

ANHANG III
ZUSAMMENFASSUNGEN DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS
SUSPENSION ZUM EINNEHMEN FÜR KINDER

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

<Produktbezeichnung>

2. ZUSAMMENSETZUNG (arzneilich wirksame Bestandteile nach Art und Menge)

Cisaprid 1 mg / ml.

Für 100 / 200 / 500 ml:

Cisapridmg (als Cisaprid Monohydrat:entsprechend zu vervollständigen)

Die Suspension enthältmg Saccharose pro ml. (entsprechend zu vervollständigen)

Hilfsstoffe siehe 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Suspension zum Einnehmen.

Entsprechend zu vervollständigen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Suspension zum Einnehmen für Kleinkinder und Kinder:

NUR FÜR DEN GEBRAUCH BEI KINDERN BESTIMMT.

Zur Behandlung von nachgewiesener pathologischer gastro-ösophagealer Reflux-Erkrankung (GERD) bei Neugeborenen, Kleinkindern und Kindern bis zu einem Alter von 36 Monaten, die auf andere Behandlungsformen nicht angesprochen haben.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Diese Darreichungsform ist nur für die Anwendung bei Kindern bestimmt.

Die Behandlung mit Cisaprid sollte ausschließlich im Krankenhaus begonnen werden und es sollte eine engmaschige Therapiekontrolle durch in dem angegebenen Anwendungsgebiet erfahrene Ärzte erfolgen.

Cisaprid soll 15 Minuten vor den Mahlzeiten verabreicht werden und - falls eine vierte Dosis notwendig ist - vor dem Schlafen gehen.

Die Anwendung von Cisaprid erfolgt mittels Dosierpipette.

Die Dosis pro Einnahme beträgt 0,2 mg/kg (z.B. 1 ml/5 kg) 3-4 x pro Tag und soll eine maximale Tagesdosis von 0,8 mg/kg/Tag nicht übersteigen.

(Jede Markierung der Dosierpipette entspricht der Dosis pro Kilogramm und pro Einnahme; z.B. entspricht die Markierung 4 der Dosis pro Einnahme für ein Kind von 4 kg).

Cisaprid sollte nicht zusammen mit Grapefruit-Saft eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“).

Leber- und Nierenschädigung

Bei Leber- und Niereninsuffizienz wird empfohlen, die Tagesdosis zu halbieren.

4.3 Gegenanzeigen

<Produktbezeichnung> ist in folgenden Situationen kontraindiziert:

- bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Cisaprid oder einem der sonstigen Bestandteile
- bei gleichzeitiger Anwendung von zum Einnehmen oder parenteralen Formen potenter Cytochrom P 450 3A4 (CYP3A4) hemmender Arzneimittel (siehe Abschnitt 4.5 „Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“), wie:
 - Azol-Antimykotika
 - Makrolid-Antibiotika
 - HIV-Proteaseinhibitoren
 - Nefazodon
- bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die bekanntermaßen Torsade de Pointes hervorrufen und/oder das QT Intervall verlängern (siehe Abschnitt 4.5 „Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“)
- Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie
- klinisch signifikanter Bradykardie
- anderen klinisch signifikanten Herzrhythmusstörungen
- dekompensierter Herzinsuffizienz
- bekanntem kongenitalem langen QT Intervall oder Familienanamnese eines kongenitalen langen QT Syndroms
- bei Fruktose Intoleranz, Glukose und Galaktose Malabsorption Syndrom oder Saccharase-Isomaltase-Mangel

Dieses Arzneimittel sollte nicht verwendet werden, wenn die Stimulation der gastrointestinalen Motilität schädlich sein könnte: organische Okklusionen.

Die Verabreichung dieses Arzneimittels an Frühgeborene ist im Allgemeinen nicht ratsam (siehe Abschnitt 4.4 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

WARNUNG:

Vor der Verschreibung von <Produktbezeichnung>, ist es notwendig das potentielle Risiko von Arrhythmien, die schwerwiegend oder letal sein könnten, in Betracht zu ziehen und zu bewerten.

Cisaprid darf nicht zur Behandlung von Regurgitationen eingesetzt werden.

Frühgeborene

Grundsätzlich ist die Anwendung von Cisaprid bei Frühgeborenen nicht ratsam. Falls absolut notwendig muss die Behandlung bei Frühgeborenen auf speziellen intensivmedizinischen Stationen unter ständiger Kontrolle der Herzfunktionen erfolgen.

Die maximale Tagesdosis sollte 0,8 mg/kg/Tag nicht überschreiten (bei Kleinkindern und Kindern sollte die zum Einnehmere Suspension verwendet werden). Die Gesamttagesdosis sollte auf mehrere Einzelgaben von weniger als 0,2 mg/kg pro Gabe aufgeteilt werden.

