia il fluconazolo non devono essere impiegati in associazione con Syscor (vedere paragrafo 4.3).

### **Effetti della nisoldipina su altri farmaci**

#### Antipertensivi

La nisoldipina può accentuare l'effetto ipotensivo di altri antipertensivi somministrati in associazione, quali:

- diuretici,
- $\beta$ -bloccanti,
- ACE-inibitori,
- Angiotensina 1(AT1)-antagonisti,
- altri calcio-antagonisti,
- $\alpha$ -bloccanti,

- inibitori della PDE 5
- $\alpha$ -metildopa.

Se Syscor è somministrato contemporaneamente ai beta-bloccanti, il paziente dev'essere accuratamente controllato perché, in casi isolati, si possono manifestare segni di insufficienza cardiaca.

### **Interazioni con alimenti**

#### Succo di pompelmo

Il succo di pompelmo inibisce il sistema del citocromo P450 3A4.

La somministrazione contemporanea di succo di pompelmo e nisoldipina produce un aumento delle concentrazioni plasmatiche di nisoldipina e ne prolunga l'azione a causa di un ridotto metabolismo di primo passaggio o una diminuzione della clearance. Di conseguenza l'effetto antipertensivo può risultare aumentato. Questo effetto può durare fino a oltre 4 giorni dall'ultima assunzione di succo di pompelmo.

Pertanto, il consumo di pompelmo / succo di pompelmo dev'essere evitato durante il trattamento con nisoldipina (vedere paragrafo 4.2).

#### Erba di S.Giovanni

Non sono stati condotti studi specifici per valutare l'interazione tra nisoldipina ed Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*). Tuttavia, la possibilità di un'interazione non può essere esclusa a causa dell'induzione di alcuni isoenzimi del sistema del citocromo P450 da parte dell'erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*). Si raccomanda pertanto di evitare l'uso simultaneo di erba di San Giovanni e nisoldipina.

#### Alcol

La somministrazione concomitante di nisoldipina e alcol può potenziare il suo effetto antipertensivo.

### **Interazioni che sono state escluse**

#### Glicosidi digitalici

La nisoldipina non sembra influenzare la farmacocinetica della  $\beta$ -acetildigossina e della digossina.

#### Chinidina

La nisoldipina non sembra influenzare la farmacocinetica della chinidina.

#### Ranitidina

La ranitidina non sembra influenzare la farmacocinetica della nisoldipina.

## 4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

### **Gravidanza**

Syscor è controindicato durante la gravidanza. Gli studi condotti sull'animale, infatti, con l'impiego di dosi tossiche per la madre, hanno messo in evidenza la comparsa di malformazioni (vedere paragrafo 4.3).

### **Allattamento**

Syscor è controindicato durante l'allattamento, poiché è stato dimostrato che la nisoldipina passa nel latte materno e non sono disponibili dati per valutare i suoi effetti farmacodinamici nel lattante (vedere paragrafo 4.3).

### **Fecondazione in vitro**

In singoli casi di fecondazione in vitro, il calcio-antagonista simile nifedipina è stato associato ad alterazioni biochimiche reversibili in corrispondenza della parte apicale dello spermatozoo, con possibile alterazione funzionale dello sperma. Nei casi di ripetuto insuccesso della fecondazione in vitro, non riconducibili ad altri motivi, la nisoldipina dovrebbe essere considerata come possibile causa.

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

In funzione della differente reattività individuale ad un trattamento antipertensivo, in taluni soggetti può essere influenzata la capacità di guidare o di usare macchinari.

Ciò vale particolarmente all'inizio del trattamento od in concomitanza con un incremento della dose giornaliera, come pure a seguito di contemporanea assunzione del preparato con alcolici.

4.8. Effetti indesiderati

Le reazioni avverse riportate nel corso delle sperimentazioni cliniche controllate verso placebo e classificate per frequenza ed apparato sono le seguenti.

Le reazioni avverse appartenenti alla categoria "comune" sono state osservate con una frequenza inferiore al 3%, con l'eccezione dell'edema (8,6%) e della cefalea (6,0%).

Le reazioni avverse da segnalazioni spontanee sono riportate *in corsivo*.

