Syscor® 10 mg-Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Filmtablette enthält 10 mg Nisoldipin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 30 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette.

Aussehen: rot-braune, runde Filmtabletten. Auf einer Seite mit N 10 bedruckt.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

1. Zur Behandlung der chronisch stabilen Angina pectoris (Belastungsangina).
2. Zur Behandlung der Hypertonie.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung (Dosis und Dauer der Anwendung)

Die Behandlung soll möglichst individuell nach dem Schweregrad der Erkrankung und dem Ansprechen des Patienten durchgeführt werden.

Zur individuellen Dosierungsanpassung stehen Filmtabletten mit 5 mg Nisoldipin und 10 mg Nisoldipin zur Verfügung.

1. bei chronisch stabiler Angina pectoris: 2x 5-10 mg Nisoldipin/Tag
   Falls höhere Dosierungen notwendig sind, ist eine stufenweise Erhöhung der Tagesdosis auf 2x 20 mg Nisoldipin, entsprechend den individuellen Erfordernissen, möglich.
2. bei Hypertonie: 2x 5-10 mg Nisoldipin/Tag
   Falls höhere Dosierungen notwendig sind, ist eine stufenweise Erhöhung der Tagesdosis auf 2x 20 mg Nisoldipin, entsprechend den individuellen Erfordernissen, möglich.

Die gleichzeitige Anwendung mit CYP3A4 Hemmern oder CYP3A4 Induktoren kann dazu führen, dass die Nisoldipin - Dosis angepasst werden muss oder Nisoldipin nicht angewendet werden darf (siehe Abschnitt 4.5).

Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung muss die Behandlung mit der niedrigsten Dosierung (d.h. 1x 5-10 mg Nisoldipin/Tag) begonnen werden und der Patient sorgfältig überwacht werden, da die Wirkungen des Arzneimittels verstärkt und verlängert sein können (siehe Abschnitt 5.2).

Bei Patienten mit Leberzirrhose ist eine Dosisreduzierung angezeigt (siehe Abschnitt 5.2).

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung notwendig (siehe Abschnitt 5.2).

Syscor® wird bei Patienten über 65 Jahren generell gut vertragen, aber es kann ratsam sein, die Dosis vorsichtiger einzustellen. Die Behandlung sollte mit der niedrigsten Dosierung begonnen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Es gibt keine Erfahrung bei Kindern (siehe Punkt 4.4).

Art der Anwendung

Die Tabletten werden im Ganzen zu den Mahlzeiten (vorzugsweise beim Frühstück und zum Abendessen) mit etwas Flüssigkeit geschluckt.

Die Nisoldipin-Tabletten sollten nicht zusammen mit Grapefruitsaft eingenommen werden. Grapefruit darf während der Behandlung mit Nisoldipin nicht konsumiert werden. Eine Behandlung mit Nisoldipin kann erst mindestens 4 Tage nach dem Trinken von Grapefruitsaft begonnen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Dauer der Anwendung

Es gibt keine Beschränkung für die Dauer der Anwendung.

Syscor® muss schrittweise abgesetzt werden, besonders wenn hohe Dosierungen eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Syscor® darf nicht eingenommen werden bei:

- bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- im Falle eines Herz-Kreislauf-Schocks.
- im Falle einer instabilen Angina pectoris.
- während der Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).
- im Falle eines Myokardinfarkts (und mindestens 4 Wochen danach).