Neugeborene, Kleinkinder und Kinder bis zu 36 Monate

Die Nutzen-Risiko-Abwägung einer Behandlung mit Cisaprid muss für Patienten neu bestimmt werden, die folgende prädisponierende Faktoren für kardiale Arrhythmien aufweisen oder bei denen die Möglichkeit für das Auftreten von solchen besteht:

Als Risiko-Patienten für Herzrhythmusstörungen werden Patienten mit Herzerkrankungen in der Anamnese (ventrikuläre Arrhythmie, AV-Block II. oder III. Grades, Sinusknotendysfunktion, ischämische Herzerkrankung, Herzinsuffizienz), mit einer Familienanamnese von plötzlichem Herztod, mit Niereninsuffizienz, schwerwiegenden pulmonalen Erkrankungen, respiratorischer Insuffizienz, mit Risikofaktoren für Störungen des Elektrolythaushaltes (speziell bei Patienten, die Diuretika einnehmen, die eine Hypokaliämie verursachen können und Patienten, die mit Insulin auf Notfallbasis behandelt werden), sowie Patienten mit Erbrechen und/oder lang anhaltender Diarrhoe, definiert.

Bei allen behandelten Patienten sollte ein EKG und eine Laboruntersuchung vor und während der Behandlung durchgeführt werden.

Alle Patienten sollten während der Behandlung engmaschig überwacht werden, um das Auftreten von Risikosituationen wie Erbrechen oder lang anhaltene Diarrhoe zu identifizieren.

Cisaprid sollte nicht bei Patienten mit einem QTc Intervall > 450 msec oder nicht korrigierten Störungen des Elektrolythaushaltes angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3 „Gegenanzeigen“).

Im Fall einer Fruktose Intoleranz, eines Glukose und Galaktose Malabsorption Syndroms oder eines Saccharase-Isomaltase-Mangels, darf <Produktbezeichnung> zum Einnehmen Suspension wegen des Vorhandenseins von Saccharose nicht verwendet werden (siehe Abschnitt 4.3 „Gegenanzeigen“) (entsprechend zu vervollständigen)

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:

Im Falle einer Nieren- oder Leberinsuffizienz wird empfohlen, die Tagesdosis zu halbieren.

Im Falle von Diabetes oder einer zuckerarmen Diät, sollte der Saccharose-Gehalt berücksichtigt werden: ml der zum Einnehmen Suspension beinhalten ... mg von Saccharose (entsprechend zu vervollständigen).

Dieses Arzneimittel enthält ...mg/ml Natrium. Dies sollte bei Patienten, die eine strenge natriumarme Diät einhalten, berücksichtigt werden (entsprechend zu vervollständigen).

Vorsicht ist angebracht im Falle der Anwendung bei Patienten, die mit zum Einnehmen Antikoagulantien behandelt werden (siehe Abschnitt 4.5 „Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“).

4.5 Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Cisaprid hat keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Digoxin und Propranolol.

Kontraindizierte Kombinationen:

Cisaprid wird hauptsächlich über CYP3A4 metabolisiert. Die gleichzeitige zum Einnehmen oder parenterale Anwendung von potenten Inhibitoren dieses Cytochroms kann zu einem Anstieg des Plasmaspiegels von Cisaprid und des Risikos einer QT-Verlängerung sowie schwerer kardialer Arrhythmien, einschließlich ventrikulärer Tachykardie, Kammerflimmern und Torsade de Pointes, führen. Daher ist die gleichzeitige Anwendung folgender Arzneimittel mit Cisaprid kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 „Gegenanzeigen“):

- Zum Einnehmen oder parenterale Formen von Azol-Antimykotika: Ketoconazol, Itraconazol, Miconazol, Fluconazol
- Zum Einnehmen oder parenterale Formen von Makrolid-Antibiotika: vor allem Azithromycin, Erythromycin, Clarithromycin, Troleandomycin
- HIV-Protease-Inhibitoren: Ritonavir und Indinavir einschließlich analoger Substanzen, die in In-vitro Studien einen starken inhibitorischen Effekt auf CYP3A4 bewiesen haben, Saquinavir hingegen scheint ein schwacher Inhibitor zu sein
- Nefazodon
- Arzneimittel, die für eine Verlängerung des QT-Intervalls bekannt sind und/oder Torsade de Pointes induzieren: Klasse IA Anti-Arrhythmika (Chinidin, Dihydrochinidin, Disopyramid, Procainamid) und Klasse III Anti-Arrhythmika (Amiodaron, Sotalol); Bepridil, Halofantrin, bestimmte Gyrasehemmer (vor allem Sparfloxacin, Grepafloxacin, Gatifloxacin, Moxifloxacin), tri- und tetrazyklische Antidepressiva (Amytriptilin, Maprotilin); Vincamin; Neuroleptika (wie Phenotiazine, Pimozid, Sertindol, Haloperidol, Droperidol, Sultoprid); Ziprasidon; Diphemanil; bestimmte Antihistaminika (wie Astemizol und Terfenadin)

Kombinationen, die nicht zu empfehlen sind:

Wiederholtes Trinken von Grapefruit-Saft während der Verwendung von Cisaprid ist aufgrund einer möglichen Erhöhung der Bioverfügbarkeit von Cisaprid nicht ratsam (siehe Abschnitt 4.2 „Dosierung, Art und Dauer der Anwendung“).