Agenzia Italiana del Farmaco

Descrizione clinica	Comune da ≥1% a <10%	Non comune da >0,1% a <1%	Raro da >0,01% a <0,1%	Molto raro <0,01%
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>				
Reazioni acute d'ipersensibilità		Reazione allergica Rash		Reazione anafilattica / anafilattoide Edema allergico / angioedema (compreso l'edema laringeo, potenzialmente pericoloso per la vita)
<b>Disturbi psichiatrici</b>				
Disturbi comportamentali e del sonno		Reazioni ansiose Disturbi del sonno Depressione	Alterazioni dell'attività onirica Agitazione	
<b>Patologie del sistema nervoso</b>				
Sintomi cerebrovascolari aspecifici	Cefalea		Emicrania Vertigine	
Sintomi neurologici aspecifici	Capogiro	Sonnolenza	Tremore	
Alterazioni aspecifiche della sensibilità periferica		Par-/Disestesia		
<b>Patologie dell'occhio</b>				
Disturbi oculari aspecifici		Disturbi visivi	Dolore oculare	
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>				
Disturbi otologici aspecifici			Tinnito	
<b>Patologie cardiache</b>				
Sintomi cardiaci aspecifici		Dolore toracico Anomalie elettrocardiografiche		
Aritmie aspecifiche	Palpitazioni	Tachicardia		
<b>Patologie vascolari</b>				
Sintomi vascolari aspecifici	Edema Vasodilatazione		Ipotensione	
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>				
Sintomi a carico delle alte vie respiratorie		Congestione nasale	Epistassi Dispnea	
<b>Patologie gastrointestinali</b>				
Sintomi gastrointestinali		Dolore gastrointestinale e addominale Costipazione Diarrea Nausea Vomito	Bocca secca Iperplasia gengivale	

Descrizione clinica	Comune da ≥1% a <10%	Non comune da >0,1% a <1%	Raro da >0,01% a <0,1%	Molto raro <0,01%
		Gastroenterite		
<b>Patologie epatobiliari</b>				
Reazioni epatiche da lievi a moderate			Incremento transitorio degli enzimi epatici	
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo e osseo</b>				
Disturbi articolari e muscolari aspecifici		Miastenia	Artralgia Mialgia	
<b>Patologie renali e urinarie</b>				
Disturbi urinari		Poliuria		
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>				
Disfunzione sessuale		Disfunzione erettile		
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>				
Sensazione generale d'indisposizione		Sensazione di malessere		

Altri effetti indesiderati riportati: prurito, pollachiuria, orticaria, dermatite fotosensibile.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>

#### 4.9. Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio possono verificarsi caduta pressoria, shock e disturbi del ritmo cardiaco (tachicardia, bradicardia).

##### **Trattamento**

Le misure di ordine generale da adottare nei casi di sovradosaggio di nisoldipina comprendono la lavanda gastrica con l'aggiunta di carbone attivo ed il sostegno delle funzioni vitali (somministrazione di ossigeno, eventualmente in ventilazione meccanica; espansione della volemia).

I disturbi del ritmo, ed in particolare la bradicardia, possono essere trattati con dei sintomatici  $\beta$ -simpaticomimetici mentre per le alterazioni di questo tipo pericolose per la vita dev'essere preso in considerazione l'impiego di un "pacemaker" temporaneo.

L'ipotensione, come risultato dello shock cardiogeno e della vasodilatazione arteriosa, può essere trattata con il calcio (10 -20 ml di soluzione di gluconato di calcio al 10% da somministrarsi lentamente per via endovenosa, eventualmente da ripetersi). Come risultato, la calcemia può raggiungere i valori alti della norma o superarli di poco.

Qualora l'effetto del calcio sulla pressione dovesse rivelarsi insufficiente possono essere somministrati dei vasocostrittori simpaticomimetici, quali la dopamina o la noradrenalina, il cui dosaggio dovrà essere determinato dal risultato clinico ottenuto.

La nisoldipina non è dializzabile (legame proteico >99%).

La detossificazione extracorporea mediante emoperfusione o plasmaferesi risulta quasi del tutto inefficace dato che il volume di distribuzione in un adulto di 70 kg di peso raggiunge i 300 litri circa.

## 5. Proprietà farmacologiche

### 5.1. Proprietà farmacodinamiche

**Categoria farmacoterapeutica: Calcio antagonisti selettivi con prevalente effetto vascolare, derivati diidropiridinici.**

**Codice ATC C08CA07.**

La nisoldipina ha uno specifico effetto di blocco, voltaggio-dipendente, dei canali lenti del calcio.

Gli effetti antianginoso ed antipertensivo della nisoldipina sono determinati dalla sua elevata selettività vascolare, dalla sua azione vasodilatatoria con conseguente riduzione del post-carico ed infine dalle sue proprietà natriuretiche.

La nisoldipina ha un'azione selettiva per la muscolatura liscia vascolare, dilatando sia le arterie coronariche sia quelle periferiche.

I dati sperimentali dimostrano che la nisoldipina ha un'azione più potente sui vasi coronarici che sui vasi periferici.

Conseguentemente, quando Syscor è usato nel trattamento della cardiopatia ischemica, si ha un aumento dell'apporto di ossigeno al miocardio come risultato della riduzione del post-carico.

Nell'ipertensione il principale effetto della nisoldipina è la dilatazione dei vasi arteriosi periferici con conseguente riduzione delle resistenze periferiche.

