

BILAG III
PRODUKTRESUMÉER

PPRDUKTRESUMÉ

ORAL ANVENDELSE SUSPENSION FOR ANVENDELSE TIL BØRN

1. LÆGEMIDLETS NAVN

CPMP/24844/02

<Handels navn>

2 KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Cisaprid 1 mg/ml.

For 100/200/500 ml:

Cisaprid... mg (as cisapridmonohydrat.....udfyldes i henhold til det aktuelle præparat)

Suspensionen indeholder..... mg saccharose pr. ml (udfyldes i henhold til det aktuelle præparat)

For indholdsstoffer se afsnit 6.1.

3 LÆGEMIDDELFORM

Oral suspension.

Udfyldes i henhold til det aktuelle præparat.

4 KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Oral suspension til spædbørn og børn:

MÅ KUN ANVENDES TIL BØRN

Behandling af påvist patologisk gastro-oesofagal reflux sygdom (GERD), når andre behandlingsmuligheder har slået fejl hos nyfødte, spædbørn og børn op til 36 måneder.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Denne lægemiddelform er kun til brug for børn.

Behandling med Cisaprid bør kun gives i hospitalsregi under nøje overvågning af specialister med erfaring i behandling af de indikerede tilstande.

Cisaprid bør gives 15 minutter før måltider og i passende tid inden sengetid når en fjerde dosis er nødvendig.

Cisaprid indgives med en doseringspipette.

Dosis pr. indtagelse er 0,2 mg/kg (dvs. 1 ml/5 kg), 3 til 4 gange dagligt, og total daglig dosis må ikke overstige 0,8 mg/kg/dag.

(Hver inddeling på doseringspipetten svarer til dosis pr. kilogram og pr. indtagelse; for eksempel svarer 4 til dosis, pr. indtagelse, for et barn på 4 kilo)(som eksempel; kan udfyldes efter behov)

Cisaprid bør ikke gives sammen med grapefrugtjuice (se afsnit 4.5 ”Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion”).

Lever- og nyreinsufficiens

Det anbefales at halvere den daglige dosis ved lever og nyreinsufficiens.

4.3 Kontraindikationer

<Handels navn> er kontraindikeret under følgende omstændigheder:

- Kendt overfølsomhed overfor cisaprid eller andre af indholdsstofferne
- Samtidig indtagelse af peroral og parenterale potente cytochrome P 450 3A4 (CYP 3A4) inhiberende lægemidler (se afsnit 4.5 "Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion"), inklusiv:
 - azol antisvampemidler
 - makrolidantibiotika
 - HIV proteaseinhibitorer
 - Nefazodon
- Samtidig indtagelse af lægemidler, der vides at inducere torsade de pointes/eller forlænge QT-intervallet (se afsnit 4.5 "Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion")
- Hypokaliæmi eller hypomagnesiæmi
- Klinisk signifikant bradykardi
- Andre klinisk signifikante hjerterytmelidelser
- Dekompenseret hjerteinsufficiens
- Kendt medfødt langt QT-interval, eller arveligt langt QT syndrom i familien
- I tilfælde af fruktoseintolerance, glukose- og galaktosemalabsorptionsyndrom eller sukkroseisomaltasemangel.

Dette lægemiddel bør ikke anvendes når stimulering af den gastro-intestinale motilitet kan være skadelig: organiske okklusioner.

Brugen af dette lægemiddel er generelt ikke tilrådeligt til præmature børn (se afsnit 4.4 "Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen").

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

ADVARSEL:

Inden <Handels navn> ordineres er det nødvendigt, at overveje og vurdere den potentielle risiko for arytmier, der kan være alvorlige eller fatale.

Cisaprid bør ikke anvendes som "anti-gylpe behandling".

Præmature nyfødte

Det frarådes generelt at bruge Cisapride til for tidligt fødte nyfødte. Såfremt det er absolut nødvendigt, bør behandlingen af for tidligt fødte nyfødte begrænses til specialiserede intensiv afdelinger og Cisapride bør kun gives under konstant hjertermonitorering.

Den maksimale daglige dosis bør ikke overstige 0,8 mg/kg/dag (den orale suspension bør anvendes til spædbørn og børn). Den daglige dosis bør deles i flere doser af < 0,2 mg/kg.