Kombinationen, die mit Vorsicht angewendet werden müssen:

Zum Einnehmen Antikoagulantien (beschrieben für Acenocoumarol): gleichzeitige Behandlung kann eine Erhöhung des antikoagulativen Effekts und des Risikos einer Hämorrhagie verursachen. Eine häufigere Kontrolle der Prothrombin-Zeit und Thromboplastinzeit (INR) sind notwendig. Eine Dosisanpassung zum Einnehmer Antikoagulantien sollte während der Behandlung mit Cisaprid und 8 Tage nach Beendigung erwogen werden.

Kombinationen, auf die geachtet werden muss:

Eine transiente Erhöhung der sedativen Effekte von Diazepam kann aufgrund einer Erhöhung der Resorptionsrate auftreten.

Cimetidin: Es besteht eine leichte Erhöhung in der Bioverfügbarkeit von Cisaprid, die nicht als klinisch relevant beurteilt wird.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Dieses Produkt ist ausschließlich für Kinder indiziert.

Es wird darauf hingewiesen, dass es im Tierversuch keinen Effekt auf die primäre Fertilität, keine primäre Embryotoxizität und keinen teratogenen Effekt gab. Aus einer großangelegten Bevölkerungsstudie am Menschen geht hervor, dass unter Cisaprid keine Erhöhung an fetalen Anomalien beobachtet wurde. Dennoch sollte der antizipierte therapeutische Nutzen gegen potentielle Risiken abgewogen werden, bevor <Produktbezeichnung> während der Schwangerschaft verabreicht wird, speziell während des ersten Trimenons.

Trotz einer nur minimalen Ausscheidung in die Muttermilch, wird Frauen abgeraten, während der Einnahme von <Produktbezeichnung> zu stillen.

4.7 Auswirkung auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Dieses Produkt ist ausschließlich für Kinder indiziert.

Es wird darauf hingewiesen, dass <Produktbezeichnung> keine Auswirkungen auf die psychomotorische Funktion hat und keine Sedierung oder Benommenheit induziert. <Produktbezeichnung> kann jedoch die Resorption von ZNS dämpfenden Stoffen, wie Barbiturate und Alkohol, beschleunigen. Daher ist bei der Einnahme von <Produktbezeichnung> Vorsicht geboten.

4.8. Nebenwirkungen

Einige Fälle einer QT-Verlängerung wurden bei Frühgeborenen bei einer Dosis, die im Allgemeinen 0,8 mg/kg/Tag überstieg, berichtet.

Fälle einer QT-Verlängerung und/oder schwere und manchmal letale ventrikuläre Arrhythmien, wie Torsade de Pointes, ventrikuläre Tachykardie und Kammerflimmern, wurden berichtet. In den meisten Fällen erhielten die Patienten zahlreiche andere Arzneimittel, einschließlich CYP3A4 Inhibitoren und/oder hatten eine bereits bestehende Herzerkrankung oder Risikofaktoren für Arrhythmien (siehe Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“, Abschnitt 4.3 „Gegenanzeigen“ und Abschnitt 4.4 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

Über folgende Nebenwirkungen wurden berichtet:

Häufig (>1/100 <1/10)

Aufgrund der pharmakologischen Wirkung des Produktes können vorübergehend abdominelle Krämpfe, Darmgeräusche und Diarrhoe auftreten. Bei Auftreten von Durchfall bei Kindern sollte die Dosis reduziert werden.

Gelegentlich (>1/1000 <1/100)

Fälle von Überempfindlichkeitsreaktionen wie Hautausschlag, Urtikaria und Pruritus, leichten und vorübergehenden Kopfschmerzen oder leichte Benommenheit wurden gelegentlich berichtet. Ebenso wurde über eine dosisabhängige häufigere Harnausscheidung berichtet.

Sehr selten (<1 in 10 000)

Es liegen Einzelfallmeldungen über Krampfanfälle und extrapyramidale Effekte vor.

Seltene reversible Fälle von Gynäkomastie und Galaktorrhoe, manchmal im Zusammenhang mit Hyperprolaktinämie, wurden ebenfalls berichtet.

Reversible Leberfunktionsstörungen mit und ohne Cholestase wurden berichtet.

Bronchospasmus.

4.9 Überdosierung

Symptome: Die nach einer Überdosierung auftretenden Symptome sind abdominelle Krämpfe und erhöhte Stuhlfrequenz. Eine QT-Intervall-Verlängerung sowie schwere ventrikuläre Arrhythmien, einschließlich Torsade de Pointes, können ebenfalls auftreten. Bei Kleinkindern (< 1 Jahr) wurden auch leichte Sedierung, Apathie und Atonie beobachtet.

