

ANEXO III

RESUMENES DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO
SUSPENSIÓN ORAL PARA NIÑOS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

<Nombre comercial>

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:

Cisaprida 1mg/ml.

Para 100/200/500 ml:

Cisaprida...mg (como monohidrato de cisaprida:será cumplimentado según proceda)

La suspensión contiene... mg de sucrosa por ml. (será cumplimentado según proceda)

Para excipientes, ver apartado 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA:

Suspensión oral

Será cumplimentado según proceda.

4. DATOS CLÍNICOS:

4.1 Indicaciones terapéuticas:

Suspensión oral para neonatos y niños

PARA USO EXCLUSIVO EN NIÑOS.

Tratamiento de reflujo gastroesofágico patológico demostrado (GERD), cuando otros tratamientos alternativos hayan fracasado, en neonatos y niños hasta 36 meses.

4.2. Posología y forma de administración:

Esta presentación es para uso exclusivo en niños.

El tratamiento con cisaprida debe iniciarse únicamente en hospital y bajo estrecho control terapéutico por especialistas con experiencia en el tratamiento de las condiciones indicadas.

Cisaprida debe administrarse al menos 15 minutos antes de las comidas, junto con alguna bebida y antes de acostarse, cuando sea necesario (si una cuarta dosis está indicada).

Cisaprida se administra empleando una pipeta dosificadora.

La dosis por toma es de 0,2 mg/kg (es decir 1ml/5kg), 3 a 4 veces al día, no excediendo la dosis total diaria de 0,8 mg/kg/día.

(Cada graduación de la pipeta dosificadora corresponde a la dosis por kilo de peso y por toma, por ejemplo la graduación 4 corresponde a la dosis, por toma, para un niño con 4 kilos de peso) (como ejemplo; será cumplimentado según proceda).

Cisaprida no debe administrarse con zumo de pomelo (ver apartado 4.5 “Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

Trastorno renal y hepática

En pacientes con insuficiencia renal o hepática, se recomienda administrar la mitad de la dosis diaria.

4.3 Contraindicaciones:

<Nombre comercial> está contraindicado en las siguientes situaciones:

- Hipersensibilidad conocida a cisaprida o a cualquiera de los excipientes
- El uso concomitante, oral o parenteral, de potentes fármacos inhibidores del citocromo P 450 3A4 (CYP3A4) (ver apartado 4.5 “Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción”), entre los que se incluyen:
 - antifúngicos azólicos;
 - antibióticos macrólidos;
 - VIH inhibidores de la proteasa;
 - nefazodona.
- El uso concomitante de fármacos que se sabe que inducen torsade de pointes y/o prolongan el intervalo QT (ver apartado 4.5 “Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción”).
- Hipocaliemia o hipomagnesemia.
- Bradicardia clínicamente significativa.
- Otras arritmias cardíacas clínicamente significativas.
- Fallo cardíaco descompensatorio.
- Prolongación congénita del intervalo QT o antecedentes familiares del síndrome de prolongación del QT congénita.
- Este medicamento contiene 2g de sucrosa por ml, lo que deberá ser tenido en cuenta en pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, problemas de absorción de glucosa/galactosa , deficiencia de sucrosa-isomaltosa y pacientes diabéticos.

Este medicamento no debe ser utilizado en caso de que la estimulación de la motilidad gastrointestinal pueda resultar perjudicial: obstrucciones orgánicas.

No se aconseja el uso de este medicamento en niños prematuros (ver apartado 4.4 “Advertencias y Precauciones especiales de empleo”).

4.4. Advertencias y Precauciones especiales de empleo:

ADVERTENCIA:

Es necesario considerar y evaluar el riesgo potencial de arritmias que pueden ser graves o fatales antes de prescribir <Nombre comercial>.

Cisaprida no debe utilizarse como un “tratamiento anti-regurgitación”.

Prematuros

No se aconseja el uso de cisaprida en prematuros. Si es absolutamente necesario, el tratamiento en prematuros restringirse a unidades de cuidado intensivo especializadas y debe administrarse solo bajo monitorización cardíaca constante.

La dosis máxima diaria no debe exceder de 0,8 mg/kg/día (la suspensión oral debe utilizarse solo en lactantes y niños). La dosis diaria debe repartirse en varias tomas cada una de ellas <0,2 mg/kg.