Nyfødte, spædbørn og børn op til 36 måneder

Patienter med, eller som formodes at have nedenstående risikofaktorer for hjerterarytmi, skal vurderes før behandling med cisaprid, og fordele skal vejes op mod potentielle risici for arytmier:

Patienter med risiko for hjerterytmeforstyrrelser defineres som patienter med anamnese med hjertesygdom (ventrikulære arytmier, anden- eller trediegrads atrioventrikulært blok, sinusknude dysfunktion, iskæmisk hjertesygdom, hjerteinsufficiens), pludselige dødsfald i familien, nyreinsufficiens, alvorlig lungesygdom, respirationsinsufficiens, prædisponerende faktorer for elektrolytforstyrrelser (specielt patienter der behandles med diuretika, der medfører hypokaliæmi og patienter der behandles akut med insulin), patienter med opkastninger og/eller længerevarende diarré.

For alle behandlede patienter bør der foretages EKG og laboratorieprofil før og under behandling.

Under behandling bør alle patienter overvåges nøje, for at kunne identificere fremkomsten af risikosituationer, såsom opkastning eller længerevarende diarré.

Cisaprid bør ikke ordineres til patienter med et QTc-interval > 450 msek. eller med ikke-korrigerede elektrolytforstyrrelser (se afsnit 4.3 "Kontraindikationer").

I tilfælde af fruktoseintolerance, glukose- og galaktosemalabsorptionsyndrom eller sukroseisomaltasemangel, bør <Handels navn> oral suspension ikke anvendes grundet tilstedeværelsen af sukrose (se afsnit 4.2 "Kontraindikationer"). (kan inkluderes efter behov)

Forsigtighedsregler ved brug:

I tilfælde af nyresvigt eller leverinsufficiens, anbefales det, at halvere den daglige dosis.

I tilfælde af diabetes eller en diæt med et lavt sukkerindhold, bør sukroseindholdet overvejes: ...ml oral suspension indeholder ...g sukrose. (kan inkluderes efter behov)

Dette lægemiddel indeholder ...mg/ml natrium, hvilket bør overvejes ved patienter på en diæt med lavt natriumindhold. (kan inkluderes efter behov)

Forsigtighed anbefales ved patienter der behandles med perorale antikoagulantia (se afsnit 4.5 "Interaktioner").

Patienter der får ordineret Prepulsid skal tydeligt instrueres i, at diskutere eventuelle ændringer i deres medicinering, inklusiv selv-medicinering, med deres praktiserende læge eller med apoteket med hensyn til muligheder for interaktion (se afsnit 4.5 "Interaktioner").

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Cisapride påvirker ikke digoxin og propranolols farmakokinetik.

Kontraindikerede samtidige produkter

Cisapride metaboliseres hovedsageligt via CYP3A. Samtidig peroral anvendelse eller parenteral brug af potente inhibitorer af dette cytochrom kan resultere i forøgede plasmaniveauer af Cisaprid og kan forøge risikoen for QT-forlængelse og alvorlige hjerterytmier, inklusiv ventrikulær takykardi, ventrikelflimmer, torsade de pointes. Derfor er samtidig anvendelse af følgende lægemidler kontraindiceret med Prepulsid (se afsnit 4.3 "Kontraindikationer"):

- Perorale eller parenterale azol antisvampemidler: ketoconazol, itraconazol, miconazol, fluconazol
- Perorale eller parenterale makrolidantibiotika: specielt azithromycin, erythromycin, clarithromycin, troleandomycin
- HIV proteaseinhibitorer: analogt med retonavir og indinavir, hvor *in vitro* studier indikerer en potent CYP3A4 inhibitoreffekt, mens sequinavir kun er en svag inhibitor
- Nefazodon
- Lægemidler der vides at forlænge QT-intervallet og/eller at inducere torsade de pointes: klasse IA antiarytmika (kinidin, hydrokinidin, disopyramid og procainamid) og klasse III antiarytmika (amiodaron og sotalol); bepridil, halofantrin, visse quinolonantibiotika (specielt sparfloracin, grepafloxacin, gatifloxacin, moxifloxacin), tri- og tetracykliske antidepressiva (amitriptylin, maprotilin); vincamin; antipsykotika (såsom phenotiaziner, pimoqid, sertindol, haloperidol, droperidol, sultoprid); ziprasidon; diphemanil; visse antihistaminer (såsom astemizol og terfenadin).