Behandlung: Im Falle einer Überdosierung ist eine Behandlung im Krankenhaus notwendig. Es wird eine klinische Überwachung einschließlich EKG empfohlen. Prädisponierende Faktoren für eine QT-Verlängerung wie Störungen des Elektrolythaushaltes (insbesondere Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie) und Bradykardie müssen untersucht und behandelt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Prokinetika

ATC Code: A03F A02

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Cisaprid ein Serotonin (5-HT₄)-Rezeptoragonist ist.

Cisaprid erhöht die gastro-intestinale Motilität.

Der Wirkmechanismus von Cisaprid basiert hauptsächlich auf einer Erhöhung der physiologischen Freisetzung von Acetylcholin am Auerbachschen Plexus.

Cisaprid stimuliert weder die Muskarin- oder Nikotin-Rezeptoren noch hemmt es die Acetylcholinesterase Aktivität.

Cisaprid hat in therapeutischen Dosen keine blockierende Wirkung auf dopaminerge Rezeptoren.

Wirkungen auf die gastro-intestinale Motilität

- Oesophagus: Cisaprid verstärkt die oesophageale Peristaltik; es erhöht den Tonus im Bereich des unteren Oesophagussphinkters bei Freiwilligen wie auch bei Patienten mit gastro-oesophagealem Reflux und verbessert die oesophageale Clearance.
- Magen: Cisaprid erhöht die Kontraktilität und verbessert die Entleerung des Magens und des Duodenums: Cisaprid fördert die intestinale Peristaltik und beschleunigt die Dünn- und Dickdarmpassage.

Der Beginn der pharmakologischen Wirkung von Cisaprid setzt ca. 30 bis 60 Minuten nach der zum Einnehmenen Einnahme ein.

Andere Wirkungen

- Durch das Fehlen einer direkten cholinomimetischen Wirkung erhöht Cisaprid nicht die basale oder Pentagastrin-induzierte Magensäure-Sekretion.
- Infolge seiner niedrigen Affinität zu dopaminergen Rezeptoren erhöht Cisaprid selten die Prolaktin-Spiegel.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach zum Einnehmener Einnahme wird Cisaprid sehr schnell und vollständig resorbiert, aber seine absolute Bioverfügbarkeit beträgt, aufgrund eines intensiven intestinalen Metabolismus und eines hepatischen First-Pass-Effekts, 40 bis 50 %.

Maximale Plasma-Spiegel werden innerhalb von 1 bis 2 Stunden erreicht.

Eine bessere Bioverfügbarkeit wird erreicht, wenn die Einnahme 15 Minuten vor den Mahlzeiten erfolgt. Cisaprid wird hauptsächlich über Cytochrom P450 3A4 und hauptsächlich durch oxidative N-Dealkylierung und aromatische Hydroxilierung metabolisiert. Norcisaprid ist einer der Hauptmetaboliten. Die Eliminations-Halbwertszeit von Cisaprid beträgt rund 10 Stunden.

Die Ausscheidung erfolgt nahezu zu gleichen Teilen über Stuhl und Urin und beinahe vollständig als Metaboliten. Seine Ausscheidung über die Muttermilch ist sehr gering.

Das pharmakokinetische Verhalten von Cisaprid ist linear im Dosisbereich zwischen 5 und 20 mg. Im Fließgleichgewicht bewegen sich die morgendlichen Plasmaspiegel vor der Applikation und die abendlichen maximalen Plasmaspiegel zwischen 10-20 ng/ml und 30-60 ng/ml für 5 mg Cisaprid dreimal täglich und zwischen 20-40 ng/ml und 50-100 ng/ml für 10 mg Cisaprid dreimal täglich. Bei wiederholter Anwendung findet weder eine Akkumulation noch eine Änderung der Metabolisierung statt.

Die kinetischen Parameter werden durch eine Niereninsuffizienz mit Ausnahme einer Norcisaprid Akkumulation nicht beeinflusst.

Bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung kann die Plasma-Eliminationshalbwertszeit, ohne Veränderung der Bioverfügbarkeit, erhöht sein.

Bei älteren Patienten sind die steady-state Plasmaspiegel im Allgemeinen höher (mäßiger Anstieg der Bioverfügbarkeit). Die therapeutischen Dosen sind jedoch ähnlich wie bei jüngeren Patienten.

Cisaprid wird weitgehend an Plasmaproteine gebunden (97,5 %).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Kardio-elektrophysiologische in-vitro-und-in-vivo Studien haben gezeigt, dass Cisaprid unter bestimmten Umständen die Repolarisation am Herzen verlängern kann. Das kann unter diesen Bedingungen zu einer Verlängerung des QT-Intervalls führen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Hilfsstoffe

entsprechend zu vervollständigen.

6.2 Inkompatibilitäten

entsprechend zu vervollständigen.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

entsprechend zu vervollständigen.

