

LIITE III
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

<Kauppanimi>

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Sisapridi 1 mg/ml.

100 / 200 / 500 ml:aa kohden:

Sisapridia ... mg (sisapridimonohydraattina: ... täydennetään asianmukaisesti)

Oraalisuspensio sisältää ... mg sakkaroosia millilitraa kohden. (täydennetään asianmukaisesti)

Apuaineet, ks. 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Oraalisuspensio

Täydennetään asianmukaisesti.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Oraalisuspensio imeväisikäisten ja lasten hoitoon:

AINOASTAAN LASTEN HOITOON.

Vastasyntyneiden, imeväisikäisten ja alle 3-vuotiaiden lasten asianmukaisin tutkimuksin todetun gastroesofageaalisen refluksitaudin (GERD) hoitoon, kun muilla hoitovaihtoehdoilla ei ole saatu riittävää vastetta.

4.2 Annostus ja antotapa

Nämä ohjeet on tarkoitettu ainoastaan lasten hoitoon.

Sisapridihoito tulisi aloittaa ainoastaan sairaalassa käyttöaiheen mukaisten tilojen hoitoon perehtyneiden erikoislääkärien tarkassa valvonnassa.

Sisapridi tulisi antaa 15 minuuttia ennen aterioita ja ennen nukkumaan menoa, jos neljäs annos on tarpeen.

Sisapridi annostellaan mittaruiskun avulla.

Kerta-annos on 0,2 mg/kg (eli 1 ml/5 kg) 3 – 4 kertaa päivässä, suurin päivittäinen annos ei saa ylittää 0,8 mg/kg vuorokaudessa.

(Mittaruiskun asteikon jokainen kohta vastaa annosta kilogrammaa kohden ja kerta-annosta kohden, esimerkiksi asteikon kohta 4 vastaa 4 kilogrammaa painavan lapsen annosta kerta-annosta kohden)(esimerkiksi; täydennetään asianmukaisesti).

Sisapridia ei saa ottaa yhdessä greippituoremehun kanssa (ks. 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset).

Maksan ja munuaisten vajaatoiminta

Maksan ja munuaisten vajaatoiminnassa vuorokausiannos suositellaan puolitettavaksi.

4.3 Vasta-aiheet

Prepulsidia ei saa käyttää seuraavissa tilanteissa:

- tunnettu yliherkkyys sisapridille tai jollekin apuaineelle
- sytokromi P450 3A4 (CYP3A4) –entsyymejä voimakkaasti estävien oraalisten tai parenteraalisten lääkkeiden samanaikainen käyttö (ks 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset). Tällaisia lääkkeitä ovat:
 - atsoli-sukuiset sienilääkkeet
 - makrolidiantibiootit
 - HIV-proteaasi-inhibiittorit
 - nefatsodoni
- samanaikainen käyttö lääkkeiden kanssa, joiden tiedetään aiheuttavan torsade de pointesia ja/tai pidentävän QT-aikaa (ks. 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset)
- hypokalemia tai hypomagnesemia
- kliinisesti merkittävä bradykardia
- muu kliinisesti merkittävä sydämen rytmihäiriö
- dekompensoitunut sydämen vajaatoiminta
- tiedossa oleva synnynnäinen QT-ajan piteneminen tai suvussa esiintyvä synnynnäisen pidentyneen QT-ajan syndrooma
- fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosimalabsorptio tai sakkaroosi-isomaltasipuutos

Tätä lääkettä ei pidä käyttää, jos gastrointestinaalisen motiliteetin tehostuminen voi olla haitallista: orgaaninen tukkeuma.

Tämän valmisteen käyttöä ei yleensä suositella vastasyntyneiden keskosten hoitoon (ks. 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet)

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

VAROITUS:

Ennen <Kauppanimi> määräämistä on huomioitava ja arvioitava mahdollisesti vakavien tai kuolemaan johtavien rytmihäiriöiden potentiaalinen riski.

Sisapridia ei tule käyttää oksentelun hoitoon.

Vastasyntyneet keskokset

Tavallisesti sisapridia ei suositella vastasyntyneiden keskosten hoitoon. Jos tämä kuitenkin on välttämätöntä, vastasyntyneiden keskosten hoito tulisi rajoittaa erikoistuneisiin tehohoitoyksiköihin ja sisapridi tulisi antaa ainoastaan jatkuvassa sydämen toiminnan valvonnassa.

Suurin päivittäinen annos ei saa ylittää 0,8 mg/kg vuorokaudessa (imeväisikäisten ja lasten hoitoon tulisi käyttää oraalisuspensiota). Päivittäinen annos tulisi jakaa useaan antokertaan, kukin niistä < 0,2 mg/kg.

