

**ALLEGATO III**  
**RIASSUNTI DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**  
**SOSPENSIONE ORALE PER USO PEDIATRICO**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

< *Denominazione commerciale* >

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cisapride 1 mg / ml.

Per 100 / 200 / 500 ml:

*Cisapride ... mg (come cisapride monoidrato: ... completare in modo appropriato)*

*La sospensione contiene ... mg di saccarosio per ml. (completare in modo appropriato)*

Per gli eccipienti, vedere 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione orale.

*Completare in modo appropriato.*

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Sospensione orale per neonati e bambini.

PER ESCLUSIVO USO PEDIATRICO.

Trattamento della malattia da reflusso gastro-esofageo (GERD) dimostrata dopo fallimento di altre opzioni terapeutiche nei neonati e bambini fino a 36 mesi di età.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Questa formulazione è per esclusivo uso pediatrico.

Il trattamento con cisapride deve essere iniziato esclusivamente in ambiente ospedaliero e attentamente monitorato durante tutta la terapia da specialisti con esperienza nel trattamento della malattia per cui il farmaco è indicato.

Cisapride deve essere somministrata 15 minuti prima dei pasti e alla sera prima di coricarsi se una quarta dose dovesse essere necessaria.

Cisapride è somministrata mediante una pipetta dosatrice.

La dose da assumere è di 0,2 mg/kg (cioè 1 ml/5 kg), da 3 a 4 volte al giorno, non superando la dose complessiva giornaliera di 0,8 mg/kg.

*(Ogni tacca della pipetta dosatrice corrisponde alla dose da assumere per kg di peso; per esempio la tacca 4 corrisponde alla dose per assunzione per un bambino di 4 kg) (come esempio; completare in modo appropriato).*

Cisapride non deve essere somministrata con il succo di pompelmo (vedere paragrafo 4.5 “Interazioni con altri medicinali ed altre forme d’interazione”).

## Insufficienza renale ed epatica

Nei casi di insufficienza renale o epatica si raccomanda di dimezzare la dose giornaliera.

### 4.3 Controindicazioni

< *Denominazione commerciale* > è controindicato nei seguenti casi:

- Ipersensibilità nota a cisapride o ad uno qualsiasi degli eccipienti
- Uso concomitante, per via orale o parenterale, di farmaci potenti inibitori del citocromo P 450 3A4 (CYP3A4) (vedere paragrafo 4.5 “Interazioni con altri medicinali ed altre forme d’interazione”) inclusi:
  - antifungini azolici;
  - antibiotici macrolidi;
  - inibitori della proteasi HIV;
  - nefazodone
- Uso concomitante di farmaci noti per indurre torsioni di punta e/o prolungare l’intervallo QT (vedere paragrafo 4.5 “Interazioni con altri medicinali ed altre forme d’interazione”)
- Ipopotassiemia o ipomagnesiemia
- Bradicardia clinicamente significativa
- Altri disturbi del ritmo cardiaco clinicamente significativi
- Insufficienza cardiaca scompensata
- Sindrome congenita nota dell’allungamento del tratto QT o storia familiare di sindrome congenita dell’allungamento del tratto QT
- Casi di intolleranza al fruttosio, sindrome da malassorbimento di glucosio e galattosio o deficienza di sucralosio-isomaltasi.

Il farmaco non deve essere utilizzato quando la stimolazione della motilità gastro-intestinale potrebbe essere dannosa: occlusioni organiche.

L’uso di questo farmaco è generalmente sconsigliato in neonati prematuri (vedere paragrafo 4.4 “Avvertenze speciali e opportune precauzioni d’impiego”)

### 4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d’impiego

ATTENZIONE:

*Prima di prescrivere < Denominazione commerciale > è necessario considerare e valutare il potenziale rischio di aritmie che potrebbero essere serie o fatali.*

Cisapride non deve essere utilizzata come “trattamento anti-rigurgito”.

#### Neonati prematuri

E’ generalmente sconsigliabile utilizzare cisapride in neonati prematuri. Se assolutamente necessario, il trattamento nei neonati prematuri dovrà essere limitato alle unità specializzate di terapia intensiva e cisapride dovrà essere somministrata solo sotto costante monitoraggio cardiaco.

La dose massima giornaliera non deve essere superiore a 0,8 mg/kg (la sospensione orale deve essere utilizzata in neonati e bambini). La dose giornaliera deve essere suddivisa in diverse somministrazioni ciascuna delle quali < 0,2 mg/kg.