Samtidige produkter som frarådes

Ved anvendelse af Cisaprid er gentagen indtagelse af grapefrugtsaft ikke anbefalet, grundet den mulige stigning i cisaprids biotilgængelighed (se afsnit 4.2 "Dosering og indgivelsesmåde").

Samtidige produkter der kræver forsigtighed

Perorale antikoagulantia (beskrevet for acenocoumarol): samtidig behandling kan medføre en øget antikoagulerende effekt, samt risiko for blødning. Hyppigere kontrol af protrombintiden og INR undersøgelse er påkrævet. Tilpasning af den peroral anvendelse dosis af antikoagulantia under behandling med cisaprid og 8 dage efter seponering bør overvejes.

Samtidige produkter der skal tages højde for

En kortvarig øgning af den sedative effekt af diazepam, grundet øget absorptions hastighed, kan forekomme.

Cimetidin: der forekommer en lille øgning i cisaprids biotilgængelighed, der vurderes ikke at være klinisk signifikant.

4.6 Graviditet og amning

Dette produkt er kun beregnet til børn.

Der skal mindes om, at hos dyr er der ingen påvirkning af primær fertilitet, ingen primær embryotoksisk- og ingen teratogen effekt. I forsøg med en stor population af mennesker, har Cisaprid ikke vist stigning i anomaliteter hos fosteret. Dog bør den forventede terapeutiske gevinst vejes i forhold til de potentielle farer inden Prepulsid gives under graviditet, specielt under første trimester.

På trods af at udskillelsen i modermælk er minimal, anbefales det ikke mødre at amme mens de tager cisaprid.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Dette produkt er kun beregnet til børn.

Der skal mindes om, at <Handelsnavn> ikke påvirker den psykomotoriske funktion og ikke inducerer sedation eller døsigthed. <Handelsnavn> kan dog øge absorptionen af centralnervesystemdeprimerende stoffer, såsom barbiturater og alkohol. Der bør derfor udvises forsigtighed når <Handelsnavn> gives sammen med disse stoffer.

4.7 Bivirkninger

Der er rapporteret tilfælde af QT-forlængelse hos præmature børn, hvor dosis generelt har oversteget 0,8 mg/kg/dag.

Der er rapporteret tilfælde af QT-forlængelse og/eller alvorlige og nogle gange fatale ventrikulære arytmier, såsom torsade de pointes, ventrikulær takykardi og ventrikelflimmer. I de fleste tilfælde fik patienterne flere andre typer medicin, inklusiv CYP3A4 inhibitorer og/eller havde eksisterende hjertesygdom eller risikofaktorer for arytmier (se afsnit 4.5 "Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion", afsnit 4.3 "Kontraindikationer" og afsnit 4.4 "Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen").

Følgende bivirkninger er ligeledes rapporteret:

Almindelige (>1/100<1/10)

Som følge af produktets farmakologiske egenskaber kan forbigående abdominale kramper, borborygmi og diarré ses. Når der opstår diarré hos børn, bør dosis reduceres.

Usædvanlige (>1/1000<1/100)

Tilfælde af hypersensitivitet, inklusiv udslæt, urticaria og kløe, mild forbigående hovedpine eller svimmelhed er lejlighedsvis rapporteret. Dosisrelateret øget miktionsfrekvens er ligeledes rapporteret.

Meget sjældne (<1/10000)

Der er i enkeltstående tilfælde rapporteret om krampeanfald og ekstrapyramidale bivirkninger.
Reversible tilfælde af gynækomasti og galaktoré, sommetider i forbindelse med hyperprolactinæmi er ligeledes rapporteret.
Reversible leverfunktionsabnormaliteter med eller uden cholestase er rapporteret.
Bronchospasme.

4.8 Overdosering

Symptomer: Symptomerne efter overdosering er abdominale kramper og øget afføringsfrekvens. Forlængelse af QT-interval kan ligeledes opstå, samt alvorlige ventrikulære arytmier, inklusiv torsade de pointes. Hos spædbørn (<1 år), er ligeledes observeret mild sedation, apati og atoni.

Behandling: I tilfælde af overdosering er hospitalsbehandling nødvendig. Klinisk og elektrokardiografisk overvågning anbefales. Prædisponerende faktorer for QT-forlængelse såsom elektrolytforstyrrelser (specielt hypokalæmi eller hypomagnesæmi) og bradykardi bør undersøges og behandles.