Neonatos, lactantes y niños hasta 36 meses

El ratio beneficio-riesgo del tratamiento con cisaprida debe reevaluarse en pacientes que presenten o probablemente presenten los siguientes factores que predispongan a arritmias cardíacas:

Los pacientes con riesgo de trastornos del ritmo cardíaco se definen como pacientes con un historial de enfermedad cardíaca (arritmia ventricular, segundo o tercer grado de bloqueo auriculoventricular, disfunción del nodo sinusal, insuficiencia cardíaca congestiva, fallo cardíaco), historial familiar de muerte repentina, insuficiencia renal, insuficiencia pulmonar grave, insuficiencia respiratoria, factores de riesgo de desequilibrios electrolíticos (particularmente pacientes que reciben diuréticos que provocan hipocaliemia y pacientes en tratamiento con insulina en episodios agudos), pacientes con vómitos y/o diarreas persistentes.

En todos estos pacientes deberá realizarse antes y durante el tratamiento, un ECG y un perfil analítico.

Durante el tratamiento, todos los pacientes deben ser estrechamente monitorizados para así identificar situaciones de riesgo tales como pacientes con vómitos y diarreas persistentes.

No se debe prescribir cisaprida a pacientes con un intervalo QTc mayor de 450 mseg o con trastornos electrolíticos no corregidos (ver apartado 4.3 “Contraindicaciones”).

En caso de intolerancia a fructosa, síndrome de malabsorción de glucosa y galactosa o deficiencia de sucrosa-isomaltosa, no debe utilizar <Nombre comercial> suspensión oral debido a la presencia de sucrosa (ver apartado 4.3 “Contraindicaciones”) (será incluido según proceda).

Precauciones de uso

En caso de fallo renal o insuficiencia hepática, se recomienda administrar la mitad de la dosis.

En caso de diabetes o una dieta baja en azúcar, debe considerarse el contenido en sucrosa: ...ml de suspensión oral contiene...mg de sucrosa (será cumplimentado según proceda).

Este medicamento contiene...mg/ml de sodio, deberá tenerse en cuenta en pacientes con una estricta dieta baja en sodio (será cumplimentado según proceda).

Se recomienda tener cuidado en caso de la administración a pacientes tratados con anticoagulantes orales (Ver apartado 4.5 “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

4.5. Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Cisaprida no tiene efecto sobre la farmacocinética de digoxina y propranolol.

Asociaciones contraindicadas

La principal vía metabólica de cisaprida es a través del CYP3A4. El uso concomitante, oral o parenteral, de potentes inhibidores de esta enzima podría dar como resultado un aumento de los niveles plasmáticos de cisaprida y podría aumentar el riesgo de una prolongación del QT y arritmias cardíacas graves, incluyendo taquicardia ventricular, fibrilación ventricular, “torsade de pointes”. Por tanto, el uso concomitante con los siguientes fármacos está contraindicado con cisaprida (Ver apartado 4.3 “Contraindicaciones”):

- Azoles antifúngicos orales o parenterales: ketoconazol, itraconazol, miconazol, fluconazol;
- Antibióticos macrólidos orales o parenterales: en particular, azitromicina, eritromicina, claritromicina, troleandomicina;
- VIH inhibidores de la proteasa: por analogía con ritonavir e indinavir, sobre los que estudios *in vitro* han evidenciado que son inhibidores potentes del CYP3A4, mientras que saquinavir es solamente un inhibidor débil;
- Nefazodona;

- Fármacos que se sabe que prolongan el intervalo QT y/o inducen “torsade de pointes”: Antiarrítmicos de la clase IA (quinidina, hidroquinidina, disopiramida y procainamida), antiarrítmicos de la Clase III (amiodarona, sotalol); bepridil, halofantrina, ciertos antibióticos de quinolona (en particular esparfloxacino, grepafloxacino, gatifloxacino, moxifloxacino), antidepresivos tri y tetracíclicos (amitriptilina, maprotilina); vincamina; neurolépticos (tales como fenotiazinas, pimocida, sertindol, haloperidol, droperidol, sultoprida); Ziprasidone; difemanil; ciertos antihistamínicos (tales como astemizol y terfenadina).

Asociaciones desaconsejables

Durante el tratamiento con cisaprida está desaconsejado la toma repetida de zumo de pomelo debido al posible aumento de la biodisponibilidad de cisaprida (ver apartado 4.2 “Posología y método de administración”).