#### Neonati e bambini fino a 36 mesi

Il rapporto rischio-beneficio del trattamento con cisapride dovrà essere rivalutato in pazienti in cui siano presenti i seguenti fattori di rischio per aritmie cardiache, o in cui se ne sospetti la presenza:

Pazienti a rischio per disturbi del ritmo cardiaco sono definiti quei pazienti con una storia di malattia cardiaca (aritmia ventricolare, blocco atrio-ventricolare di secondo o terzo grado, disfunzione del nodo del seno, cardiopatia ischemica, insufficienza cardiaca), storia familiare di morte improvvisa,

insufficienza renale, malattia polmonare grave, insufficienza respiratoria, fattori di rischio per squilibri elettrolitici (in particolare in pazienti che assumono diuretici depletori di potassio e pazienti a cui è stata somministrata insulina in situazioni di emergenza), pazienti con vomito e/o diarrea persistenti. In tutti i pazienti trattati devono essere effettuati un ECG e analisi di laboratorio prima e durante il trattamento.

Durante il trattamento tutti i pazienti devono essere attentamente monitorati al fine di identificare il verificarsi di situazioni di rischio come vomito o diarrea prolungata.

Cisapride non deve essere somministrata a pazienti con un intervallo QTc > 450 msec o con turbe non corrette dell'equilibrio elettrolitico (vedere paragrafo 4.3 "Controindicazioni").

*In caso di intolleranza al fruttosio, sindrome da malassorbimento di glucosio e galattosio o deficienza di sucralasi-isomaltasi, < Denominazione commerciale > sospensione orale non deve essere utilizzata a causa della presenza di saccarosio (vedere paragrafo 4.3 "Controindicazioni") (completare in modo appropriato).*

#### Precauzioni d'impiego:

Nei casi di insufficienza renale o epatica si raccomanda di dimezzare la dose giornaliera.

*In presenza di diabete o diete a basso contenuto di zuccheri, il contenuto di saccarosio deve essere tenuto in considerazione: ... ml di sospensione orale contengono ... mg di saccarosio (completare in modo appropriato).*

*Il medicinale contiene ... mg/ml di sodio, ciò deve essere tenuto in considerazione in pazienti sottoposti a diete a basso contenuto di sodio. (completare in modo appropriato)*

Si raccomanda cautela in caso di somministrazione a pazienti trattati con anticoagulanti orali (vedere paragrafo 4.5 "Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione")

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

Cisapride non influenza la farmacocinetica di digossina e propranololo.

#### ***Associazioni controindicate:***

Cisapride è metabolizzata prevalentemente attraverso il sistema enzimatico CYP3A4. L'utilizzo concomitante per via orale o parenterale di potenti inibitori di questo citocromo può determinare un incremento dei livelli plasmatici di cisapride e può aumentare il rischio di allungamento del tratto QT e di aritmie cardiache gravi comprese tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare e torsione di punta. Pertanto, l'uso concomitante dei seguenti farmaci è controindicato con cisapride (vedere paragrafo 4.3 "Controindicazioni"):

- Antifungini azolici per uso orale o parenterale: ketoconazolo, itraconazolo, miconazolo, fluconazolo
- Antibiotici macrolidi per uso orale o parenterale: in particolare azitromicina, eritromicina, claritromicina, troleandomicina;
- Inibitori della proteasi HIV: studi *in vitro* suggeriscono che ritonavir e indinavir sono potenti inibitori del sistema CYP3A4 mentre saquinavir sembra essere solo un debole inibitore
- Nefazodone
- Farmaci noti per prolungare il tratto QT e/o indurre torsioni di punta: antiaritmici di Classe Ia (chinidina, idrochinidina, disopiramide, procainamide) e di Classe III (amiodarone, sotalolo); bepridil, alofantrina, alcuni antibiotici chinolonici (in particolare sparfloxacin, grepafloxacin, gratifloxacin, moxifloxacin); antidepressivi triciclici e tetraciclici (amitriptilina, maprotilina);

vincamina; neuroleptici (come fenotiazine, pimozide, sertindolo, aloperidolo, droperidolo, sultopride); ziprasidone; difemanile; alcuni antistaminici (come astemizolo e terfenadina).

#### ***Associazioni sconsigliate:***

L'assunzione ripetuta di succo di pompelmo durante la terapia con cisapride è sconsigliata in quanto può aumentare la biodisponibilità di cisapride (vedere paragrafo 4.2 "Posologia e modo di somministrazione").