5. FARMAKOLOGISKE OPLYSNINGER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk gruppe: Peristaltikfremmende midler.

ATC-kode: A 03 FA 02

In vitro forsøg har vist, at cisaprid er en serotonin (5-HT) receptor agonist.

Cisaprid øger den gastrointestinale motilitet.

Cisaprid virkningsmekanisme skyldes hovedsageligt en øget fysiologisk frigivelse af acetylcholin ved plexus myentericus.

Cisaprid stimulerer ikke muscarine eller nicotine receptorer, ligesom det heller ikke hæmmer aktiviteten af acetylcholinesterase.

Cisapride har, i terapeutiske doser, ingen blokerende effekt på dopaminerge receptorer.

Virkning på gastrointestinal motilitet

- Esofagus: Cisapride øger den esofageale peristaltiske aktivitet; cisaprid øger tonus i den nedre esofagus sfinkter, både hos raske frivillige og hos patienter med gastro-oesofagal reflux og forbedrer den oesofagale clearance.
- Ventriklen: Cisapride øger gastroduodenal kontraktilitet; Cisapride forbedrer gastroduodenal tømning.
- Tarmen: Cisapride forbedrer den intestinale propulsive aktivitet og forbedrer transittiden i tynd- og tyktarmen.

Cisaprids farmakologiske virkning indtræder ca. 30 til 60 minutter efter peroral anvendelse indgift.

Andre virkninger

- På grund af den manglende direkte cholinomimetiske effekt, øger cisaprid hverken den basale eller den pentagastrininducerede mavesyresekretion.
- På grund af dens manglende affinitet for dopaminerge receptorer, øger cisaprid sjældent prolaktinniveauer.

5.2. Farmakokinetiske egenskaber

Efter peroral administration absorberes cisaprid hurtigt og fuldstændigt, men den absolutte biotilgængelighed er 40 til 50%, grundet en udbredt metabolisme i tarmen, samt en "first-pass"-effekt i leveren.

Maksimal plasmakoncentration ses efter 1-2 timer.

Den bedste biotilgængelighed opnås når indtagelsen finder sted 15 minutter før måltider. Cisaprid metaboliseres hovedsageligt gennem cytochrom P450 3A4; det metaboliseres hovedsageligt ved oxidativ N-dealkylering og aromatisk hydroxylering. Norcisaprid er en af hovedmetabolitterne. Eliminationshalveringstiden for cisaprid er ca. 10 timer.

Udskillelsen sker næsten ligeligt fordelt mellem urin og fæces, næsten udelukkende i form af metabolitter. Udskillelsen i modermælk er meget begrænset.

Cisaprids kinetik er lineær ved doser mellem 5 og 20 mg.

Ved "steady-state" svinger prædoseringsplasmaniveauet om morgenen og topniveauet om aftenen mellem 10-20 ng/ml og 30-60 ng/ml ved 5 mg cisaprid tre gange daglig, og mellem 20-40 ng/ml og 50-100 ng/ml ved 10 mg cisaprid tre gange daglig.

Der er ingen ophobning eller ændring i metabolisme ved indgift af gentagne doser.

De kinetiske parametre påvirkes ikke af nyresvigt, bortset fra ophobning af norcisaprid.

Hos patienter med nedsat leverfunktion, kan plasmaelimineringshalveringstiden være øget, uden ændring af biotilgængeligheden.

Hos ældre er "steady-state" plasmaniveauerne generelt højere (moderat stigning i biotilgængelighed). Dog er terapeutiske doser tilsvarende de, der anvendes til yngre patienter.

Cisaprid er i høj grad bundet til plasmaproteiner (97,5%).

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Elektrofysiologiske in vivo og in vitro forsøg har vist, at cisaprid under bestemte forhold kan forlænge hjerte repolarisationen. Under disse forhold kan dette føre til forlængelse af QT-intervallet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjælpestoffer

Udfyldes i henhold til det aktuelle præparat.

6.2 Uforligeligheder

Udfyldes i henhold til det aktuelle præparat.

6.3 Opbevaringstid

Udfyldes i henhold til det aktuelle præparat.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Udfyldes i henhold til det aktuelle præparat.

6.5 Emballage (art og indhold)

Udfyldes i henhold til det aktuelle præparat.