Alle dosi terapeutiche la nisoldipina non ha significativo effetto inotropo negativo e non modifica la formazione e la conduzione degli impulsi cardiaci.

Non c'è evidenza di sviluppo di tolleranza al farmaco anche in trattamenti a lungo termine.

### 5.2. Proprietà farmacocinetiche

A seguito di somministrazione orale la nisoldipina viene assorbita pressoché completamente dal tratto gastroenterico.

La nisoldipina è soggetta ad un marcato metabolismo di primo passaggio a livello epatico e gastrointestinale e, dopo somministrazione orale, la biodisponibilità assoluta è pari al 4-8%. Già dopo 15-30 minuti dopo assunzione orale può essere rinvenuta nel plasma la sostanza immodificata.

Le concentrazioni plasmatiche massime vengono raggiunte entro 0,5 - 2 ore, con valori medi di 1,9 ng/ml (1,3 - 2,6 ng/ml) a seguito di somministrazione orale della compressa da 10 mg.

La nisoldipina viene eliminata, previa metabolizzazione, prevalentemente (70 - 80%) per via renale. Il metabolismo a livello intestinale ed epatico è mediato dal citocromo P450 (CYP), isoenzima 3A4. La cinetica di eliminazione è lineare, con emivita di circa 2 ore (fase beta) e 10 - 12 ore (fase gamma). La nisoldipina si lega per oltre il 99% alle proteine plasmatiche.

#### *Popolazioni speciali*

La cinetica della nisoldipina si modifica con l'età e nei soggetti anziani (età media 69 anni) si verifica un aumento di circa il doppio della  $C_{max}$  e dell'AUC rispetto ai soggetti giovani (età media 24 anni) (vedere paragrafo 4.2).

Non ci sono differenze nella  $C_{max}$  o nell'AUC tra soggetti sani e soggetti con insufficienza renale, inclusi i pazienti anurici sottoposti a emodialisi; in questi casi pertanto non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio. Inoltre l'insufficienza renale non ha alcuna influenza sul legame della nisoldipina con le proteine plasmatiche (vedere paragrafo 4.2).

La biodisponibilità del farmaco aumenta di 4 volte nei pazienti con cirrosi epatica ed in tali soggetti è pertanto necessaria una riduzione del dosaggio (vedere paragrafo 4.2).

### 5.3. Dati preclinici di sicurezza

La somministrazione acuta orale di nisoldipina si è dimostrata solo leggermente tossica.

Negli studi di tossicità subacuta e subcronica nel ratto la nisoldipina è stata tollerata senza danni fino a dosi di 100 mg/kg p.o..

La somministrazione cronica nel topo (21 mesi) e nel ratto (2 anni) non ha evidenziato alcun effetto cancerogeno.

Negli studi cronici nel cane, la sostanza è stata tollerata senza danni a dosi orali fino 3 mg/kg/die per 1 anno.

Negli studi di fertilità, embriotossicità e sviluppo peri- e post-natale nel ratto, dosi fino a 10 mg/kg/p.o. sono state tollerate senza danni.

Dosi fino a 10 mg/kg/p.o. nel coniglio non hanno prodotto effetti embriotossici generali o specifici effetti teratogeni.

In uno studio di embriotossicità nella scimmia, una dose chiaramente tossica per la madre (100 mg/kg/p.o.) ha indotto difetti alle falangi.

Nei test *in vivo* ed *in vitro* la nisoldipina non ha mostrato alcun effetto mutageno.

## **6. Informazioni farmaceutiche**

### 6.1. Elenco degli eccipienti

Amido di mais, cellulosa microcristallina, lattosio monoidrato, povidone, sodio laurilsolfato, magnesio stearato, ipromellosa, macrogoli, titanio diossido (E-171), ferro ossido rosso (E-172).

### 6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

### 6.3. Periodo di validità

4 anni

### 6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Le compresse vanno conservate al riparo dalla luce.

La sostanza attiva nisoldipina è sostanzialmente protetta dalla luce all'interno della confezione; pertanto è consigliabile togliere la compressa dal blister solo al momento dell'assunzione.

Syscor non deve essere usato dopo la data di scadenza.

### 6.5. Natura e contenuto del contenitore

Blister di PP/AL

Blister di PVC/PVDC/AL

Astuccio da 24 compresse

### 6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

## **7. Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

Bayer S.p.A. Viale Certosa 130 - Milano

## **8. Numero dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

AIC 026667028

## **9. Data della prima autorizzazione / Rinnovo dell'autorizzazione**

Prima autorizzazione: 09.03.91

Rinnovo autorizzazione: giugno 2010

(in commercio dal Maggio 1993)

## **10. Data di revisione del testo:**