#### ***Associazioni che richiedono precauzioni:***

Anticoagulanti orali (descritto per acenocumarolo): Il trattamento concomitante può causare un aumento dell'effetto anticoagulante e un aumento del rischio di emorragia. E' necessario un controllo più frequente dell'attività protrombinica (tasso e INR). Dovrà essere considerata la necessità di adattare la dose orale di anticoagulante durante il trattamento con cisapride e nei successivi 8 giorni dal termine del trattamento.

#### ***Associazioni da tenere in considerazione:***

Si può verificare un aumento transitorio degli effetti sedativi del diazepam dovuto ad un aumento del tasso di assorbimento.

Cimetidina: la cimetidina comporta un lieve aumento della biodisponibilità di cisapride che tuttavia non è da considerare clinicamente significativo.

### **4.6 Gravidanza ed allattamento**

Il prodotto è indicato esclusivamente per uso pediatrico.

Deve essere ricordato che negli animali non si è evidenziato alcun effetto sulla fertilità primaria, nessuna embriotossicità primaria e nessun effetto teratogeno. In uno studio nell'uomo, condotto su ampia casistica, cisapride ha dimostrato di non aumentare le anomalie fetali. Comunque, i benefici terapeutici attesi dovrebbero essere valutati rispetto ai rischi potenziali prima di somministrare < *Denominazione commerciale* > durante la gravidanza, soprattutto nel primo trimestre.

Sebbene l'escrezione nel latte materno sia minima, è consigliabile non allattare durante l'assunzione di < *Denominazione commerciale* >.

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

Il prodotto è indicato esclusivamente per uso pediatrico.

Deve essere ricordato che < *Denominazione commerciale* > non influenza la funzione psicomotoria e non induce sedazione o sonnolenza.

< *Denominazione commerciale* > può comunque accelerare l'assorbimento di agenti deprimenti il sistema nervoso centrale come i barbiturici e l'alcool. Dovrebbe quindi essere osservata cautela quando si somministra < *Denominazione commerciale* > con questi farmaci.

### **4.8 Effetti indesiderati**

Con dosi generalmente eccedenti 0,8 mg/kg/die, sono stati riportati alcuni casi di allungamento dell'intervallo QT in neonati prematuri.

Sono stati riportati casi di allungamento dell'intervallo QT e/o gravi e qualche volta fatali casi di aritmia ventricolare, comprendenti torsione di punta, tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare. La maggior parte di questi pazienti aveva ricevuto molti altri farmaci, inclusi farmaci inibitori del sistema CYP3A4 e/o aveva pre-esistenti cardiopatie o fattori di rischio per aritmie (vedere

paragrafo 4.5 “Interazioni con altri medicinali ed altre forme d’interazione”, paragrafo 4.3 “Controindicazioni” e paragrafo 4.4 “Avvertenze speciali e opportune precauzioni d’impiego”).

Sono state inoltre riportate le seguenti reazioni avverse:

#### **Comuni (>1/100 <1/10)**

In linea con l'attività farmacologica del prodotto possono sopravvenire passeggeri crampi addominali, borborigmi e diarrea. Qualora si manifestasse diarrea nei bambini, la dose dovrà essere ridotta.

#### **Non comuni (>1/1000 <1/100)**

Occasionalmente sono stati riportati casi di ipersensibilità che includevano rash, orticaria e prurito, leggero e transitorio mal di testa o sensazione di testa leggera. E' stato riportato un aumento dose-dipendente della frequenza urinaria.

#### **Molto rari (<1 su 10 000)**

Sono state riportate isolate segnalazioni di manifestazioni di tipo convulsivo e sintomi extrapiramidali. Sono stati inoltre riportati casi rari e reversibili di ginecomastia e galattorrea qualche volta associate con iperprolattinemia.

Sono stati riportati casi di disfunzione epatica reversibile, con o senza colestasi.

Broncospasmo.

### **4.9 Sovradosaggio**

*Sintomi:* I sintomi che si verificano in seguito a sovradosaggio sono crampi addominali ed una aumentata frequenza di evacuazione. Sono stati riportati casi di prolungamento dell'intervallo QT e di grave aritmia ventricolare incluse torsioni di punta. Nei bambini di età inferiore ad 1 anno sono state osservate anche lieve sedazione, apatia ed atonia.