Nisoldipin wird über das Cytochrom P450 3A4-System metabolisiert. Substanzen, von denen man weiß, dass sie dieses Enzymsystem nachhaltig hemmen oder induzieren, können daher den First-Pass-Effekt oder die Clearance von Nisoldipin verändern (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Deswegen darf Syscor® nicht angewendet werden bei:

- Patienten, die in chronischer Behandlung mit Enzym-induzierenden Substanzen, wie Rifampicin (Rifampin), Phenytoin, Carbamazepin oder Phenobarbital, sind.
- Patienten, die bestimmte Makrolid-Antibiotika (z.B. Erythromycin) einnehmen.
- Patienten, die bestimmte Anti-HIV Protease - Hemmer (z.B. Ritonavir) einnehmen.
- Patienten, die Nefazodon einnehmen.
- Patienten, die gleichzeitig bestimmte Azol Anti-Mykotika (wie: Ketoconazol, Fluconazol, Itraconazol) einnehmen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wie auch bei anderen gefäßaktiven Substanzen, können sehr selten am Anfang einer Behandlung mit Nisoldipin Angina-pectoris-Anfälle auftreten. In Einzelfällen wurde das Auftreten eines Myokardinfarktes beschrieben, obwohl es nicht möglich war, dies vom natürlichen Verlauf der Grundkrankheit zu unterscheiden.
Vorsicht ist geboten bei Patienten mit sehr niedrigem Blutdruck (schwere Hypotonie: systolischer Blutdruck unter 90 mm Hg) und bei Patienten mit schwerer Aortenstenose.
Die Sicherheit von Nisoldipin bei Patienten mit Herzinsuffizienz wurde nicht bewiesen. Es sollte daher Vorsicht geboten werden, wenn Nisoldipin bei Patienten mit Herzinsuffizienz oder einer herabgesetzten Ventrikelfunktion, insbesondere in Kombination mit Beta-Blockern, angewendet wird.
Bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen kann die Aktivität von Nisoldipin potenziert und verlängert sein. In diesen Fällen muss die Behandlung mit der niedrigsten Dosierung begonnen und der Patient während der Therapie sorgfältig überwacht werden.
Nisoldipin wird über das Cytochrom P450 3A4 System metabolisiert. Substanzen, von denen man weiß, dass sie dieses Enzymsystem nachhaltig hemmen oder induzieren, können daher den First-Pass-Effekt oder die Clearance von Nisoldipin verändern (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).
Substanzen, die schwache bis moderate Hemmer des Cytochrom P450 3A4 Systems sind und daher zu einer erhöhten Plasmakonzentration von Nisoldipin führen, sind z.B.:
- Quinupristin/Dalfopristin
- Fluoxetin
- Valproinsäure
- Cimetidin

Bei einer gleichzeitigen Anwendung mit diesen Substanzen sollte der Blutdruck kontrolliert werden, und, wenn notwendig, eine Reduzierung der Nisoldipin-Dosis in Erwägung gezogen werden.
Kinder sollten nicht mit Nisoldipin behandelt werden, da keine Erfahrungen mit dieser Altersgruppe verfügbar sind.
Dieses Arzneimittel enthält Lactose-Monohydrat. Patienten mit seltenen erblichen Erkrankungen wie Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Substanzen, die Nisoldipin beeinflussen:

Nisoldipin wird über das Cytochrom P450 3A4 System sowohl in der Leber als auch in der Darmmukosa metabolisiert. Substanzen, von denen man weiß, dass sie dieses Enzymsystem nachhaltig hemmen oder induzieren, können daher den First-Pass-Effekt oder die Clearance von Nisoldipin verändern (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).
Das Ausmaß, als auch die Dauer der Wechselwirkungen sollten in Betracht gezogen werden, wenn Nisoldipin gemeinsam mit den folgenden Substanzen eingenommen wird:

Rifampicin (Rifampin)

Nach Erfahrungen mit dem struktur-ähnlichen Calciumantagonisten Nifedipin ist zu erwarten, dass Rifampicin (Rifampin) aufgrund seiner enzyminduzierenden Wirkung die Metabolisierung von Nisoldipin beschleunigt. Dadurch könnte die Wirksamkeit von Nisoldipin abgeschwächt werden, wenn es gleichzeitig mit Rifampicin angewendet wird. Die gleichzeitige Anwendung von Nisoldipin mit Rifampicin ist daher kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Cytochrom P450 3A4 System-induzierende Substanzen, wie Phenytoin, Phenobarbital, Carbamazepin.