Vastasyntyneet, imeväisikäiset ja alle 3-vuotiaat lapset

Sisapridin hyöty-haittasuhde on arvioitava uudelleen potilailla, joilla on todennäköisesti seuraavia sydämen rytmihäiriöille altistavia tekijöitä:

Sydämen rytmihäiriöille alttiiksi potilaiksi on määritelty ne potilaat, joilla on aiemmin ollut sydänsairaus (kammioperäinen rytmihäiriö, toisen tai kolmannen asteen eteis-kammiokatkos, sinussolmukkeiden toimintahäiriö, iskeeminen sydänsairaus, sydämen vajaatoiminta), suvussa

esiintyneitä äkkikuolematapauksia, munuaisten vajaatoiminta, vakava keuhkosairaus, hengityksen vajaatoiminta, elektrolyyttitasapainohäiriöille altistavia tekijöitä (etenkin hypokalemiaa aiheuttavien kaliumia kuluttavien diureettien käyttö ja insuliinia ensiapulääkityksenä saavat potilaat), potilaalla esiintyvä pitkään jatkunut oksentelu ja/tai ripuli.

EKG- ja laboratoriotutkimus tulisi tehdä lisäksi kaikille hoitoa saaville potilaille ennen hoidon aloittamista ja hoidon aikana.

Hoidon aikana kaikkia potilaita on tarkkailtava huolellisesti vaaratilanteiden, kuten oksentelun tai pitkittyneen ripulin, havaitsemiseksi.

Sisapridia ei tulisi käyttää potilailla, joiden QTc-aika on >450 msec. tai joilla on korjautumaton elektrolyyttitasapainohäiriö (ks. myös 4.3 Vasta-aiheet).

Fruктоosi-intoleranssi-, glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö- tai sakkaroosi-isomaltaasipuutostapauksissa ei <Kauppanimi> tulisi käyttää sen sisältämän sakkaroosin vuoksi (ks. 4.3 Vasta-aiheet)(sisällytetään, jos asianmukaista)

Käyttövaroitukset:

Maksan ja munuaisten vajaatoiminnassa vuorokausiannos suositellaan puolitettavaksi.

Diabeteksen tai vähäsokerisen ruokavalion yhteydessä tulisi huomioda valmisteen sisältämän sakkaroosin määrä: ... ml oraalisuusensiota sisältää ... mg sakkaroosia (täydennetään asianmukaisesti)

Tämä valmiste sisältää ... mg/ml natriumia, mikä on huomioitava hoidettaessa tiukkaa vähänatriumista ruokavaliota noudattavia potilaita (täydennetään asianmukaisesti)

Varovaisuutta suositellaan noudatettavaksi annettaessa valmistetta potilaille, jotka saavat suun kautta otettavaa antikoagulanttilääkitystä (ks. 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Sisapridilla ei ole vaikutusta digoksiinin ja propranololin farmakokinetiikkaan.

Yhteiskäyttö on vasta-aiheinen:

Sisapridi metaboloituu pääasiassa CYP3A4-entsyymien kautta. Näitä entsyymejä merkittävästi estävien suun kautta otettavien tai parenteraalisten lääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa johtaa plasman sisapridipitoisuuden nousuun ja voi lisätä QT-ajan pitenemisen ja vakavien sydämen rytmihäiriöiden, kuten kammiotakykardian, kammiovärinän, torsade de pointes –takykardian, vaaraa. Siksi seuraavien lääkkeiden yhteiskäyttö sisapridin kanssa on kontraindisoitu (ks 4.3 Vasta-aiheet):

- suun kautta otettavat tai parenteraalisesti käytettävät atsoli-sukuiset sienilääkkeet, kuten ketokonatsoli, itrakonatsoli, mikonatsoli ja flukonatsoli
- suun kautta otettavat tai parenteraalisesti käytettävät makrolidiantibiootit, etenkin atsitromysiini, erytromysiini, klaritromysiini tai troleandomysiini
- HIV-proteasasin estäjät, vastaavasti ritonaviiri ja indinaviiri, jotka todettiin in vitro – tutkimuksissa voimakkaiksi CYP3A4-entsyymien estäjiksi, kun taas sakinaviiri näyttää olevan heikko estäjä.
- nefatsodoni
- QT-aikaa tunnetusti pidentävät ja/tai torsade de pointesia aiheuttavat lääkkeet: ryhmään IA kuuluvat rytmihäiriölääkkeet (kinidiini, hydrokiniidiini, disopyramidi ja prokaiiniamidi) ja ryhmään III kuuluvat (amiodaroni ja sotaloli), bepridiili, halofantriini, tietyt kinoloniantibiootit (etenkin sparfloksasiini, grepafloksasiini, gatifloksasiini, moksifloksasiini), tri- ja tetrasykliset

depressiolääkkeet (amitriptyliini, maprotiliini), vinkamiini, neuroleptit (kuten fentiatsiinit, pimotsidi, sertindoli, haloperidoli, droperidoli, sultopridi), tsiprasidoni, difemaniili, tietyt antihistamiinit (kuten astemitsoli ja terfenadiini).

Yhteiskäyttöä ei suositella:

Sisapridin käytön aikana greippituoremehua ei suositella nautittavaksi toistuvasti sisapridin hyötyosuuden mahdollisen lisääntymisen vuoksi (ks. 4.2 Annostus ja antotapa).