*Trattamento:* In caso di sovradosaggio è necessario ricorrere a cure ospedaliere. Si raccomanda il monitoraggio clinico ed elettrocardiografico. Si raccomanda di valutare e correggere i fattori che possono predisporre ad un allungamento dell'intervallo QT come turbe dell'equilibrio elettrolitico (soprattutto ipopotassiemia o ipomagnesiemia) e bradicardia.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Procinetici

Codice ATC: A03F A02

Studi *in vitro* hanno dimostrato che cisapride è un agonista a livello dei recettori della serotonina (5-HT<sub>4</sub>).

*Cisapride aumenta la motilità gastro-intestinale.*

Il meccanismo d'azione di Cisapride è principalmente collegato ad un potenziamento del rilascio fisiologico dell'acetilcolina a livello del plesso mioenterico.

Cisapride non stimola i recettori muscarinici o nicotinici, nè inibisce l'attività dell'acetilcolinesterasi.

Cisapride, a dosi terapeutiche, non ha un'azione di blocco sui recettori dopaminergici.

Effetti sulla motilità gastrointestinale

- Esofago: Cisapride aumenta l'attività peristaltica esofagea; cisapride aumenta il tono dello sfintere esofageo inferiore nei volontari sani e in pazienti con reflusso gastro-esofageo e migliora la clearance esofagea.
- Stomaco: Cisapride aumenta la contrattilità gastrica e duodenale; cisapride migliora lo svuotamento gastrico e duodenale.
- Intestino: Cisapride aumenta l'attività propulsiva intestinale e accelera il transito attraverso l'intestino tenue e crasso.

L'inizio dell'azione farmacologica di cisapride è approssimativamente da 30 a 60 minuti dopo la somministrazione orale.

Altri effetti

- Cisapride non aumenta la secrezione acida gastrica basale, nè quella indotta da pentagastrina in conseguenza della mancanza di effetti colinomimetici.
- Sulla base della sua bassa affinità per i recettori dopaminergici, cisapride raramente incrementa i livelli di prolattina nel plasma.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Cisapride è rapidamente e completamente assorbita nell'uomo dopo somministrazione orale ma la sua biodisponibilità assoluta è del 40 - 50% in conseguenza di un metabolismo intestinale elevato e ad un effetto di "primo passaggio" epatico.

I livelli di picco plasmatico sono raggiunti entro 1-2 ore.

La migliore biodisponibilità si ottiene quando cisapride è somministrata 15 minuti prima dei pasti. Il principale processo metabolico della cisapride si esplica attraverso il sistema enzimatico P450 CYP3A4; cisapride è ampiamente metabolizzata attraverso la N-dealchilazione ossidativa e l'idrossilazione aromatica. La norcisapride è uno dei principali metaboliti. L'emivita di eliminazione è di circa 10 ore.

L'escrezione di cisapride avviene in modo pressoché equivalente nelle urine e nelle feci, quasi esclusivamente sotto forma di metaboliti. L'escrezione nel latte materno è molto limitata.

La farmacocinetica di cisapride è lineare con dosi comprese tra 5 e 20 mg.

Allo steady-state, i livelli plasmatici pre-dose al mattino e i livelli di picco alla sera oscillano rispettivamente tra 10-20 ng/ml e 30-60 ng/ml alla dose di 5 mg di cisapride tre volte al giorno e tra 20-40 ng/ml e 50-100 ng/ml alla dose di 10 mg tre volte al giorno.

Con la somministrazione di dosi ripetute non si verificano accumuli nè modifiche al metabolismo del prodotto.

I parametri farmacocinetici del composto non sono influenzati dall'insufficienza renale ad eccezione per l'accumulo di norcisapride.

In pazienti con disfunzioni epatiche, l'emivita plasmatica potrebbe essere aumentata senza influenza sulla biodisponibilità.

Negli anziani, i livelli plasmatici allo steady-state sono generalmente superiori (con un moderato aumento della biodisponibilità).

Comunque le dosi terapeutiche sono simili a quelle utilizzate nei pazienti più giovani.

Cisapride è estesamente legata alle proteine plasmatiche (97,5%).