Eine dauernde gleichzeitige Einnahme von Phenytoin reduziert die Bioverfügbarkeit von Nisoldipin. Daher darf Nisoldipin nicht gleichzeitig gegeben werden.
Es wurden keine Wechselwirkungsstudien zwischen Nisoldipin und Carbamazepin oder Phenobarbital durchgeführt. Da beide Substanzen gezeigt haben, dass sie die Plasmakonzentrationen des struktur-ähnlichen Calciumkanalblockers Nimodipin aufgrund der Enzyminduktion reduzieren, kann eine Abnahme der Nisoldipin-Konzentrationen und der Wirksamkeit nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Makrolid-Antibiotika (z.B. Erythromycin)

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien zwischen Nisoldipin und Makrolid-Antibiotika durchgeführt.

Von bestimmten Makrolid-Antibiotika ist bekannt, dass sie das Cytochrom P450 3A4 System hemmen. Die Möglichkeit für Wechselwirkungen kann gegenwärtig nicht ausgeschlossen werden. Deshalb dürfen Makrolid-Antibiotika nicht gemeinsam mit Nisoldipin angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).
Azithromycin, obwohl strukturell verwandt mit der Klasse der Makrolid-Antibiotika, hemmt das CYP 3A4 System nicht und ist deshalb nicht kontraindiziert.
Anti-HIV Protease Hemmer (z.B. Ritonavir)
Es wurden keine offiziellen Studien durchgeführt um die Möglichkeit einer Wechselwirkung zwischen Nisoldipin und bestimmten Anti-HIV Protease Hemmern zu untersuchen. Über Substanzen dieser Klasse wurde berichtet, dass sie starke Hemmer des Cytochrom P450 3A4 Systems sind. Deshalb kann die Möglichkeit für einen ausgeprägten und klinisch relevanten Anstieg der Nisoldipin – Plasma - Konzentrationen im Blut bei einer gleichzeitigen Anwendung dieser Protease-Hemmer nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.3).
Azol Anti-Mykotika (z.B. Fluconazol, Itraconazol, Ketoconazol)
Gleichzeitige Gabe von 200 mg Ketoconazol erhöht die Bioverfügbarkeit von Nisoldipin um das mehr als 20fache. Da Itraconazol und Fluconazol einen ähnlichen inhibitorischen Effekt auf das Cytochrom P450 3A4 System haben, ist eine ähnlich starke Interaktion mit Nisoldipin zu erwarten, wie bei der gleichzeitigen Gabe von Ketoconazol. Deshalb dürfen Itraconazol und Fluconazol nicht zusammen mit Nisoldipin verabreicht werden.
Aufgrund der Ausprägung dieser Wechselwirkung wird eine Dosisreduktion von Nisoldipin als nicht sinnvoll erachtet (siehe Abschnitt 4.3).
Bei der gleichzeitigen Anwendung der folgenden, schwachen bis moderaten Hemmer des Cytochrom P450 3A4 Systems, sollte der Blutdruck überwacht werden, und, wenn notwendig, eine Reduktion der Nisoldipin-Dosis in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.2).
Nefazodon
Es wurden keine offiziellen Studien durchgeführt, um die Möglichkeit einer Wechselwirkung zwischen Nisoldipin und Nefazodon zu untersuchen. Über dieses Antidepressivum wurde berichtet, dass es ein starker Hemmer des Cytochrom P450 3A4 Systems ist. Deshalb kann die Möglichkeit für einen klinisch relevanten Anstieg der Nisoldipin-Plasma-Konzentrationen bei einer gleichzeitigen Anwendung mit Nefazodon nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.3).
Fluoxetin
Nach Erfahrungen mit dem Dihydropyridin-Kalzium-Antagonisten Nimodipin führte eine gleichzeitige Anwendung mit dem Antidepressivum Fluoxetin zu über 50% höheren Plasma - Konzentrationen von Nimodipin.
Die Fluoxetin Exposition war deutlich verringert, während sein aktiver Metabolit Norfluoxetin nicht betroffen war. Deshalb kann die Möglichkeit für eine klinisch relevante Erhöhung der Nisoldipin-Plasma - Konzentrationen bei gleichzeitiger Anwendung mit Fluoxetin nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.4).
Quinupristin/Dalfopristin
Nach Erfahrungen mit dem Kalziumantagonisten Nifedipin, kann eine gleichzeitige Anwendung mit Quinupristin/Dalfopristin zu erhöhten Plasma-Konzentrationen von Nisoldipin führen (siehe Abschnitt 4.4).
Valproinsäure
Aufgrund von Erfahrungen mit dem struktur-ähnlichen Kalziumantagonisten Nimodipin ist zu erwarten, dass Valproinsäure den Metabolismus von Nisoldipin hemmt. Eine daraus resultierende Erhöhung der Plasma-Konzentration und damit eine verstärkte Wirkung von Nisoldipin ist zu erwarten (siehe Abschnitt 4.4).
Cimetidin
Bei gleichzeitiger Einnahme von Cimetidin kann die Wirkung von Nisoldipin verstärkt werden. Die Behandlung von Patienten, die Cimetidin einnehmen, sollte daher mit der niedrigsten Dosierung von Nisoldipin begonnen und sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).
Wirkungen von Nisoldipin auf andere Substanzen:
Blutdrucksenkende Substanzen
Nisoldipin kann die blutdrucksenkende Wirkung von gleichzeitig angewendeten Antihypertensiva erhöhen, wie z.B.:

- Diuretika
- β-Blocker
- ACE-Hemmer
- Angiotensin II – Rezeptor (Typ AT1) Antagonisten
- andere Kalziumantagonisten
- α-Adrenolytika
- PDE-5-Hemmer

- α-Methyldopa

Wenn Nisoldipin gleichzeitig mit Beta-Blockern verabreicht wird, sollten die Patienten sorgfältig überwacht werden, da in Einzelfällen Zeichen von Herzinsuffizienz auftreten können.

Wechselwirkungen mit Nahrung:

Grapefruitsaft

Grapefruitsaft hemmt das Cytochrom P450 3A4 System. Deshalb führt eine gleichzeitige Einnahme von Nisoldipin zusammen mit Grapefruitsaft aufgrund eines verminderten First-Pass Metabolismus oder einer reduzierten Clearance zu erhöhten Plasmakonzentrationen und einer verlängerten Wirkung von Nisoldipin.

Als Folge kann die blutdrucksenkende Wirkung verstärkt sein. Nachdem man Grapefruitsaft getrunken hat, kann diese Wirkung für mindestens 4 Tage nach der letzten Aufnahme von Grapefruitsaft andauern.

Der Konsum von Grapefruit/Grapefruitsaft soll deshalb während der Anwendung von Syscor® vermieden werden (siehe Abschnitt 4.2).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Syscor® ist während der gesamten Schwangerschaft kontraindiziert. Tierexperimentelle Studien, die mit klaren maternal - toxischen Dosen von Nisoldipin durchgeführt wurden, ergaben Hinweise auf Missbildungen (siehe Abschnitt 4.3).

Stillzeit

Syscor® ist während der Stillzeit kontraindiziert, weil Nisoldipin in die Muttermilch übergehen kann, und es sind keine Daten verfügbar, um die pharmakodynamischen Wirkungen von Nisoldipin bei Kindern einzuschätzen (siehe Abschnitt 4.3).