6.6 Instruktioner vedrørende håndtering

Udfyldes i henhold til det aktuelle præparat.

INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN *Udfyldes i henhold til det aktuelle præparat.*

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER(NUMRE)

7.

Udfyldes i henhold til det aktuelle præparat.

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Udfyldes i henhold til det aktuelle præparat.

9. REVISION AF PRODUKTRESUMÉ

Udfyldes i henhold til det aktuelle præparat.

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

PRODUKTRESUMÉ

LÆGEMIDDELFORMER TIL ANVENDELSE TIL VOKSNE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

<Handelsnavn>

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet/filmovertrukne tabletter/dispergible tabletter/brusetabletter/brusetabletter/tykketabletter/smeltetabletter/pastil/brevs (som relevant) indeholder:

Cisaprid 5 mg (som cisapridmonohydrat:udfyldes i henhold til det aktuelle præparat)

Cisaprid 10 mg (som cisapridmonohydrat:udfyldes i henhold til det aktuelle præparat)

Cisaprid 1 mg/ml oral suspension:

Cisaprid... mg (as cisapridmonohydrat.....udfyldes i henhold til det aktuelle præparat)

Suspensionen indeholder.... mg saccharose pr. ml (udfyldes i henhold til det aktuelle præparat)

For indholdsstoffer se afsnit 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Tabletter/ filmovertrukne tabletter/dispergible tabletter/bruse tabletter/brusetabletter/tykketabletter/smeltetabletter/pastil/brusegranulat/oral suspension (som relevant).

Udfyldes i henhold til det aktuelle præparat.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1. Terapeutiske indikationer

VOKSNE:

Behandling af akut og alvorlig forværring af påvist kronisk idiopatisk eller diabetisk gastroparese, når andre behandlingsmuligheder har slået fejl.

4.2. Dosering og indgivelsesmåde

Denne lægemiddelform er kun til brug for voksne.

Behandling med Cisaprid bør kun gives i hospitalsregi under nøje overvågning af specialister med erfaring i behandling af de indikerede tilstande.

Cisaprid bør gives 15 minutter før måltider og i passende tid inden sengetid (såfremt en fjerde dosis er nødvendig), sammen med noget at drikke.

Følgende dosis anbefales: 10 mg tre gange daglig til 10 mg fire gange daglig. Den daglige dosis på 40 mg bør ikke overstiges.

Cisaprid bør ikke gives sammen med grapefrugtjuice (se afsnit 4.5 ”Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion”).

Cisaprid bør kun anvendes til kort tids behandling.

Ældre

Hos ældre er steady-state plasmaniveauerne generelt højere, grundet en moderat forlængelse af eliminationshalveringstiden. Dog er de terapeutiske doser tilsvarende dem, der anvendes til yngre patienter.

Lever- og nyreinsufficiens

Det anbefales at halvere den daglige dosis ved lever og nyreinsufficiens.

4.3. Kontraindikationer

<Handelsnavn> er kontraindikeret under følgende omstændigheder:

- Kendt hypersensivitet overfor cisaprid eller andre af indholdsstofferne
- Samtidig indtagelse af perorale og parenterale potente cytochrome P 450 3A4 (CYP 3A4) inhiberende lægemidler (se afsnit 4.5 "Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion"), inklusiv:
 - azol antisvampemidler
 - makrolidantibiotika
 - HIV proteaseinhibitorer
 - Nefazodon
- Samtidig indtagelse af lægemidler, der vides at inducere torsade de pointes/eller forlænge QT-intervallet (se afsnit 4.5 "Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion")
- Hypokaliæmi eller hypomagnesiæmi
- Klinisk signifikant bradykardi
- Andre klinisk signifikante hjerterytmielidelser
- Dekompenseret hjerteinsufficiens
- Kendt medfødt langt QT-interval, eller arveligt langt QT syndrom i familien
- I tilfælde af fruktoseintolerance, glukose- og galaktosemalabsorptionsyndrom eller sukroseisomaltasemangel. (kan inkluderes efter behov)

Dette lægemiddel bør ikke anvendes når stimulering af den gastro-intestinale motilitet kan være skadelig: organiske okklusioner.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

ADVARSEL:

Inden <Handelsnavn> ordineres er det nødvendigt, at overveje og vurdere den potentielle risiko for arrytmier, der kan være alvorlige eller fatale.