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Studi di elettrofisiologia cardiaca *in vivo* ed *in vitro* hanno mostrato che cisapride, in certe condizioni, può prolungare la depolarizzazione cardiaca. Ciò può portare, in queste condizioni, al prolungamento dell'intervallo QT.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

*Completare in modo appropriato.*

### **6.2 Incompatibilità**

*Completare in modo appropriato.*

### **6.3 Periodo di validità**

*Completare in modo appropriato.*

### **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione**

*Completare in modo appropriato.*

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

*Completare in modo appropriato.*

### **6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione**

*Completare in modo appropriato.*

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

*Completare in modo appropriato.*

## **8. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

*Completare in modo appropriato.*

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE**

*Completare in modo appropriato.*

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

*Completare in modo appropriato.*

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**  
**FORMULAZIONI PER L'USO NEGLI ADULTI**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

< *Denominazione commerciale* >

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa / compressa rivestita / compressa dispersibile / compressa solubile / compressa effervescente / compressa masticabile / liofilizzato orale / pastiglia / bustina (*come appropriato*) contengono:

Cisapride 5 mg (*come cisapride monoidrato: ... completare in modo appropriato*)

Cisapride 10 mg (*come cisapride monoidrato: ... completare in modo appropriato*)

Cisapride 1 mg / ml.

Per 100 / 200 / 500 ml:

*Cisapride ... mg (come cisapride monoidrato: ... completare in modo appropriato)*

*La sospensione contiene ... mg di saccarosio per ml. (completare in modo appropriato)*

Per gli eccipienti, vedere 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa / compressa rivestita / compressa dispersibile / compressa solubile / compressa effervescente / compressa masticabile / liofilizzato orale / pastiglia / granulato effervescente / sospensione orale (*come appropriato*) .

*Completare in modo appropriato.*

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

#### ADULTI:

Trattamento dell'esacerbazione acuta e grave di gastroparesi cronica dimostrata, idiopatica o diabetica, dopo fallimento di altre opzioni terapeutiche.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Questa formulazione è per esclusivo uso nell'adulto.

Il trattamento con cisapride deve essere iniziato esclusivamente in ambiente ospedaliero e attentamente monitorato durante tutta la terapia da specialisti con esperienza nel trattamento delle condizioni per cui il farmaco è indicato.

Cisapride deve essere somministrata 15 minuti prima dei pasti e alla sera prima di coricarsi (se una quarta dose dovesse essere necessaria) con una bevanda.

La dose raccomandata è la seguente: da 10 mg tre volte al giorno fino a 10 mg quattro volte al giorno, non superando la dose complessiva giornaliera di 40 mg.

Cisapride non deve essere somministrata con il succo di pompelmo (vedere paragrafo 4.5 “Interazioni con altri medicinali ed altre forme d’interazione”).

Cisapride deve essere utilizzata esclusivamente per il trattamento a breve termine.

### **Anziani**

Negli anziani, i livelli plasmatici allo steady-state sono generalmente più alti a causa di un moderato prolungamento dell’emivita di eliminazione. Comunque le dosi terapeutiche sono simili a quelle utilizzate nei pazienti più giovani.

### **Insufficienza renale ed epatica**

Nei casi di insufficienza renale ed epatica si raccomanda di dimezzare la dose giornaliera.

## **4.3 Controindicazioni**

< *Denominazione commerciale* > è controindicato nei seguenti casi:

- Ipersensibilità nota a cisapride o ad uno qualsiasi degli eccipienti
- Uso concomitante, per via orale o parenterale, di farmaci potenti inibitori del citocromo P 450 3A4 (CYP3A4) (vedere paragrafo 4.5 “Interazioni con altri medicinali ed altre forme d’interazione”) inclusi:
  - antifungini azolici;
  - antibiotici macrolidi;
  - inibitori della proteasi HIV;
  - nefazodone
- Uso concomitante di farmaci noti per indurre torsioni di punta e/o prolungare l’intervallo QT (vedere paragrafo 4.5 “Interazioni con altri medicinali ed altre forme d’interazione”)
- Ipopotassiemia o ipomagnesiemia
- Bradicardia clinicamente significativa
- Altri disturbi del ritmo cardiaco clinicamente significativi
- Insufficienza cardiaca scompensata
- Sindrome congenita nota dell’allungamento del tratto QT o storia familiare di sindrome congenita dell’allungamento del tratto QT
- *Casi di intolleranza al fruttosio, sindrome da malassorbimento di glucosio e galattosio o deficienza di sucralasi-isomaltasi. (completare in modo appropriato)*

Il farmaco non deve essere utilizzato quando la stimolazione della motilità gastro-intestinale potrebbe essere dannosa: occlusioni organiche.