6.4 Besondere Lagerungshinweise

entsprechend zu vervollständigen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

entsprechend zu vervollständigen.

6.6 Hinweise für die Handhabung

entsprechend zu vervollständigen.

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

entsprechend zu vervollständigen

8. ZULASSUNGSNUMMER

entsprechend zu vervollständigen.

9. DATUM DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

entsprechend zu vervollständigen.

10. STAND DER INFORMATION

entsprechend zu vervollständigen.

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS
FORMULIERUNGEN FÜR DIE ANWENDUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

<Produktbezeichnung>

2. ZUSAMMENSETZUNG (arzneilich wirksame Bestandteile nach Art und Menge)

Jede Tablette / Filmtablette / Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen / Tablette zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen / Brausetablette / Kautablette / Lyophilisat zum Einnehmen / Lutschtablette / Beutel (*entsprechend*) enthält :

Cisaprid 5 mg (*als Cisaprid Monohydrat: ... entsprechend zu vervollständigen*)

Cisaprid 10 mg (*als Cisaprid Monohydrat: ... entsprechend zu vervollständigen*)

Cisaprid 1 mg/ml.

Für 100 / 200 / 500 ml:

Cisaprid ... mg (als Cisaprid Monohydrat: ... entsprechend zu vervollständigen)

Die Suspension enthält ... mg Saccharose per ml (entsprechend zu vervollständigen)

Hilfsstoffe siehe 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette / Filmtablette / Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen / Tablette zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen / Brausetablette / Kautablette / Lyophilisat zum Einnehmen / Brausegranulat / Suspension zum Einnehmen (wie zutreffend)

Entsprechend zu vervollständigen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

ERWACHSENE:

Zur Behandlung akuter und schwerer Exazerbation einer nachgewiesenen chronischen idiopathischen oder diabetischen Gastroparese nach Versagen anderer Behandlungsmethoden.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Diese Darreichungsform ist nur für die Anwendung bei Erwachsenen bestimmt.

Die Behandlung mit Cisaprid sollte ausschließlich im Krankenhaus begonnen werden und es sollte eine engmaschige Therapiekontrolle durch in dem angegebenen Anwendungsgebiet erfahrene Ärzte erfolgen.

Cisaprid soll zusammen mit etwas Flüssigkeit 15 Minuten vor den Mahlzeiten verabreicht werden und - falls eine vierte Dosis notwendig ist - vor dem Schlafen gehen.

Die folgende Dosierung wird empfohlen: 10 mg 3x täglich bis 10 mg 4x täglich. Die maximale Tagesdosis von 40 mg sollte nicht überschritten werden.

Cisaprid sollte nicht zusammen mit Grapefruit-Saft eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“).

Cisaprid sollte nur für kurze Zeit angewendet werden.

Ältere Patienten

Normalerweise sind bei älteren Patienten die Steady-state Plasmaspiegel aufgrund einer geringgradigen Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit höher. Die therapeutischen Dosen sind jedoch ähnlich denen, die für jüngere Patienten verwendet werden.

Leber- und Nierenschädigung

Bei Leber- und Niereninsuffizienz wird empfohlen, die Tagesdosis zu halbieren.

4.3 Gegenanzeigen

<Produktbezeichnung> ist in folgenden Situationen kontraindiziert:

- bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Cisaprid oder einem der sonstigen Bestandteile
- bei gleichzeitiger Anwendung von zum Einnehmen und parenteralen Formen potenter Cytochrom P 450 3A4 (CYP3A4) hemmender Arzneimittel (siehe Abschnitt 4.5 „Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“), wie:
 - Azol-Antimykotika
 - Makrolid-Antibiotika
 - HIV-Proteaseinhibitoren
 - Nefazodon
- gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die bekanntermaßen Torsade de Pointes hervorrufen und/oder das QT Intervall verlängern (siehe Abschnitt 4.5 „Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“)
- Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie
- klinisch signifikanter Bradykardie
- anderen klinisch signifikanten Herzrhythmusstörungen
- dekompensierter Herzinsuffizienz
- bekanntem kongenitalem langen QT Intervall oder Familienanamnese eines kongenitalen langen QT Syndroms
- *bei Fruktose Intoleranz, Glukose und Galaktose Malabsorption Syndrom oder Saccharase-Isomaltase-Mangel (entsprechend zu vervollständigen)*

Dieses Arzneimittel darf nicht verwendet werden, wenn die Stimulation der gastrointestinalen Motilität schädlich sein könnte: organische Okklusionen.

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

WARNUNG:

Vor der Verschreibung von <Produktbezeichnung> ist es notwendig, das potentielle Risiko von Arrhythmien, die schwerwiegend oder letal sein könnten, in Betracht zu ziehen und zu bewerten.