Patienter med, eller som formodes at have nedenstående risikofaktorer for hjerterarytmi, skal vurderes før behandling med cisaprid, og fordele skal vejes op mod potentielle risici for arrytmier:

Patienter med risiko for hjerterytmeforstyrrelser defineres som patienter med anamnese med hjertesygdom (ventrikulære arytmier, anden- eller trediegrads atrioventrikulært blok, sinusknode dysfunktion, iskæmisk hjertesygdom, hjerteinsufficiens), pludselige dødsfald i familien, nyreinsufficiens, alvorlig lungesygdom; respirationsinsufficiens; prædisponerende faktorer for elektrolytforstyrrelser (specielt patienter der behandles med diuretika, der medfører hypokaliæmi og patienter der behandles akut med insulin), patienter med opkastninger og/eller længerevarende diarré.

For alle behandlede patienter bør der foretages EKG og laboratorieprofil før og under behandling.

Under behandling bør alle patienter overvåges nøje, for at kunne identificere fremkomsten af risikosituationer, såsom opkastning eller længerevarende diarré.

Cisapride bør ikke ordineres til patienter med et QTc-interval > 450 msek. eller med ikke-korrigerede elektrolytforstyrrelser (se afsnit 4.3 "Kontraindikationer").

I tilfælde af fruktoseintolerance, glukose- og galaktosemalabsorptionsyndrom eller sukroseisomaltasemangel, grundet tilstedeværelse af sukrose. (kan inkluderes efter behov)

Forsigtighedsregler ved brug:

I tilfælde af nyresvigt eller leverinsufficiens, anbefales det, at halvere den daglige dosis.

I tilfælde af diabetes eller en diæt med et lavt sukkerindhold, bør sukroseindholdet overvejes: ...ml oral suspension indeholder ...g sukrose. (kan inkluderes efter behov)

Dette lægemiddel indeholder ...mg/ml natrium, hvilket bør overvejes ved patienter på en diæt med lavt natriumindhold. (kan inkluderes efter behov)

Forsigtighed anbefales ved patienter der behandles med perorale antikoagulantia (se afsnit 4.5 "Interaktioner").

Patienter der får ordineret skal tydeligt instrueres i, at diskutere eventuelle ændringer i deres medicinering, inklusiv selv-medicinering, med deres praktiserende læge eller med apoteket med hensyn til muligheder for interaktion (se afsnit 4.5 "Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion").

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Cisaprid påvirker ikke digoxin og propranolols farmakokinetik.

Kontraindikerede samtidige produkter

Cisaprid metaboliseres hovedsageligt via CYP3A. Den ledsagende peroral anvendelse eller parenterale brug af potente inhibitorer af dette cytochrom kan resultere i forøgede plasmaniveauer af Cisaprid og kan forøge risikoen for QT-forlængelse og alvorlige hjerterytmier, inklusiv ventrikulær takykardi, ventrikelflimmer og torsade de pointes. Derfor er samtidig anvendelse af følgende lægemidler kontraindiceret med (se afsnit 4.3 "Kontraindikationer"):

- Perorale eller parenterale azol-antimykotika: ketoconazol, itraconazol, miconazol, fluconazol
- Perorale eller parenterale makrolidantibiotika: specielt azithromycin, erythromycin, clarithromycin, troleandomycin
- HIV-proteaseinhibitorer: analogt med zidovudine og didanosin, hvor *in vitro* studier indikerer en potent CYP3A4-inhibitoreffekt, mens zidovudine kun er en svag inhibitor
- Nefazodon
- Lægemidler der vides at forlænge QT-intervallet og/eller at inducere torsade de pointes: klasse IA-antiarytmika (kinidin, hydrokinidin, disopyramid og procainamid) og klasse III (amiodaron og sotalol); bepridil, halofantrin, visse quinolonantibiotika (specielt sparfloracin, grepafloxacin, gatifloxacin, moxifloxacin), tri- og tetracykliske antidepressiva (amitriptylin, maprotilin); vincamin; visse antipsykotika (såsom phenotiaziner, pimozid, sertindol, haloperidol, droperidol, sultoprid); Zyprexa; diphemanil; visse antihistaminer (såsom astemizol og terfenadin).