In-vitro - Fertilisation

In Einzelfällen von in-vitro - Fertilisation wurde der ähnliche Kalziumantagonist Nifedipin mit reversiblen biochemischen Veränderungen in der Kopfregion der Spermatozoen in Verbindung gebracht, die zu einer Beeinträchtigung der Spermienfunktion führen könnten. Bei Männern, bei denen wiederholte in-vitro-Fertilisation erfolglos blieb und wenn keine andere Erklärung dafür gefunden werden konnte, sollte Nisoldipin als mögliche Ursache dafür in Betracht gezogen werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Wie bei einigen anderen Antihypertensiva kann durch individuell auftretende unterschiedliche Reaktionen die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt werden. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn und Präparatewechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Die unten gelisteten Nebenwirkungen basieren auf Placebo-kontrollierten Studien mit Nisoldipin, geordnet nach CIOMS III Frequenzkategorien (Datenbank klinische Studien: Nisoldipin n=3,508; Placebo n=2,075; Status: 13.10.2006):

Nebenwirkungen, die in der Tabelle unter “häufig” gelistet sind, wurden mit einer Frequenz von unter 3% beobachtet, mit Ausnahme von Ödemen (8,6%) und Kopfschmerzen (6,0%).

Nebenwirkungen aus Post-Marketing Berichten (Stand 30. September 2006) sind **fett** geschrieben.

Klinische Beschreibung	häufig ≥1% bis <10%	gelegentlich ≥0,1% bis <1%	Selten ≥0,01% bis <0.1%	Sehr selten <0,01%
Erkrankungen des Immunsystems				
akute Überempfindlichkeitsreaktionen		allergische Reaktionen Hautausschlag		**anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktion allergische Ödeme / Angioödem (inkl. Larynxödeme*)**
Psychiatrische Erkrankungen				
Verhaltenstörungen und Schlafstörungen		Angstreaktionen Schlafstörungen Depression	abnorme Träume Ruhelosigkeit	
Erkrankungen des Nervensystems				
unspezifische zerebrovaskuläre Symptoms	Kopfschmerzen		Migräne Schwindel	
unspezifische neurologische Symptome	Verwirrtheit	Somnolenz	Tremor	
unspezifische, sich		Par-/ Dysästhesie		

ändernde, periphere Empfindung				
Augenerkrankungen				
unspezifische Augenerkrankungen		Sehstörungen	Augenschmerzen	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths				
unspezifische Ohrenerkrankungen			Tinnitus	
Herzerkrankungen				
unspezifische Symptome		Brustschmerzen Veränderungen im EKG		
unspezifische Arrhythmien	Herzklopfen	Tachykardie		
Gefäßerkrankungen				
unspezifische vaskuläre Symptome	Ödeme Erweiterung der Blutgefäße		Hypotonie	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
obere Atemwege Symptome		Nasenverstopfung	Nasenbluten Dyspnoe	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Magen-Darm Symptome		Magen-Darm- und Bauchschmerzen Verstopfung Durchfall Übelkeit Erbrechen Gastroenteritis	Trockener Mund Zahnfleisch-Hyperplasie	
Leber- und Gallenerkrankungen				
leichte bis moderate hepatische Reaktionen			vorübergehende Erhöhung der Leberenzyme	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				
unspezifische Gelenks- und Muskelerkrankungen		Myasthenie	Arthralgie Myalgie	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				
Harnbeschwerden		Polyurie		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				
sexuelle Funktionsstörung		Erektionsstörung		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
generelles Gefühl des Krankseins		Krankheitsgefühl		

* = kann einen lebensbedrohlichen Zustand zur Folge haben

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko- Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Symptome

Die Symptome einer Nisoldipin - Überdosierung können einen Blutdruckabfall, einen Schock und Herzrhythmusstörungen (Tachykardie und Bradykardie) beinhalten.

Behandlung einer Überdosierung beim Menschen

Allgemeine Maßnahmen bei einer Überdosierung mit Nisoldipin sind Magenspülung in Verbindung mit Aktivkohle und Unterstützung der Vitalfunktionen (Sauerstoffgabe, eventuell künstliche Beatmung, Substitution von Volumen).