Yhteiskäyttö edellyttää varovaisuutta:

Suun kautta otettavat antikoagulantit (kuvattu asenokumarolilla): samanaikainen hoito voi aiheuttaa antikoagulattiväikutuksen voimistumisen ja verenvuotovaaran. Protrombiini- ja INR-arvojen tarkistaminen useammin on tarpeen. Suun kautta otettavan antikoagulanttilääkityksen annoksen mahdollista sovittamista sisapridihoidon ajaksi ja 8 päiväksi lääkitymisen lopettamisen jälkeen tulisi harkita.

Yhteiskäytössä huomioitavaa:

Diatsepaamin sedatiivisen vaikutuksen ohimenevää korostumista saattaa esiintyä lääkeaineen imeytymisen tehostumisen vuoksi.

Simetidiini: sisapridin hyötyosuuteen aiheutuu pieni lisäys, jota pidetään kliinisesti merkityksettömänä.

4.6 Raskaus ja imetys

Nämä ohjeet on tarkoitettu ainoastaan lasten hoitoon.

Voidaan kuitenkin todeta, ettei eläimillä ole todettu primaarista vaikutusta hedelmällisyyteen eikä primaarisia sikiötoksisia tai teratogeenisiä vaikutuksia. Laajoissa ihmisillä tehdyissä tutkimuksissa sisapridin ei ole osoitettu aiheuttavan sikiöiden anomalioiden lisääntymistä. Odotettavissa olevan hyödyn suhde mahdollisiin haittoihin on kuitenkin punnittava ennen <Kauppanimi> käyttämistä raskauden ja etenkin sen ensimmäisen kolmanneksen aikana.

Vaikka lääkkeen erittyminen äidinmaitoon on minimaalista, ei <Kauppanimi>-hoidon aikana suositella rintaruokintaa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Nämä ohjeet on tarkoitettu ainoastaan lasten hoitoon.

Voidaan kuitenkin todeta, ettei <Kauppanimi> vaikuta psykomotorisiin toimintoihin eikä aiheuta sedaatiota tai väsymystä. <Kauppanimi> saattaa kuitenkin nopeuttaa keskushermostoa lamaavien aineiden, esim. barbituraattien ja alkoholin, imeytymistä. Siksi varovaisuutta on noudatettava näiden aineiden yhteiskäytössä.

4.8 Haittavaikutukset

QT-ajan pitenemistä ja/tai vakavia ja joissakin tapauksissa kuolemaan johtaneita kammiooperäisiä rytmihäiriöitä, kuten torsade de pointesia, kammiooperäistä takykardiaa sekä kammiovärinä, on raportoitu. Useimmissa tapauksissa potilailla oli myös useita muita lääkityksiä, mukaan lukien CYP3A4-estäjiä, ja/tai aiemmin kehittynyt sydänsairaus tai rytmihäiriöiden riskitekijöitä (ks 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset, 4.3 Vasta-aiheet sekä 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitimet).

Myös seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu:

Yleiset (> 1/100 < 1/10)

Valmisteen farmakologisen vaikutuksen aiheuttamaa ohimenevää mahasuolikanavan kouristelua, suoliäänten voimistumista ja ripulia voi esiintyä.

Harvinaiset (> 1/1000 < 1/100)

Yliherkkyytapauksia, kuten ihottumaa, urtikariaa ja kutinaa, lievää ja ohimenevää päänsärkyä tai huimauksen tunnetta, on toisinaan raportoitu. Myös annoksesta riippuvaa tihentynyttä virtsaamistarvetta on raportoitu.

Erittäin harvinaiset (< 1/10 000)

Yksittäisinä tapauksina on raportoitu kouristuskohtauksia ja ekstrapyramidaalivaikutuksia.

Palautuvaa gynekomastiaa ja galaktorreaa, johon saattaa liittyä hyperprolaktinemiaa, on myös raportoitu.

Palautuvia maksan toimintahäiriöitä on raportoitu yhdessä ja ilman kolestaasia.

Bronkospasmit.

4.9 Yliannostus

Oireet. Yliannostustapauksissa saattaa oireina esiintyä abdominaalista kouristelua ja tihentynyttä ulostamisen tarvetta. QT-ajan pitenemistä ja vakavia kammioperäisiä rytmihäiriöitä, kuten torsades de pointesia, saattaa myös esiintyä.

Hoito. Yliannostustapauksissa sairaalahoito on välttämätön. Kliinistä sekä EKG:n seurantaa suositellaan. QT-ajan pitenemiselle altistavat tekijät, kuten elektrolyyttitasapainohäiriöt (erityisesti hypokalemia tai hypomagnesemia) ja bradykardia tulee tutkia ja hoitaa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Suolen liikkuvuutta lisäävät lääkkeaineet, ATC-koodi A03F A02.

In vitro –tutkimukset ovat osoittaneet sisapridin olevan serotoniini(5-HT₄)reseptorin agonisti.