Samtidige produkter som frarådes

Ved anvendelse af er gentagen indtagelse af grapefrugtsaft ikke anbefalet, grundet den mulige stigning i cisaprids biotilgængelighed (se afsnit 4.2 "Dosering og indgivelsesmåde").

Samtidige produkter der kræver forsigtighed

Peroral anvendelse af antikoagulantia (beskrevet for acenocoumarol): samtidig behandling kan medføre en øget antikoagulerende effekt, samt risiko for blødning. Hyppigere kontrol af protrombintiden og INR undersøgelse er påkrævet. Tilpasning af den peroral anvendelse dosis af antikoagulantia under behandling med cisaprid og 8 dage efter seponering bør overvejes.

Samtidige produkter der skal tages højde for

En kortvarig øgning af den sedative effekt af diazepam, grundet øget absorptionshastighed, kan forekomme.

Cimetidin: der forekommer en lille øgning i cisaprids biotilgængelighed, der vurderes ikke at være klinisk signifikant.

Den sedative effekt af alkohol kan øges.

4.6 Graviditet og amning

Hos dyr er der ingen påvirkning af primær fertilitet, ingen primær embryotoksisk- og ingen teratogen effekt. I forsøg med en stor population af mennesker, har cisaprid ikke vist stigning i anomaliteter hos fosteret. Dog bør den forventede terapeutiske gevinst vejes i forhold til de potentielle farer inden Prepulsid gives under graviditet, specielt under første trimester.

På trods af at udskillelsen i modermælk er minimal, anbefales det ikke mødre at amme mens de tager cisaprid.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

<Handelsnavn>påvirker ikke den psykomotoriske funktion og inducerer ikke sedation eller døsighed. <Handelsnavn>kan dog øge absorptionen af centralnervesystemdeprimerende stoffer, såsom barbiturater og alkohol. Der bør derfor udvises forsigtighed når <handelsnavn>gives sammen med disse stoffer.

4.8 Bivirkninger

Der er rapporteret tilfælde af QT-forlængelse og/eller alvorlige og nogle gange fatale ventrikulære arytmier, såsom torsade de pointes, ventrikulær takykardi og ventrikelflimmer. I de fleste tilfælde fik patienterne flere andre typer medicin, inklusiv CYP3A4 inhibitorer og/eller havde eksisterende hjertesygdom eller risikofaktorer for arytmier (se afsnit 4.5 "Interaktioner med andre lægemidler og andre former for interaktion", afsnit 4.3 "Kontraindikationer" og afsnit 4.4 "Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen").

Følgende bivirkninger er ligeledes rapporteret:

Almindelige (>1/100<1/10)

Som følge af produktets farmakologiske egenskaber kan forbigående abdominale kramper, borborygmi og diarré ses.

Usædvanlige (>1/1000<1/100)

Tilfælde af hypersensitivitet, inklusiv udslæt, urticaria og kløe, mild forbigående hovedpine eller svimmelhed er lejlighedsvis rapporteret. Dosisrelateret øget miktionsfrekvens er ligeledes rapporteret.

Meget sjældne (<1/10000)

Der er i enkeltstående tilfælde rapporteret om krampeanfald og ekstrapyramidale bivirkninger.

Reversible tilfælde af gynækomasti og galaktorré, sommetider i forbindelse med hyperprolactinæmi er ligeledes rapporteret.

Reversible leverfunktionsabnormaliteter med eller uden cholestase er rapporteret.

Bronchospasme.

4.9 Overdosering

Symptomer: Symptomerne efter overdosering er abdominale kramper og øget afføringsfrekvens. Forlængelse af QT-interval kan ligeledes opstå, samt alvorlige ventrikulære arytmier, inklusiv torsade de pointes.

Behandling: I tilfælde af overdosering er hospitalsbehandling nødvendig. Indgift af aktivt kul, samt klinisk og elektrokardiografisk overvågning anbefales. Prædisponerende faktorer for QT-forlængelse såsom elektrolytforstyrrelser (specielt hypokalæmi eller hypomagnesæmi) og bradykardi bør undersøges og behandles.

5. FARMAKOLOGISKE OPLYSNINGER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk gruppe: Peristaltikfremmende midler, ATC-kode: A 03 FA 02

In vitro forsøg har vist, at cisaprid er en serotonin (5-HT) receptor agonist.

Cisaprid øger den gastrointestinale motilitet.