Herzrhythmusstörungen, vor allem Bradykardie, können symptomatisch mit ß-Sympathomimetika behandelt werden. Wenn diese Störungen eine Gefahr für den Patienten darstellen, kann eine zeitweilige Schrittmachertherapie nötig sein.

Blutdruckabfall, verursacht durch kardiogenem Schock und arterieller Vasodilatation, kann mit Calcium, 10 – 20 ml einer 10%igen Calciumglukonatlösung langsam intravenös gegeben und, falls nötig, wiederholt, behandelt werden. Dadurch kann der Serum-Calcium-Spiegel auf einen normal-hohen bis leicht erhöhten Serumspiegel angehoben werden. Wenn dies nicht ausreicht, könnten vasokonstriktorische Sympathomimetika wie Dopamin oder Noradrenalin zusätzlich gegeben werden. Die Dosierung dieser Substanzen wird durch die hervorgerufene Wirkung bestimmt.

Nisoldipin ist nicht dialysierbar (Proteinbindung über 99%).

Die extrakorporale Giftelimination durch Hämoperfusion oder Plasmapherese ist wahrscheinlich nicht sinnvoll, da das Verteilungsvolumen von Nisoldipin für einen 70 kg schweren Erwachsenen ungefähr 300 Liter beträgt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Calciumkanalblocker

ATC-Klasse: C08CA07

Nisoldipin ist ein spezifischer und potenter Calciumantagonist aus der Gruppe der Dihydropyridine. Nisoldipin besitzt eine selektive blockierende Wirkung auf die langsamen, spannungsabhängigen Calciumkanäle. Die antianginöse und antihypertensive Wirkung von Nisoldipin resultiert aus seiner hohen Gefäßselektivität, seiner vasodilatierenden Wirkung und daraus folgender Reduktion der Nachlast und aus seinen natriuretischen Eigenschaften.

Nisoldipin weist eine Selektivität für glatte Gefäßmuskelzellen auf, wobei es sowohl Koronargefäße als auch periphere Gefäße dilatiert. Experimentelle Daten zeigen, dass Nisoldipin eine stärkere Wirkung auf die Koronargefäße als auf die peripheren Gefäße ausübt. Diese Beobachtung konnte jedoch in klinischen Studien nicht bestätigt werden. Wenn Nisoldipin zur Behandlung der koronaren Herzkrankheit eingesetzt wird, resultiert daraus eine Verbesserung des Sauerstoffangebotes für den Herzmuskel durch Reduktion der Nachlast.

Die Hauptwirkung von Nisoldipin bei Hypertonie ist, die peripheren arteriellen Gefäße zu erweitern und somit den peripheren Widerstand zu reduzieren.

In therapeutische Dosierungen hat Nisoldipin keinen signifikanten negativ inotropen Effekt und verändert die Impulsgebung oder Leitung des Herzens nicht.

Es gibt keine Hinweise für eine Toleranzentwicklung bei Nisoldipin während einer Langzeitbehandlung.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Allgemeine Eigenschaften von Nisoldipin

Oral verabreichtes Nisoldipin wird praktisch vollständig über die Schleimhäute des Gastrointestinaltraktes resorbiert. Nisoldipin unterliegt einem ausgeprägten First-pass-Metabolismus in der Leber und dem Gastrointestinaltrakt, so dass die systemische Verfügbarkeit nach einer oral verabreichten Lösung bei 4-8% liegt.

Das nicht metabolisierte Nisoldipin kann im Plasma 15 – 30 Minuten nach oraler Einnahme einer Lösung nachgewiesen werden. Die maximalen Plasmakonzentrationen werden nach 0,5 – 2 Stunden erreicht.

Nach der Einnahme einer 5 mg Filmtablette liegt sie bei 0,9 ng/ml (0,5 – 1,7 ng/ml) und steigt dosisproportional auf 1,9 ng/ml (1,3 – 2,6 ng/ml) nach einer Einnahme der 10 mg Tablette.