Sisapridi lisää gastrointestinaalista motiliteettia.

Sisapridin vaikutusmekanismi liittyy pääasiallisesti asetyylikoliinin fysiologisen vapautumisen lisääntymiseen plexus myentericuksen hermopäätteistä.

Sisapridi ei stimuloi muskariini- tai nikotiinireseptoreita eikä estä asetyylikoliiniesteraasin toimintaa.

Sisapridilla ei terapeuttisina annoksina ole dopamiinireseptoreita estävää vaikutusta.

Vaikutukset gastrointestinaaliseen motiliteettiin

- Ruokatorvi: sisapridi lisää ruokatorven peristaltiikkaa. Sisapridi lisäsi ruokatorven alemman sfinkterin (LES) tonusta sekä terveillä vapaaehtoisilla että gastroesofageaalista refluksitautia sairastavilla potilailla ja parantaa puhdistumaa ruokatorvessa.
- Maha: sisapridi lisää mahalaukun ja pohjukais-suolen supistumiskykyä. Sisapridi edistää mahalaukun ja pohjukais-suolen tyhjenemistä.
- Suoli: sisapridi parantaa suolensisällön etenemistä ja nopeuttaa läpikulkua ohut- ja paksusuoleessa.

Sisapridin farmakologinen vaikutus alkaa noin 30 – 60 minuutin kuluttua valmisteen ottamisesta suun kautta.

Muut vaikutukset

- Suorien kolinomimeettisten vaikutusten puuttumisen perusteella sisapridi ei lisää basaalista tai pentagastriniin aiheuttamaa mahahapon erittymistä.
- Vähäisen dopamiinireseptoreihin sitoutuvuuden perusteella sisapridi nostaa harvoin prolaktiinipitoisuutta.

5.2 Farmakokinetiikka

Suun kautta ihmiselle annettuna sisapridi imeytyy nopeasti ja täydellisesti, mutta sen absoluuttinen biologinen hyötyosuus on 40 - 50 % voimakkaan suolessa tapahtuvan aineenvaihdunnan ja maksan ensikierron vuoksi. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 1 - 2 tunnissa.

Kun lääke otetaan 15 minuuttia ennen ateriaa, saavutetaan parempi biologinen hyötyosuus. Sisapridi metaboloituu pääasiassa sytokromi P450 3A4 –entsyymin välityksellä. Sitä metaboloivat pääasiassa oksidatiivinen N-dealkylaatio ja aromaattinen hydroksylaatio. Norsisapridi on yksi päämetaboliiteista. Sisapridin puoliintumisaika on noin 10 tuntia. Erittyminen tapahtuu lähes yhtä suurena määrinä virtsaan ja ulosteeseen, lähes yksinomaan metaboliitteina. Erittyminen äidinmaitoon on hyvin vähäistä.

Sisapridin kinetiikka on lineaarinen 5 – 20 mg:n annoksilla.

Vakaassa tilassa pitoisuus plasmassa aamulla ennen annoksen ottamista ja illan huippupitoisuus vaihtelevat 10 – 20 ng/ml:n ja 30 – 60 ng/ml:n välillä, kun sisapridia otetaan 5 mg kolme kertaa vuorokaudessa, ja 20 – 40 ng/ml:n ja 50 – 100 ng/ml:n välillä, kun sisapridia otetaan 10 mg kolme kertaa vuorokaudessa.

Kertyminen tai metabolia eivät muutu toistettujen annosten yhteydessä.

Munuaisten vajaatoiminta ei vaikuta kineettisiin parametreihin norsisapridin kertymistä lukuunottamatta.

Maksan toimintahäiriöitä sairastavilla potilailla puoliintumisaika plasmassa voi pidentyä, mutta se ei muuta biologista hyötyosuutta.

Vanhuksilla vakaan tilan pitoisuudet plasmassa ovat yleensä suuremmat (kohtalainen biologisen hyötyosuuden lisääntyminen). Terapeuttiset annokset ovat kuitenkin samanlaiset nuoremmilla potilailla käytettyihin annoksiin verrattuna.

Sisapridi sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin (97,5 %).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Elektrofysiologiset *in vivo* ja *in vitro* -sydäntutkimukset ovat osoittaneet, että sisapridi voi tietyissä olosuhteissa pidentää sydämen repolarisaatiota. Tästä saattaa aiheutua QT-ajan piteneminen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Täydennetään asianmukaisesti.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Täydennetään asianmukaisesti.

6.3 Kesto aika

Täydennetään asianmukaisesti.

6.4 Säilytys

Täydennetään asianmukaisesti.

6.5 Pakkaustyypit ja pakkauskoot

Täydennetään asianmukaisesti.

6.6 Käyttö- ja käsittelyohjeet

Täydennetään asianmukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Täydennetään asianmukaisesti.

8. MYYNTILUVAN NUMERO

Täydennetään asianmukaisesti.

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ / UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Täydennetään asianmukaisesti.