Die Nutzen-Risiko-Abwägung einer Behandlung mit Cisaprid muss für Patienten neu bestimmt werden, die folgende prädisponierende Faktoren für kardiale Arrhythmien aufweisen oder bei denen die Möglichkeit für das Auftreten von solchen besteht:

Als Risiko-Patienten für Herzrhythmusstörungen werden Patienten mit Herzerkrankungen in der Anamnese (ventrikuläre Arrhythmie, AV-Block II. oder III. Grades, Sinusknotendysfunktion, ischämische Herzerkrankung, Herzinsuffizienz), mit einer Familienanamnese von plötzlichem Herztod, mit Niereninsuffizienz, schwerwiegenden pulmonalen Erkrankungen, respiratorischer

Insuffizienz, mit Risikofaktoren für Störungen des Elektrolythaushaltes (speziell bei Patienten, die Diuretika einnehmen, die eine Hypokaliämie verursachen können und Patienten, die mit Insulin auf Notfallsbasis behandelt werden) sowie Patienten mit Erbrechen und/oder lang anhaltender Diarrhoe, definiert.

Bei allen behandelten Patienten sollte ein EKG und eine Laboruntersuchung vor und während der Behandlung durchgeführt werden.

Alle Patienten sollten während der Behandlung engmaschig überwacht werden, um das Auftreten von Risikosituationen wie Erbrechen oder lang anhaltende Diarrhoe zu erkennen.

Cisaprid sollte nicht Patienten mit einem QTc Intervall > 450 msec oder nicht korrigierten Störungen des Elektrolythaushaltes verschrieben werden (siehe Abschnitt 4.3 „Gegenanzeigen“).

Im Fall einer Fruktose Intoleranz, eines Glukose und Galaktose Malabsorption Syndroms oder eines Saccharase-Isomaltase-Mangels, darf <Produktbezeichnung> wegen des Vorhandenseins von Saccharose nicht verwendet werden ((entsprechend zu vervollständigen))

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:

Im Falle einer Nieren- oder Leberinsuffizienz wird empfohlen die Tagesdosis zu halbieren.

Im Falle von Diabetes oder einer zuckerarmen Diät, sollte der Saccharose Gehalt berücksichtigt werden: ml enthält/enthalten... g Saccharose (entsprechend zu vervollständigen).

Dieses medizinische Produkt enthält ...mg/ml Natrium. Dies sollte bei Patienten, die eine strenge natriumarme Diät einhalten, berücksichtigt werden (entsprechend zu vervollständigen).

Vorsicht ist angebracht im Falle der Anwendung bei Patienten, die mit zum Einnehmen Antikoagulantien behandelt werden (siehe Abschnitt 4.5 „Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“).

Patienten, denen Cisaprid verschrieben wird, müssen eindeutig instruiert werden, jede Änderung in ihrer Medikation, auch solcher, die sie ohne ärztliche Verschreibung einnehmen, ihrem Arzt oder Apotheker in Hinsicht auf mögliche Wechselwirkungen mitzuteilen (siehe Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Cisaprid hat keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Digoxin und Propranolol.

Kontraindizierte Kombinationen:

Cisaprid wird hauptsächlich über CYP3A4 metabolisiert. Die gleichzeitige zum Einnehmen oder parenterale Anwendung von potenten Inhibitoren dieses Cytochroms kann zu einem Anstieg des Plasmaspiegels von Cisaprid und des Risikos einer QT-Verlängerung sowie schwerer kardialer Arrhythmien, einschließlich ventrikulärer Tachykardie, Kammerflimmern und Torsade de Pointes, führen. Daher ist die gleichzeitige Anwendung folgender Arzneimittel mit Cisaprid kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 „Gegenanzeigen“):

- Zum Einnehmen oder parenterale Formen von Azol-Antimykotika: Ketoconazol, Itraconazol, Miconazol, Fluconazol
- Zum Einnehmen oder parenterale Formen von Makrolid-Antibiotika: vor allem Azithromycin, Erythromycin, Clarithromycin, Troleandomycin

- HIV-Protease-Inhibitoren: Ritonavir und Indinavir einschließlich analoger Substanzen, die in *In-vitro* Studien einen starken inhibitorischen Effekt auf CYP3A4 bewiesen haben, Saquinavir hingegen scheint ein schwacher Inhibitor zu sein
- Nefazodon
- Arzneimittel, die für eine Verlängerung des QT-Intervalls bekannt sind und/oder Torsade de Pointes induzieren: Klasse IA Antiarrhythmika (Chinidin, Dihydrochinidin, Disopyramid, Procainamid) und Klasse III Antiarrhythmika (Amiodaron, Sotalol); Bepridil, Halofantrin, bestimmte Gyrasehemmer (vor allem Sparfloxacin, Grepafloxacin, Gatifloxacin, Moxifloxacin), tri- und tetrazyklische Antidepressiva (Amytriptilin, Maprotilin); Vincamin; Neuroleptika (wie Phenotiazine, Pimozid, Sertindol, Haloperidol, Droperidol, Sultoprid); Ziprasidon; Diphemanil; bestimmte Antihistaminika (wie Astemizol und Terfenadin).