## **4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego**

ATTENZIONE:

*Prima di prescrivere < Denominazione commerciale > è necessario considerare e valutare il potenziale rischio di aritmie che potrebbero essere serie o fatali.*

Il rapporto rischio-beneficio del trattamento con cisapride dovrà essere rivalutato in pazienti in cui siano presenti i seguenti fattori di rischio per aritmie cardiache, o in cui se ne sospetti la presenza:

Pazienti a rischio per disturbi del ritmo cardiaco sono definiti quei pazienti con una storia di malattia cardiaca (aritmia ventricolare, blocco atrio-ventricolare di secondo o terzo grado, disfunzione del nodo del seno, cardiopatia ischemica, insufficienza cardiaca), storia familiare di morte improvvisa, insufficienza renale, malattia polmonare grave, insufficienza respiratoria, fattori di rischio per squilibri elettrolitici (in particolare in pazienti che assumono diuretici depletori di potassio e pazienti a cui è stata somministrata insulina in situazioni di emergenza), pazienti con vomito e/o diarrea persistenti.

In tutti i pazienti trattati devono essere effettuati un ECG e analisi di laboratorio prima e durante il trattamento.

Durante il trattamento tutti i pazienti devono essere attentamente monitorati al fine di identificare il verificarsi di situazioni di rischio come vomito o diarrea prolungata.

Cisapride non deve essere somministrata a pazienti con un intervallo QTc > 450 msec o con turbe non corrette dell'equilibrio elettrolitico (vedere paragrafo 4.3 "Controindicazioni").

*In caso di intolleranza al fruttosio, sindrome da malassorbimento di glucosio e galattosio o deficienza di sucralasi-isomaltasi, < Denominazione commerciale > sospensione orale non deve essere utilizzata a causa della presenza di saccarosio (vedere paragrafo 4.3 "Controindicazioni") (completare in modo appropriato).*

#### Precauzioni d'impiego:

Nei casi di insufficienza renale o epatica si raccomanda di dimezzare la dose giornaliera.

*In presenza di diabete o diete a basso contenuto di zuccheri, il contenuto di saccarosio deve essere tenuto in considerazione: ... ml di sospensione orale contengono ... g di saccarosio (completare in modo appropriato).*

*Il medicinale contiene ... mg/ml di sodio, ciò deve essere tenuto in considerazione in pazienti sottoposti a diete a basso contenuto di sodio. (completare in modo appropriato)*

Si raccomanda cautela in caso di somministrazione a pazienti trattati con anticoagulanti orali (vedere paragrafo 4.5 "Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione").

E' necessario indurre i pazienti ai quali è stata prescritta cisapride a discutere con il proprio medico o con il proprio farmacista qualsiasi modifica ai propri farmaci, inclusi farmaci di automedicazione, per possibili problemi di interazione (vedere paragrafo 4.5 "Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione").

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

Cisapride non influenza la farmacocinetica di digossina e propranololo.

##### ***Associazioni controindicate:***

Cisapride è metabolizzata prevalentemente attraverso il sistema enzimatico CYP3A4. L'utilizzo concomitante per via orale o parenterale di potenti inibitori di questo citocromo può determinare un incremento dei livelli plasmatici di cisapride e può aumentare il rischio di allungamento del tratto QT e di aritmie cardiache gravi comprese tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare e torsione di punta. Pertanto, l'uso concomitante dei seguenti farmaci è controindicato con cisapride (vedere paragrafo 4.3 "Controindicazioni"):

- Antifungini azolici per uso orale o parenterale: ketoconazolo, itraconazolo, miconazolo, fluconazolo
- Antibiotici macrolidi per uso orale o parenterale: in particolare azitromicina, eritromicina, claritromicina, troleandomicina;
- Inibitori della proteasi HIV: studi *in vitro* suggeriscono che ritonavir e indinavir sono potenti inibitori del sistema CYP3A4 mentre saquinavir sembra essere un debole inibitore
- Nefazodone
- Farmaci noti per prolungare il tratto QT e/o indurre torsioni di punta: antiaritmici di Classe Ia (chinidina, idrochinidina, disopiramide, procainamide) e di Classe III (amiodarone, sotalolo); bepridil, alofantrina, alcuni antibiotici chinolonici (in particolare sparfloxacin, grepafloxacin, gratifloxacin, moxifloxacin); antidepressivi triciclici e tetraciclici (amitriptilina, maprotilina);

vincamina; neuroleptici (come fenotiazine, pimozide, sertindolo, aloperidolo, droperidolo, sultopride); ziprasidone; difemanile; alcuni antistaminici (come astemizolo e terfenadina).