Cisaprid virkningsmekanisme skyldes hovedsageligt en øget fysiologisk frigivelse af acetylcholin ved plexus myentericus.

Cisaprid stimulerer ikke muscarine eller nicotine receptorer, ligesom det heller ikke hæmmer aktiviteten af acetylcholinesterase.

Cisapride har, i terapeutiske doser, ingen blokerende effekt på dopaminerge receptorer.

Virkning på gastrointestinal motilitet

- Esofagus: Cisaprid øger den esofageale peristaltiske aktivitet; cisaprid øger tonus i den nedre esofagus sfinkter, både hos raske frivillige og hos patienter med gastro-oesofagal reflux og forbedrer den oesofagale clearance.
- Ventriklen: Cisaprid øger gastroduodenal kontraktilitet; Cisapridforbedrer gastroduodenal tømning.
- Tarmen: Cisaprid forbedrer den intestinale propulsive aktivitet og forbedrer transittiden i tynd- og tyktarmen.

Cisapride farmakologiske virkning indtræder ca. 30 til 60 minutter efter peroral anvendelse indgift.

Andre virkninger

- På grund af den manglende direkte cholinomimetiske effekt, øger cisaprid hverken den basale eller den pentagastrininducerede mavesyresekretion.
- På grund af dens manglende affinitet for dopaminerge receptorer, øger cisaprid sjældent prolaktinniveauer.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Efter peroral administration absorberes cisaprid hurtigt og fuldstændigt, men den absolutte biotilgængelighed er 40 til 50%, grundet en udbredt metabolisme i tarmen, samt en "first-pass"-effekt i leveren.

Maksimal plasmakoncentration ses efter 1-2 timer.

Den bedste biotilgængelighed opnås når indtagelsen finder sted 15 minutter før måltider. Cisapride metaboliseres hovedsageligt gennem cytochrom P450 3A4 systemet; det metaboliseres hovedsageligt ved oxidativ N-dealkylering og aromatisk hydroxylering. Norcisaprid er en af hovedmetabolitterne. Eliminationshalveringstiden for cisaprid er ca. 10 timer.

Udskillelsen sker næsten ligeligt fordelt mellem urin og fæces, næsten udelukkende i form af metabolitter. Udskillelsen i modermælk er meget begrænset.

Cisapride kinetik er lineær ved doser mellem 5 og 20 mg.

Ved "steady-state" svinger prædoseringsplasmaniveauet om morgenen og topniveauet om aftenen mellem 10-20 ng/ml og 30-60 ng/ml ved 5 mg cisaprid tre gange daglig, og mellem 20-40 ng/ml og 50-100 ng/ml ved 10 mg cisaprid tre gange daglig.

Der er ingen ophobning eller ændring i metabolisme ved indgift af gentagne doser.

De kinetiske parametre påvirkes ikke af nyresvigt, bortset fra ophobning af norcisaprid.

Hos patienter med nedsat leverfunktion, kan plasmaelimineringshalveringstiden være øget, uden ændring af biotilgængeligheden.

Hos ældre er "steady-state" plasmaniveauerne generelt højere (moderat stigning i biotilgængelighed). Dog er terapeutiske doser tilsvarende de, der anvendes til yngre patienter.

Cisapride er i høj grad bundet til plasmaproteiner (97,5%).

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Elektrofysiologiske in vivo og in vitro forsøg har vist, at cisaprid under bestemte forhold kan forlænge hjerte repolarisationen. Dette kan føre til forlængelse af QT-intervallet.

6 FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjælpestoffer

Udfyldes i henhold til det aktuelle præparat.

6.2 Uforligeligheder

Udfyldes i henhold til det aktuelle præparat.

6.3 Opbevaringstid

Udfyldes i henhold til det aktuelle præparat.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Udfyldes i henhold til det aktuelle præparat.

6.5 Emballage (art og indhold)

Udfyldes i henhold til det aktuelle præparat.

6.6 Instruktioner vedrørende håndtering

Udfyldes i henhold til det aktuelle præparat.

7 INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Udfyldes i henhold til det aktuelle præparat.

8 MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER(NUMRE)

Udfyldes i henhold til det aktuelle præparat.

9 DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Udfyldes i henhold til det aktuelle præparat.

10 DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Udfyldes i henhold til det aktuelle præparat.