Asociaciones que requieren precaución

Agentes anticoagulantes orales (descrito para acenocoumarol); el tratamiento concomitante puede aumentar el efecto anticoagulante y el riesgo de hemorragia. Es necesario un control más frecuente del ratio de protrombina y una investigación del INR.

Se considerará la posible adaptación de la dosis oral de los anticoagulantes orales durante el tratamiento con cisaprida y 8 días después de interrumpir el tratamiento.

Asociaciones a tener en cuenta

Puede ocurrir un aumento transitorio del efecto sedante del diazepam debido al aumento del grado de absorción.

Cimetidina: existe un pequeño aumento de la biodisponibilidad de cisaprida, aunque no se considera clínicamente significativo.

4.6. Embarazo y lactancia

Este medicamento está indicado solo en niños.

Debe recordarse que en animales, no se han detectado efectos sobre la fertilidad ni embriotoxicidad primarias, ni tampoco efectos teratógenos. En una amplia población de humanos estudiada, cisaprida no ha mostrado un aumento en las anomalías fetales. Sin embargo, debe evaluarse el beneficio terapéutico esperado frente al riesgo potencial, antes de administrar <Nombre comercial> durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre.

Aún a pesar de que la excreción por la leche materna es mínima, se aconseja a las madres que están amamantando interrumpir la lactancia durante el tratamiento con <Nombre comercial>.

4.7. Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria

Este medicamento está indicado solo en niños.

Debe recordarse que <Nombre comercial> no afecta la función psicomotora y no induce sedación o somnolencia. <Nombre comercial>, no obstante, puede acelerar la absorción de depresores del Sistema Nervioso Central, tales como los barbitúricos y el alcohol. Por lo tanto, debe tenerse en cuenta cuando se administra <Nombre comercial> junto con estas sustancias.

4.8 Reacciones Adversas

Se han comunicado algunos casos de prolongación del intervalo QT en niños prematuros, asociados, generalmente, con dosis mayores a 0,8 mg/día.

Se han reportado casos de prolongación del QT y/o algunas veces arritmias ventriculares graves, tales como “torsade de pointes”, taquicardia ventricular y fibrilación ventricular. En la mayoría de los casos, los pacientes estaban recibiendo medicación múltiple que incluía fármacos inhibidores del CYP3A4 y/o tenían una enfermedad cardíaca preexistente o factores de riesgo para arritmias (Ver apartados 4.5 “Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción”, 4.3 “Contraindicaciones” y 4.4 “Advertencias y Precauciones especiales de empleo”).

Se han reportado las siguientes reacciones adversas:

Frecuentes (>1/100<1/10)

Como consecuencia de la actividad farmacológica del fármaco pueden presentarse retortijones abdominales pasajeros, borborigmos y diarrea. Si aparece diarrea en niños, debe reducirse la dosis.

Poco frecuentes (>1/1000<1/100)

Ocasionalmente, se ha observado hipersensibilidad que incluye rash, prurito y urticaria, dolores de cabeza de carácter leve o transitorio y mareos. También se ha reportado un aumento de la frecuencia urinaria dosis dependiente.

Muy raras (<1/10000)

Se ha informado de casos aislados de crisis convulsivas y efectos extrapiramidales.

En raras ocasiones se han comunicado casos de ginecomastia y galactorrea de carácter reversible, a veces asociadas con hiperprolactinemia.

Se ha informado de anomalías reversibles de la función hepática con o sin colestasis.

Broncoespasmo.

4.9 Sobredosificación

Síntomas: Los síntomas que se manifiestan tras la sobredosificación son retortijones e incremento de la frecuencia de las deposiciones. Pueden producirse casos de prolongación del intervalo QT y arritmia ventricular grave, incluyendo “torsade de pointes”. En niños (< de 1 año) se ha observado también sedación leve, apatía y atonía.

Tratamiento: En caso de sobredosificación, es necesaria la atención hospitalaria. Se recomienda monitorización clínica y electrocardiográfica. Deberán ser investigados y corregidos los posibles factores que puedan predisponer a la prolongación del intervalo QT, tal como desequilibrio electrolítico (especialmente hipocaliemia o hipomagnesemia) y bradicardia.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Propulsivos

Código de ATC: A03F A02

Estudios *in vitro* han mostrado que cisaprida es un agonista del receptor de serotonina (5-HT₄).

Cisaprida aumenta la motilidad gastrointestinal.