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Täydennetään asianmukaisesti.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

<Kauppanimi>

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti / tabletti, päällystetty / dispergoituva tabletti / liukeneva tabletti / poretabletti / purutabletti / tabletti, kylmäkuivattu / imeskelytabletti / porerakeet / oraalisuspensio (*valitaan asianmukaiset*) sisältää:

5 mg sisapridia (*sisapridimonohydraattina: ... Täydennetään asianmukaisesti.*)

10 mg sisapridia (*sisapridimonohydraattina: ... Täydennetään asianmukaisesti.*)

Sisapridi 1 mg/ml.

100 / 200 / 500 ml:aa kohden:

Sisapridia ... mg (sisapridimonohydraattina: ... täydennetään asianmukaisesti)

Oraalisuspensio sisältää ... mg sakkaroosia millilitraa kohden. (täydennetään asianmukaisesti)

Apuaineet, ks. 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti / tabletti, päällystetty / dispergoituva tabletti / liukeneva tabletti / poretabletti / purutabletti / tabletti, kylmäkuivattu / imeskelytabletti / porerakeet / oraalisuspensio (*valitaan asianmukaiset*)

Täydennetään asianmukaisesti.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

AIKUISET.

Akuutin, huomattavasti pahentuneen, asianmukaisin tutkimuksin todetun, kroonisen idiopaattisen tai diabeettisen gastropareesin hoito, kun muilla hoitovaihtoehdoilla ei ole saatu riittävää vastetta.

4.2 Annostus ja antotapa

Nämä ohjeet on tarkoitettu ainoastaan aikuisten hoitoon.

Sisapridihoito tulisi aloittaa ainoastaan sairaalassa käyttöaiheen mukaisten tilojen hoitoon perehtyneiden erikoislääkärien tarkassa valvonnassa.

Sisapridi tulisi antaa 15 minuuttia ennen ateriaa ja mahdollisuuksien mukaan ennen nukkumaan menoa (jos neljäs annos on tarpeen) jonkin nesteen kanssa otettuna.

Suositusannostus on 10 mg kolme tai neljä kertaa vuorokaudessa. Kokonaisvuorokausiannos ei saa olla suurempi kuin 40 mg.

Sisapridia ei saa ottaa yhdessä greippituoremehun kanssa (ks. 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset).

Sisapridia tulee käyttää ainoastaan lyhytaikaiseen hoitoon.

Vanhukset

Vanhuksilla vakaan tilan pitoisuudet plasmassa ovat yleensä suuremmat puoliintumisajan kohtalaisen pidentymisen vuoksi. Terapeuttiset annokset ovat kuitenkin samanlaiset nuoremmilla potilailla käytettyihin annoksiin verrattuna.

Maksan ja munuaisten vajaatoiminta

Maksan ja munuaisten vajaatoiminnassa vuorokausiannos suositellaan puolitettavaksi.

4.3 Vasta-aiheet

<Kauppanimi> ei saa käyttää seuraavissa tilanteissa:

- tunnettu yliherkkyys sisapridille tai jollekin apuaineelle
- sytokromi P450 3A4 (CYP3A4) –entsyymejä voimakkaasti estävien oraalisten tai parenteraalisten lääkkeiden samanaikainen käyttö (ks 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset). Tällaisia lääkkeitä ovat:
 - atsoli-sukuiset sienilääkkeet
 - makrolidiantibiootit
 - HIV-proteaasi-inhibiittorit
 - nefatsodoni
- samanaikainen käyttö lääkkeiden kanssa, joiden tiedetään aiheuttavan torsade de pointesia ja/tai pidentävän QT-aikaa (ks. 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset)
- hypokalemia tai hypomagnesemia
- kliinisesti merkittävä bradykardia
- muu kliinisesti merkittävä sydämen rytmihäiriö
- dekompensoitunut sydämen vajaatoiminta
- tiedossa oleva synnynnäinen QT-ajan piteneminen tai suvussa esiintyvä synnynnäisen pidentyneen QT-ajan syndrooma
- *fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosimalabsorptio tai sakkaroosi-isomaltaasipuutos. (sisällytetään, jos asianmukaista)*

Tätä lääkettä ei pidä käyttää, jos gastrointestinaalisen motiliteetin tehostuminen voi olla haitallista: orgaaninen tukkeuma.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

VAROITUS:

Ennen <Kauppanimi> määräämistä on huomioitava ja arvioitava mahdollisesti vakavien tai kuolemaan johtavien rytmihäiriöiden potentiaalinen riski.