Kombinationen, die nicht zu empfehlen sind:

Wiederholtes Trinken von Grapefruit-Saft während der Verwendung von Cisaprid ist aufgrund einer möglichen Erhöhung der Bioverfügbarkeit von Cisaprid nicht ratsam (siehe Abschnitt 4.2 „Dosierung, Art und Dauer der Anwendung“).

Kombinationen, die mit Vorsicht angewendet werden müssen:

Zum Einnehmere Antikoagulantien (beschrieben für Acenocoumarol): gleichzeitige Behandlung kann eine Erhöhung des antikoagulativen Effekts und des Risikos einer Hämorrhagie verursachen. Eine häufigere Kontrolle der Prothrombin-Zeit und Thromboplastinzeit (INR) sind notwendig. Eine mögliche Dosisanpassung zum Einnehmer Antikoagulantien sollte während der Behandlung mit Cisaprid und 8 Tage nach Beendigung erwogen werden.

Kombinationen, auf die geachtet werden muss:

Durch eine verstärkte Absorption kann es vorübergehend zu verstärkten sedativen Effekten von Diazepam kommen.

Cimetidin: Es besteht eine leichte Erhöhung in der Bioverfügbarkeit von Cisaprid, die nicht als klinisch relevant beurteilt wird.

Die sedierende Wirkung von Alkohol kann beschleunigt auftreten.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Im Tierversuch gab es keine Auswirkungen auf die primäre Fertilität, keine primären embryotoxischen und keine teratogene Effekte. Aus einer großangelegten Bevölkerungsstudie am Menschen geht hervor, dass unter Cisaprid keine Erhöhung an fetalen Anomalien beobachtet wurde. Dennoch sollte der antizipierte therapeutische Nutzen gegen potentielle Risiken abgewogen werden, bevor <Produktbezeichnung> während der Schwangerschaft verabreicht wird, speziell während des ersten Trimenons.

Trotz einer nur minimalen Ausscheidung in die Muttermilch, wird Frauen abgeraten, während der Einnahme von <Produktbezeichnung> zu stillen.

4.7 Auswirkung auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

<Produktbezeichnung> hat keine Auswirkungen auf die psychomotorische Funktion und induziert keine Sedierung oder Benommenheit. Dennoch kann <Produktbezeichnung> die Resorption von ZNS dämpfenden Stoffen wie Barbiturate und Alkohol, beschleunigen. Daher ist bei der Einnahme mit diesen Stoffen Vorsicht geboten.

4.8 Nebenwirkungen

Fälle einer QT-Verlängerung und/oder schwere und manchmal letale ventrikuläre Arrhythmien, wie Torsade de Pointes, ventrikuläre Tachykardie und Kammerflimmern, wurden berichtet. In den meisten Fällen erhielten die Patienten zahlreiche andere Arzneimittel, einschließlich CYP3A4 Inhibitoren und/oder hatten eine bereits bestehende Herzerkrankung oder Risikofaktoren für Arrhythmien (siehe

Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“, Abschnitt 4.3 „Gegenanzeigen“ und Abschnitt 4.4 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

Über folgende Nebenwirkungen wurde berichtet:

Häufig (>1/100 <1/10)

Aufgrund der pharmakologischen Wirkung des Produktes können vorübergehend abdominale Krämpfe, Darmgeräusche und Diarrhoe auftreten.

Gelegentlich (>1/1000 <1/100)

Fälle von Überempfindlichkeitsreaktionen wie Hautausschlag, Urtikaria und Pruritus, leichten und vorübergehenden Kopfschmerzen oder leichte Benommenheit wurden gelegentlich berichtet. Ebenso wurde über eine dosisabhängige häufigere Harnausscheidung berichtet.

Sehr selten (<1 in 10 000)

Es liegen isolierte Berichte über Krampfanfälle und extrapyramidale Effekte vor.

Seltene reversible Fälle von Gynäkomastie und Galaktorrhoe, manchmal im Zusammenhang mit Hyperprolaktinämie, wurden berichtet.

Reversible Leberfunktionsstörungen mit und ohne Cholestase wurden berichtet.

Bronchospasmus.

4.9 Überdosierung

Symptome: Die nach einer Überdosierung auftretenden Symptome sind abdominale Krämpfe und erhöhte Stuhlfrequenz. Eine QT-Intervall-Verlängerung sowie schwere ventrikuläre Arrhythmien, einschließlich Torsade de Pointes, können ebenfalls auftreten.

Behandlung: Im Falle einer Überdosierung ist eine Behandlung im Krankenhaus notwendig. Die Anwendung von Aktivkohle sowie eine klinische Überwachung einschließlich EKG wird empfohlen. Prädisponierende Faktoren für eine QT-Verlängerung wie Störungen des Elektrolythaushaltes (insbesondere Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie) und Bradykardie müssen untersucht und behandelt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Prokinetika

ATC Code: A03F A02

In-vitro- Studien haben gezeigt, dass Cisaprid ein Serotonin (5-HT₄)-Rezeptoragonist ist.