***Associazioni sconsigliate:***

L'assunzione ripetuta di succo di pompelmo durante la terapia con cisapride è sconsigliata in quanto può aumentare la biodisponibilità di cisapride (vedere paragrafo 4.2 "Posologia e modo di somministrazione").

***Associazioni che richiedono precauzioni:***

Anticoagulanti orali (descritto per acenocumarolo): Il trattamento concomitante può causare un aumento dell'effetto anticoagulante e un aumento del rischio di emorragia. E' necessario un controllo più frequente dell'attività protrombinica (tasso e INR). Dovrà essere considerata la necessità di adattare la dose orale di anticoagulante durante il trattamento con cisapride e nei successivi 8 giorni dal termine del trattamento.

***Associazioni da tenere in considerazione:***

Si può verificare un aumento transitorio degli effetti sedativi del diazepam dovuto ad un aumento del tasso di assorbimento.

Cimetidina: la cimetidina comporta un lieve aumento della biodisponibilità di cisapride che tuttavia non è da considerare clinicamente significativo.

L'effetto sedativo dell'alcool può essere accelerato.

#### **4.6 Gravidanza ed allattamento**

Negli animali non si è evidenziato alcun effetto sulla fertilità primaria, nessuna embriotossicità primaria e nessun effetto teratogeno. In uno studio nell'uomo, condotto su ampia casistica, cisapride ha dimostrato di non aumentare le anomalie fetali. Comunque, i benefici terapeutici attesi dovrebbero essere valutati rispetto ai rischi potenziali prima di somministrare < *Denominazione commerciale* > durante la gravidanza, soprattutto nel primo trimestre.

Sebbene l'escrezione nel latte materno sia minima, è consigliabile non allattare durante l'assunzione di < *Denominazione commerciale* >.

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

< *Denominazione commerciale* > non influenza la funzione psicomotoria e non induce sedazione o sonnolenza.

< *Denominazione commerciale* > può comunque accelerare l'assorbimento di agenti depressivi il sistema nervoso centrale come i barbiturici e l'alcool. Dovrebbe quindi essere osservata cautela quando si somministra < *Denominazione commerciale* > con questi farmaci.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Sono stati riportati casi di allungamento dell'intervallo QT e/o gravi e qualche volta fatali casi di aritmia ventricolare, comprendenti torsione di punta, tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare. La maggior parte di questi pazienti aveva ricevuto molti altri farmaci, inclusi farmaci inibitori del sistema CYP3A4 e/o aveva pre-esistenti cardiopatie o fattori di rischio per aritmie (vedere paragrafo 4.5 "Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione", paragrafo 4.3 "Controindicazioni" e paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego").

Sono state inoltre riportate le seguenti reazioni avverse:

**Comuni (>1/100 <1/10)**

In linea con l'attività farmacologica del prodotto possono sopravvenire passeggeri crampi addominali, borborigmi e diarrea. Qualora si manifestasse diarrea nei bambini, la dose dovrà essere ridotta.

**Non comuni (>1/1000 <1/100)**

Occasionalmente sono stati riportati casi di ipersensibilità che includevano rash, orticaria e prurito, leggero e transitorio mal di testa o sensazione di testa leggera. E' stato riportato un aumento dose-dipendente della frequenza urinaria.

**Molto rari (<1/10 000)**

*Sono state riportate isolate segnalazioni di manifestazioni di tipo convulsivo e sintomi extrapiramidali.*

Sono stati inoltre riportati casi rari e reversibili di ginecomastia e galattorrea qualche volta associate con iperprolattinemia.

Sono stati riportati casi di disfunzione epatica reversibile, con o senza colestasi.

Broncospasmo.

#### **4.9 Sovradosaggio**

**Sintomi:** I sintomi che si verificano in seguito a sovradosaggio sono crampi addominali ed una aumentata frequenza di evacuazione. Sono stati riportati casi di prolungamento dell'intervallo QT e di grave aritmia ventricolare incluse torsioni di punta.

**Trattamento:** In caso di sovradosaggio è necessario ricorrere a cure ospedaliere. Si raccomanda la somministrazione di carbone attivo ed il monitoraggio clinico ed elettrocardiografico. Si raccomanda di valutare e correggere i fattori che possono predisporre ad un allungamento dell'intervallo QT come turbe dell'equilibrio elettrolitico (soprattutto ipopotassiemia o ipomagnesiemia) e bradicardia.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Procinetici, codice ATC: A03F A02.