Sisapridin hyöty-haittasuhde on arvioitava uudelleen potilailla, joilla on tai voi olla seuraavia sydämen rytmihäiriöille altistavia tekijöitä:

Sydämen rytmihäiriöille alttiiksi potilaiksi on määritelty ne potilaat, joilla on aiemmin ollut sydänsairaus (kammioperäinen rytmihäiriö, toisen tai kolmannen asteen eteis-kammiokatkos, sinussolmukkeeseen toimintahäiriö, iskeeminen sydänsairaus, sydämen vajaatoiminta), suvussa esiintyneitä äkkikuolematapauksia, munuaisten vajaatoiminta, vakava keuhkosairaus, hengityksen vajaatoiminta, elektrolyyttitasapainohäiriöille altistavia tekijöitä (etenkin hypokalemiaa aiheuttaviendiureettien käyttö ja insuliinia ensiapulääkityksenä saavat potilaat), potilaalla esiintyvä pitkään jatkunut oksentelu ja/tai ripuli.

EKG- ja laboratoriotutkimus tulisi tehdä lisäksi kaikille hoitoa saaville potilaille ennen hoidon aloittamista ja hoidon aikana.

Hoidon aikana kaikkia potilaita on tarkkailtava huolellisesti vaaratilanteiden, kuten oksentelun tai pitkittyneen ripulin, havaitsemiseksi.

Sisapridia ei tulisi käyttää potilailla, joiden QTc-aika on >450 msek. tai joilla on korjautumaton elektrolyytitasapainohäiriö (ks. myös 4.3 Vasta-aiheet).

Fruктоosi-intoleranssi-, glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö- tai sakkaroosi-isomaltaasipuutostapauksissa ei <Kauppanimi> tulisi käyttää sen sisältämän sakkaroosin vuoksi (ks. 4.3 Vasta-aiheet)(sisällytetään, jos asianmukaista)

Käyttövaroitukset:

Munuaisten tai maksan vajaatoiminnassa vuorokausiannos suositellaan puolitettavaksi.

Diabeteksen tai vähäsokerisen ruokavalion yhteydessä tulisi huomioda valmisteeseen sisällyttämien sakkaroosin määrä: ... ml oraalisuspensiota sisältää ... mg sakkaroosia (täydennetään asianmukaisesti)

Tämä valmiste sisältää ... mg/ml natriumia, mikä on huomioitava hoidettaessatiukkaa vähänatriumista ruokavaliota noudattavia potilaita (täydennetään asianmukaisesti)

Varovaisuutta suositellaan noudatettavaksi annettaessa valmistetta potilaille, jotka saavat suun kautta otettavaa antikoagulanttilääkitystä (ks. 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset).

Potilaita, joille määrätään sisapridia, tulisi selkeästi kehottaa neuvottelemaan kaikista heidän lääkitystään koskevista muutoksista, myös itsehoitovalmisteiden käytöstä, lääkärinsä kanssa tai apteekissa lääkeaineiden mahdollisten yhteisvaikutusten välttämiseksi (ks. 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Sisapridilla ei ole vaikutusta digoksiinin ja propranololin farmakokinetiikkaan.

Yhteiskäyttö on vasta-aiheinen:

Sisapridi metaboloituu pääasiassa CYP3A4-entsyymien kautta. Näitä entsyymejä merkittävästi estävien suun kautta otettavien tai parenteraalisten lääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa johtaa plasman sisapridipitoisuuden nousuun ja voi lisätä QT-ajan pitenemisen ja vakavien sydämen rytmihäiriöiden, kuten kammiotakykardian, kammiövärinän, torsade de pointes –takykardian, vaaraa. Siksi seuraavien lääkkeiden yhteiskäyttö sisapridin kanssa on kontraindisoitu (ks 4.3 Vasta-aiheet):

- suun kautta otettavat tai parenteraalisesti käytettävät atsoli-sukuiset sienilääkkeet, kuten ketokonatsoli, itrakonatsoli, mikonatsoli ja flukonatsoli
- suun kautta otettavat tai parenteraalisesti käytettävät makrolidiantibiootit, etenkin atsitromysiini, erytromysiini, klaritromysiini tai troleandomysiini
- HIV-proteaasin estäjät, vastaavasti ritonaviiri ja indinaviiri, jotka todettiin in vitro – tutkimuksissa voimakkaiksi CYP3A4-entsyymien estäjiksi, kun taas sakinaviiri näyttää olevan heikko estäjä.
- nefatsodoni
- QT-aikaa tunnetusti pidentävät ja/tai torsade de pointesia aiheuttavat lääkkeet: ryhmään IA kuuluvat rytmihäiriölääkkeet (kinidiini, hydrokinidiini, disopyramidi ja prokaiiniamiidi) ja ryhmään III kuuluvat (amiodaroni ja sotaloli), bepridiili, halofantriini, tietyt kinoloniantibiootit (etenkin sparfloksasiini, grepafloksasiini, gatifloksasiini, moksifloksasiini), tri- ja tetrasykliset depressiolääkkeet (amitriptyliini, maprotiiliini), vinkamiini, neuroleptit (kuten fentiatsiinit, pimotsidi, sertindoli, haloperidoli, droperidoli, sultopridi), tsiprasidoni, difemaniili, tietyt antihistamiinit (kuten astemitsoli ja terfenadiini).