El mecanismo de acción de cisaprida es debido principalmente a un aumento de la liberación fisiológica de acetilcolina en el plexo mientérico.

Cisaprida no induce la estimulación de los receptores muscarínicos o nicotínicos, ni inhibe la actividad de la acetilcolinesterasa.

Cisaprida, a dosis terapéuticas, carece de efectos bloqueantes sobre los receptores dopaminérgicos.

Efectos sobre la motilidad gastrointestinal:

- Esófago: Cisaprida aumenta la actividad peristáltica del esófago y el tono del esfínter más bajo del esófago en pacientes con reflujo gastroesofágico y mejora el aclaramiento esofágico.
- Estómago: Cisaprida aumenta la contractibilidad gástrica y duodenal y mejora el vaciamiento gástrico y duodenal.
- Intestino: Cisaprida aumenta la actividad propulsora intestinal y acelera el tránsito del intestino delgado y grueso.

El inicio de la acción farmacológica de cisaprida es aproximadamente a los 30 ó 60 minutos después de la administración oral.

Otros efectos:

- En base a su falta de efectos anticolinérgicos, cisaprida no aumenta la secreción ácida basal ni la inducida por la pentagastrina.
- En base a su baja afinidad por receptores dopaminérgicos, cisaprida muy raramente afecta los niveles de prolactina.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Tras la administración oral en humanos, cisaprida se absorbe de forma rápida y completa pero su biodisponibilidad absoluta es de un 40%-50%, debido a un metabolismo intestinal amplio y a un primer paso hepático.

Los niveles plasmáticos máximos se alcanzan entre la 1ª y la 2ª hora.

La máxima biodisponibilidad se alcanza cuando la administración se realiza 15 minutos antes de las comidas. La principal vía metabólica de cisaprida es a través del citocromo P450 3A4; metabolizándose fundamentalmente por una N-desalquilación oxidativa e hidroxilación aromática. Uno de sus principales metabolitos es la Nor-cisaprida. La semivida de eliminación de cisaprida es de aproximadamente 10 horas.

La excreción de cisaprida es a partes iguales por orina y heces, siendo ésta casi exclusivamente como metabolitos. La eliminación a través de la leche materna es muy limitada.

La farmacocinética de cisaprida es lineal a dosis entre 5 y 20 mg.

En el punto de equilibrio (steady-state), los niveles plasmáticos de la mañana antes de la administración, y los niveles plasmáticos de la tarde, fluctúan entre 10-20 ng/ml y 30-60 ng/ml para una dosis de 5 mg tres veces al día, y entre 20-40 ng/ml y 50-100 ng/ml, para una dosis de 10 mg tres veces al día. Tras la administración de dosis repetidas no se producen acumulaciones ni cambios metabólicos.

Los parámetros cinéticos del compuesto no se ven afectados por fallo renal, excepto la acumulación de nor-cisaprida.

En pacientes con disfunción hepática, puede aumentarse la semivida de eliminación plasmática, aunque sin cambios en la biodisponibilidad.

Los niveles plasmáticos en el punto de equilibrio son generalmente mayores en ancianos (aumento moderado de la biodisponibilidad). Sin embargo, las dosis terapéuticas son similares a las utilizadas en pacientes más jóvenes.

Cisaprida se une ampliamente a las proteínas plasmáticas (97,5%).

5.3. Datos preclínicos de seguridad

Estudios cardíacos electrofisiológicos in vivo e in vitro han mostrado que cisaprida, bajo ciertas condiciones puede prolongar la repolarización cardíaca. Esto podría conducir a la prolongación del intervalo QT.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Excipientes:

Será cumplimentado según proceda

6.2 Incompatibilidades:

Será cumplimentado según proceda

6.3. Período de validez:

Será cumplimentado según proceda

6.4. Precauciones especiales de conservación:

Será cumplimentado según proceda

6.5. Naturaleza y contenido del recipiente:

Será cumplimentado según proceda

6.6. Instrucciones de uso/manejo:

Será cumplimentado según proceda

7. NOMBRE Y DIRECCIÓN DE TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACION

Será cumplimentado según proceda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Será cumplimentado según proceda

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Será cumplimentado según proceda

10. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO

Será cumplimentado según proceda

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO
FORMULACIONES PARA EL USO EN ADULTOS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO:

<Nombre Comercial>

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:

Cada comprimido/ comprimido recubierto/ comprimido dispersable/ comprimido soluble/ comprimido efervescente/ comprimido masticable/ liofilizado oral/ gragea/ sobre (*según proceda*) contiene:

Cisaprida 5 mg (*como monohidrato de cisaprida: ... será cumplimentado según proceda*)

Cisaprida 10 mg (*como monohidrato de cisaprida: ... será cumplimentado según proceda*)

Suspensión Oral:

Cisaprida 1 mg/ml.