Studi *in vitro* hanno dimostrato che cisapride è un agonista a livello dei recettori della serotonina (5-HT<sub>4</sub>).

*Cisapride aumenta la motilità gastro-intestinale.*

Il meccanismo d'azione di cisapride è principalmente collegato ad un potenziamento del rilascio fisiologico dell'acetilcolina a livello del plesso mioenterico.

Cisapride non stimola i recettori muscarinici o nicotinici, nè inibisce l'attività dell'acetilcolinesterasi.

Cisapride, a dosi terapeutiche, non ha un'azione di blocco sui recettori dopaminergici.

Effetti sulla motilità gastrointestinale

- Esofago: Cisapride aumenta l'attività peristaltica esofagea; cisapride aumenta il tono dello sfintere esofageo inferiore nei volontari sani e in pazienti con reflusso gastro-esofageo e migliora la clearance esofagea.
- Stomaco: Cisapride aumenta la contrattilità gastrica e duodenale; cisapride migliora lo svuotamento gastrico e duodenale.
- Intestino: Cisapride aumenta l'attività propulsiva intestinale e accelera il transito attraverso l'intestino tenue e crasso.

L'inizio dell'azione farmacologica di cisapride è approssimativamente da 30 a 60 minuti dopo la somministrazione orale.

#### **Altri effetti**

- Cisapride non aumenta la secrezione acida gastrica basale, nè quella indotta da pentagastrina in conseguenza della mancanza di effetti colinomimetici.
- Sulla base della sua bassa affinità per i recettori dopaminergici, cisapride raramente incrementa i livelli di prolattina nel plasma.

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Cisapride è rapidamente e completamente assorbita nell'uomo dopo somministrazione orale ma la sua biodisponibilità assoluta è del 40 - 50% in conseguenza di un metabolismo intestinale elevato e ad un effetto di "primo passaggio" epatico.

I livelli di picco plasmatico sono raggiunti entro 1-2 ore.

La migliore biodisponibilità si ottiene quando cisapride è somministrata 15 minuti prima dei pasti. Il principale processo metabolico della cisapride si esplica attraverso il sistema enzimatico P450 CYP3A4; cisapride è ampiamente metabolizzata attraverso la N-dealchilazione ossidativa e l'idrossilazione aromatica. La norcisapride è uno dei principali metaboliti. L'emivita di eliminazione è di circa 10 ore.

L'escrezione di cisapride avviene in modo pressoché equivalente nelle urine e nelle feci, quasi esclusivamente sotto forma di metaboliti. L'escrezione nel latte materno è molto limitata.

La farmacocinetica di cisapride è lineare con dosi comprese tra 5 e 20 mg.

Allo steady-state, i livelli plasmatici pre-dose al mattino e i livelli di picco alla sera oscillano rispettivamente tra 10-20 ng/ml e 30-60 ng/ml alla dose di 5 mg di cisapride tre volte al giorno e tra 20-40 ng/ml e 50-100 ng/ml alla dose di 10 mg tre volte al giorno.

Con la somministrazione di dosi ripetute non si verificano accumuli nè modifiche al metabolismo del prodotto.

I parametri farmacocinetici del composto non sono influenzati dall'insufficienza renale ad eccezione per l'accumulo di norcisapride.

In pazienti con disfunzioni epatiche, l'emivita plasmatica potrebbe essere aumentata senza influenza sulla biodisponibilità.

Negli anziani, i livelli plasmatici allo steady-state sono generalmente superiori (con un moderato aumento della biodisponibilità).

Comunque le dosi terapeutiche sono simili a quelle utilizzate nei pazienti più giovani.

Cisapride è estesamente legata alle proteine plasmatiche (97,5%).

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Studi di elettrofisiologia cardiaca *in vivo* ed *in vitro* hanno mostrato che cisapride, in certe condizioni, può prolungare la depolarizzazione cardiaca. Ciò può portare, a queste condizioni, al prolungamento dell'intervallo QT.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

*Completare in modo appropriato.*

### **6.2 Incompatibilità**

*Completare in modo appropriato.*

### **6.3 Periodo di validità**

*Completare in modo appropriato.*

### **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione**

*Completare in modo appropriato.*

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

*Completare in modo appropriato.*

### **6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione**

*Completare in modo appropriato.*

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

*Completare in modo appropriato.*

## **8. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

*Completare in modo appropriato.*

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE**

*Completare in modo appropriato.*

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

*Completare in modo appropriato.*