Yhteiskäyttöä ei suositella:

Sisapridin käytön aikana greippituoremehua ei suositella nautittavaksi toistuvasti sisapridin hyötyosuuden mahdollisen lisääntymisen vuoksi (ks. 4.2 Annostus ja antotapa).

Yhteiskäyttö edellyttää varovaisuutta:

Suun kautta otettavat antikoagulantit (kuvattu asenokumarolilla): samanaikainen hoito voi aiheuttaa antikoagulattivaikutuksen voimistumisen ja verenvuotovaaran. Protrombiini- ja INR-arvojen tarkistaminen useammin on tarpeen. Suun kautta otettavan antikoagulanttilääkityksen annoksen mahdollista sovittamista sisapridihoidon ajaksi ja 8 päiväksi lääkitymisen lopettamisen jälkeen tulisi harkita.

Yhteiskäytössä huomioitavaa:

Diatsepaamin sedatiivisen vaikutuksen ohimenevää korostumista saattaa esiintyä lääkeaineen imeytymisen tehostumisen vuoksi.

Simetidiini: sisapridin hyötyosuuteen aiheutuu pieni lisäys, jota pidetään kliinisesti merkityksettömänä.

Alkoholin sedatiivinen vaikutus saattaa nopeutua.

4.6 Raskaus ja imetys

Eläimillä ei ole todettu primaarista vaikutusta hedelmällisyyteen eikä primaarisia sikiötoksisia tai teratogeenisiä vaikutuksia. Laajoissa ihmisillä tehdyissä tutkimuksissa sisapridin ei ole osoitettu aiheuttavan sikiöiden anomalioiden lisääntymistä. Odotettavissa olevan hyödyn suhde mahdollisiin haittoihin on kuitenkin punnittava ennen *<Kauppanimi>* käyttämistä raskauden ja etenkin sen ensimmäisen kolmanneksen aikana.

Vaikka lääkkeen erittyminen äidinmaitoon on minimaalista, ei *<Kauppanimi>*-hoidon aikana suositella rintaruokintaa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

<Kauppanimi> ei vaikuta psykomotorisiin toimintoihin eikä aiheuta sedaatiota tai väsymystä. *<Kauppanimi>* saattaa kuitenkin nopeuttaa keskushermostoa lamaavien aineiden, esim. barbituraattien ja alkoholin, imeytymistä. Siksi varovaisuutta on noudatettava näiden aineiden yhteiskäytössä.

4.8 Haittavaikutukset

QT-ajan pitenemistä ja/tai vakavia ja joissakin tapauksissa kuolemaan johtaneita kammioperäisiä rytmihäiriöitä, kuten torsade de pointesia, kammioperäistä takykardiaa sekä kammiövärinää, on raportoitu. Useimmissa tapauksissa potilailla oli myös useita muita lääkityksiä, mukaan lukien CYP3A4-estäjiä, ja/tai aiemmin kehittynyt sydänsairaus tai rytmihäiriöiden riskitekijöitä (ks 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset, 4.3 Vasta-aiheet sekä 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset).

Myös seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu:

Yleiset (> 1/100 < 1/10)

Valmisteen farmakologisen vaikutuksen aiheuttamaa ohimenevää mahasuolikanavan kouristelua, suoliänten voimistumista ja ripulia voi esiintyä.

Harvinaiset (> 1/1000 < 1/100)

Yliherkkyytapauksia, kuten ihottumaa, urtikariaa ja kutinaa, lievää ja ohimenevää päänsärkyä tai huimauksen tunnetta, on toisinaan raportoitu. Myös annoksesta riippuvaa tihentynyttä virtsaamistarvetta on raportoitu.

Erittäin harvinaiset (< 1/10 000)

Yksittäisinä tapauksina on raportoitu kouristuskohtauksia ja ekstrapyramidaalivaikutuksia.

Palautuvaa gynekomastiaa ja galaktorreaa, johon saattaa liittyä hyperprolaktinemiaa, on myös raportoitu.

Palautuvia maksan toimintahäiriöitä on raportoitu yhdessä ja ilman kolestaasia.

Bronkospasmit.

4.9 Yliannostus

Oireet. Yliannostustapauksissa saattaa oireina esiintyä abdominaalista kouristelua ja tihentynyttä ulostamisen tarvetta. QT-ajan pitenemistä ja vakavia kammioperäisiä rytmihäiriöitä, kuten torsades de pointesia, saattaa myös esiintyä.

Hoito. Yliannostustapauksissa sairaalahoito on välttämätön. Aktiivihiielen antoa ja kliinistä sekä EKG:n seurantaa suositellaan. QT-ajan pitenemiselle altistavat tekijät, kuten elektrolyyttitasapainohäiriöt (erityisesti hypokalemia tai hypomagnesemia) ja bradykardia tulee tutkia ja hoitaa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Suolen liikkuvuutta lisäävät lääkeaineet, ATC-koodi A03F A02.

In vitro –tutkimukset ovat osoittaneet sisapridin olevan serotoniini(5-HT₄)reseptorin agonisti.