Nisoldipin wird durch Metabolisierung eliminiert, wobei 70 - 80% seiner Metaboliten im Harn ausgeschieden werden. Nisoldipin wird in der Darmwand und in der Leber über das Cytochrom P450 (CYP) Isoenzym 3A4 metabolisiert. Die Eliminationskinetik ist innerhalb des empfohlenen Dosierungsbereiches linear. Die intrinsische Halbwertszeit für Nisoldipin beträgt etwa 2 Stunden (Beta-Phase) und 10 – 12 Stunden (Gamma-Phase). Nisoldipin wird zu über 99% an Plasmaproteine gebunden.

Eigenschaften bei Patienten

Es gibt bei Nisoldipin altersabhängige Veränderungen der Pharmakokinetik. C_{max} und AUC des Arzneimittels sind bei älteren Personen (Durchschnitt 69 Jahre) auf das Zweifache erhöht im Vergleich mit jüngeren Personen (Durchschnitt 24 Jahre) (siehe Abschnitt 4.2).

C_{max} und AUC veränderten sich zwischen gesunden Probanden und Patienten mit eingeschränkter

Nierenfunktion, inklusive anurische Patienten, die Dauerhaemodialyse benötigen, nicht. Dies zeigt, dass bei gestörter Nierenfunktion keine Dosisanpassung notwendig ist. Nierenfunktionsstörungen beeinflussen auch nicht die Proteinbindung von Nisoldipin (siehe Abschnitt 4.2).
Die Bioverfügbarkeit von Nisoldipin ist bei Patienten mit Leberzirrhose auf das Vierfache erhöht. Daher ist bei diesen Patienten eine Dosisreduzierung angezeigt (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nach akuter oraler Verabreichung ist Nisoldipin nur geringgradig toxisch.
Bei Ratten wurde in subakuten und subchronischen Toxizitätsstudien Nisoldipin in Dosen bis 100 mg/kg p.o. ohne Schäden vertragen. Chronische Verabreichung an Mäuse (21 Monate) und Ratten (2 Jahre) ergaben keine Hinweise auf eine Arzneimittel-bezogene karzinogene Wirkung.
Chronische Versuche am Hund mit bis zu einjähriger Behandlungsdauer wurden in Dosen bis einschließlich 3 mg/kg p.o. ohne Schädigung vertragen.
In Studien zu Fertilität, Embryotoxizität und peri-/postnataler Entwicklung an Ratten wurden Dosen bis 10 mg/kg p.o. ohne Schädigung vertragen.
Studien an Kaninchen ließen nach Dosen bis 10 mg/kg p.o. weder allgemein embryologische noch spezifische teratogene Effekte erkennen.
In einer Embryotoxizitätsstudie an Affen verursachte eine eindeutig maternal - toxische Dosis (100 mg/kg p.o.) phalangiale Defekte.
Nisoldipin zeigte in in-vitro und in-vivo Tests keine mutagenen Eigenschaften.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Maisstärke
mikrokristalline Cellulose
Lactose-Monohydrat
Povidon
Natriumlaurylsulfat
Magnesiumstearat
Hypromellose
Macrogol 4000
Titandioxid (E 171),
Eisenoxid, rot (E 172).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Polypropylen Blisterpackung (rot opak), versiegelt mit Aluminium-Hartfolie.
Packungsgrößen: 28 Stück

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die lichtempfindliche Wirksubstanz von Syscor®-Filmtabletten ist innerhalb der Verpackung lichtgeschützt; deshalb wird geraten, die Tabletten erst unmittelbar vor der Einnahme aus der Packung zu nehmen.

7. Inhaber der Zulassung

Bayer Austria Ges.m.b.H.
Herbststraße 6 - 10
1160 Wien

8. Zulassungsnummer

1–18700

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

15. Juni 1989 / 5. Jänner 2011

10. Stand der Information

Mai 2014

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:
Rezept- und apothekenpflichtig.