Cisaprid erhöht die gastro-intestinale Motilität.

Der Wirkmechanismus von Cisaprid basiert hauptsächlich auf einer Erhöhung der physiologischen Ausschüttung von Acetylcholin am Auerbachschen Plexus.

Cisaprid stimuliert weder die Muskarin- oder Nikotin-Rezeptoren noch hemmt es die Acetylcholinesterase Aktivität.

Cisaprid hat in therapeutischen Dosen keine blockierende Wirkung auf dopaminerge Rezeptoren.

Wirkungen auf die gastro-intestinale Motilität

- Oesophagus: Cisaprid verstärkt die oesophageale Peristaltik; es erhöht den Tonus im Bereich des unteren Oesophagussphinkters bei Freiwilligen wie auch bei Patienten mit gastro-oesophagealem Reflux und verbessert die oesophageale Clearance.
- Magen: Cisaprid erhöht die Kontraktilität und verbessert die Entleerung des Magens und des Duodenums
- Darm: Cisaprid fördert die intestinale Peristaltik und beschleunigt die Dünn- und Dickdarmpassage.

Der Beginn der pharmakologischen Wirkung von Cisaprid setzt ca. 30 bis 60 Minuten nach der zum Einnehmenen Einnahme ein.

Andere Wirkungen

- Durch das Fehlen einer direkten cholinomimetischen Wirkung erhöht Cisaprid nicht die basale oder Pentagastrin-induzierte Magensäure-Sekretion.
- Infolge seiner niedrigen Affinität zu dopaminergen Rezeptoren erhöht Cisaprid selten die Prolaktin-Spiegel.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach zum Einnehmener Einnahme wird Cisaprid schnell und vollständig resorbiert, aber seine absolute Bioverfügbarkeit beträgt, aufgrund eines intensiven intestinalen Metabolismus und eines hepatischen First-Pass-Effekts, 40 bis 50 %.

Maximale Plasma-Spiegel werden innerhalb von 1 bis 2 Stunden erreicht.

Eine bessere Bioverfügbarkeit wird erreicht, wenn die Einnahme 15 Minuten vor den Mahlzeiten erfolgt. Cisaprid wird hauptsächlich über Cytochrom P450 3A4 und hauptsächlich durch oxidative N-Dealkylierung und aromatische Hydroxilierung metabolisiert. Norcisaprid ist einer der Hauptmetaboliten. Die Eliminations-Halbwertszeit von Cisaprid beträgt rund 10 Stunden.

Die Ausscheidung erfolgt nahezu zu gleichen Teilen über Stuhl und Urin und beinahe vollständig als Metaboliten. Seine Ausscheidung über die Muttermilch ist sehr gering.

Das pharmakokinetische Verhalten von Cisaprid ist linear im Dosisbereich zwischen 5 und 20 mg. Im Fließgleichgewicht bewegen sich die morgendlichen Plasmaspiegel vor der Applikation und die abendlichen maximalen Plasmaspiegel zwischen 10-20 ng/ml und 30-60 ng/ml für 5 mg Cisaprid dreimal täglich, und zwischen 20-40 ng/ml und 50-100 ng/ml für 10 mg Cisaprid dreimal täglich. Bei wiederholter Anwendung findet weder eine Akkumulation noch eine Änderung der Metabolisierung statt.

Die kinetischen Parameter werden durch eine Niereninsuffizienz mit Ausnahme einer Norcisaprid-Akkumulation nicht beeinflusst.

Bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung kann die Plasma-Eliminationshalbwertszeit, ohne Veränderung der Bioverfügbarkeit, erhöht sein.

Bei älteren Patienten sind die Steady-state Plasmaspiegel im Allgemeinen höher (mäßiger Anstieg der Bioverfügbarkeit). Die therapeutischen Dosen sind jedoch ähnlich wie bei jüngeren Patienten.

Cisaprid wird weitgehend an Plasmaproteine gebunden (97,5 %).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Kardio-elektrophysiologische in vitro und in vivo Studien haben gezeigt, dass Cisaprid unter bestimmten Umständen die Repolarisation am Herzen verlängern kann. Das kann unter diesen Bedingungen zu einer Verlängerung des QT-Intervalls führen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Hilfsstoffe

entsprechend zu vervollständigen.

6.2 Inkompatibilitäten

entsprechend zu vervollständigen.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

entsprechend zu vervollständigen.

6.4 Besondere Lagerungshinweise

entsprechend zu vervollständigen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

entsprechend zu vervollständigen.

6.6 Hinweise für die Handhabung

entsprechend zu vervollständigen.

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

entsprechend zu vervollständigen

8. ZULASSUNGSNUMMER

entsprechend zu vervollständigen.

9. DATUM DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

entsprechend zu vervollständigen.

10. STAND DER INFORMATION

entsprechend zu vervollständigen.