Sisapridi lisää gastrointestinaalista motiliteettia.

Sisapridin vaikutusmekanismi liittyy pääasiallisesti asetyylikoliinin fysiologisen vapautumisen lisääntymiseen plexus myentericuksen hermopäätteistä.

Sisapridi ei stimuloi muskariini- tai nikotiinireseptoreita eikä estä asetyylikoliinierästen toimintaa.

Sisapridilla ei terapeuttisina annoksina ole dopamiinireseptoreita estävää vaikutusta.

Vaikutukset gastrointestinaaliseen motiliteettiin

- Ruokatorvi: sisapridi lisää ruokatorven peristaltiikkaa. Sisapridi lisää ruokatorven alemman sfinkterin (LES) tonusta sekä terveillä vapaaehtoisilla että gastroesofageaalista refluksitautia sairastavilla potilailla ja parantaa puhdistumaa ruokatorvessa.
- Maha: sisapridi lisää mahalaukun ja pohjukaissuolen supistumiskykyä. Sisapridi edistää mahalaukun ja pohjukaissuolen tyhjenemistä.
- Suoli: sisapridi parantaa suolensisällön etenemistä ja nopeuttaa läpikulkua ohut- ja paksusuolella.

Sisapridin farmakologinen vaikutus alkaa noin 30 – 60 minuutin kuluttua valmisteen ottamisesta suun kautta.

Muut vaikutukset

- Suorien kolinomimeettisten vaikutusten puuttumisen perusteella sisapridi ei lisää basaalista tai pentagastriniin aiheuttamaa mahahapon erittymistä.
- Vähäisen dopamiinireseptoreihin sitoutuvuuden perusteella sisapridi nostaa harvoin prolaktiinipitoisuutta.

5.2 Farmakokinetiikka

Suun kautta ihmiselle annettuna sisapridi imeytyy nopeasti ja täydellisesti, mutta sen absoluuttinen biologinen hyötyosuus on 40 - 50 % voimakkaan suolessa tapahtuvan aineenvaihdon ja maksan ensikierron vuoksi. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 1 - 2 tunnissa.

Kun lääke otetaan 15 minuuttia ennen ateriala, saavutetaan parempi biologinen hyötyosuus. Sisapridi metaboloituu pääasiassa sytokromi P450 3A4 –entsyymien välityksellä. Sitä metaboloivat pääasiassa oksidatiivinen N-dealkylaatio ja aromaattinen hydroksylaatio. Norsisapridi on yksi päämetaboliiteista. Sisapridin puoliintumisaika on noin 10 tuntia. Erittyminen tapahtuu lähes yhtä suurena määrinä virtsaan ja ulosteeseen, lähes yksinomaan metaboliitteina. Erittyminen äidinmaitoon on hyvin vähäistä.

Sisapridin kinetiikka on lineaarinen 5 – 20 mg:n annoksilla.

Vakaassa tilassa pitoisuus plasmassa aamulla ennen annoksen ottamista ja illan huippupitoisuus vaihtelevat 10 – 20 ng/ml:n ja 30 – 60 ng/ml:n välillä, kun sisapridia otetaan 5 mg kolme kertaa vuorokaudessa, ja 20 – 40 ng/ml:n ja 50 – 100 ng/ml:n välillä, kun sisapridia otetaan 10 mg kolme kertaa vuorokaudessa.

Kertyminen tai metabolia eivät muutu toistettujen annosten yhteydessä.

Munuaisten vajaatoiminta ei vaikuta kineettisiin parametreihin norsisapridin kertymistä lukuunottamatta.

Maksan toimintahäiriöitä sairastavilla potilailla puoliintumisaika plasmassa voi pidentyä, mutta se ei muuta biologista hyötyosuutta.

Vanhuksilla vakaan tilan pitoisuudet plasmassa ovat yleensä suuremmat (kohtalainen biologisen hyötyosuuden lisääntyminen). Terapeuttiset annokset ovat kuitenkin samanlaiset nuoremmilla potilailla käytettyihin annoksiin verrattuna.

Sisapridi sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin (97,5 %).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Elektrofysiologiset *in vivo* ja *in vitro* -sydäntutkimukset ovat osoittaneet, että sisapridi voi tietyissä olosuhteissa pidentää sydämen repolarisaatiota. Tästä saattaa aiheutua QT-ajan piteneminen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Täydennetään asianmukaisesti.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Täydennetään asianmukaisesti.

6.3 Kesto-aika

Täydennetään asianmukaisesti.

6.4 Säilytys

Täydennetään asianmukaisesti.

6.5. Pakkaustyypit ja pakkauskoot

Täydennetään asianmukaisesti

6.6 Käyttö- ja käsittelyohjeet

Täydennetään asianmukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Täydennetään asianmukaisesti.

8. MYYNTILUVAN NUMERO

Täydennetään asianmukaisesti.

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ / UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Täydennetään asianmukaisesti.

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Täydennetään asianmukaisesti.