Cisaprida... mg (como monohidrato de cisaprida: ... será cumplimentado según proceda)

La suspensión contiene...mg de sacarosa por ml. (será cumplimentado según proceda)

Para excipientes, ver 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA:

Comprimido/ comprimido recubierto/ comprimido dispersable/ comprimido soluble/ comprimido efervescente/ comprimido masticable/ liofilizado oral/ gragea/ gránulos efervescentes/ suspensión oral (*según proceda*)

Será cumplimentado según proceda.

4. DATOS CLÍNICOS:

4.1 Indicaciones terapéuticas:

ADULTOS:

Tratamiento de exacerbación aguda y grave de gastroparesia crónica demostrada, de origen idiopático o diabético, cuando otros tratamientos alternativos hayan fracasado.

4.2. Posología y forma de administración:

Esta presentación está indicada para su uso exclusivo en adultos.

El tratamiento con Cisaprida debe iniciarse únicamente en hospital y bajo estrecho control terapéutico por especialistas con experiencia en el tratamiento de las condiciones indicadas.

Cisaprida debe administrarse 15 minutos antes de las comidas, junto alguna bebida, y antes de acostarse, cuando sea necesario (si una cuarta dosis está indicada).

La dosis siguiente es la recomendada: 10 mg 3 ó 4 veces al día. La dosis máxima diaria no excederá de 40 mg.

Cisaprida no debe administrarse con zumo de pomelo (ver sección 4.5 “Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

Cisaprida debe usarse únicamente en tratamientos a corto plazo.

Ancianos

En ancianos, los niveles plasmáticos en el punto de equilibrio, son generalmente mayores, debido a una prolongación moderada de la semivida de eliminación. Las dosis terapéuticas, no obstante, son similares a las usadas con pacientes más jóvenes.

Trastorno renal y hepático

En pacientes con insuficiencia renal y hepática, se recomienda administrar la mitad de la dosis diaria.

4.3. Contraindicaciones:

<Nombre Comercial> está contraindicado en las siguientes situaciones:

- Hipersensibilidad conocida a cisaprida o a cualquiera de los excipientes.
- El uso concomitante, oral o parenteral, de potentes fármacos inhibidores del citocromo P 450 3A4 (CYP3A4) (ver sección 4.5 “Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción”), entre los que se incluyen:
 - antifúngicos azólicos;
 - antibióticos macrólidos;
 - VIH inhibidores de la proteasa;
 - nefazodona.
- El uso concomitante de fármacos que se sabe que inducen “torsade de pointes” y/o prolongan el intervalo QT (ver sección 4.5 “Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción”).
- Hipocaliemia o hipomagnesemia.
- Bradicardia clínicamente significativa.
- Otras arritmias cardíacas clínicamente significativas.
- Fallo cardíaco descompensatorio.
- Prolongación congénita del intervalo QT o antecedentes familiares del síndrome de prolongación de QT congénito.
- *En caso de intolerancia a la fructosa, síndrome de malabsorción de glucosa y galactosa o deficiencia de sucrosa-isomaltasa (será cumplimentado según proceda)*

Este medicamento no debe ser utilizado en caso de que la estimulación de la motilidad gastrointestinal pueda resultar perjudicial: obstrucciones orgánicas.

4.4. Advertencias y Precauciones especiales de empleo:

ADVERTENCIA:

Es necesario considerar y evaluar el riesgo potencial de arritmias que pueden ser graves o fatales antes de prescribir <Nombre Comercial>

La relación beneficio-riesgo del tratamiento con cisaprida debe reevaluarse en pacientes que presenten, o probablemente presenten los siguientes factores que predispongan a arritmias cardíacas:

Los pacientes con riesgo de trastornos del ritmo cardíaco se definen como pacientes con un historial de enfermedad cardíaca (arritmia ventricular, segundo o tercer grado de bloqueo auriculoventricular, disfunción del nodo sinusal, insuficiencia cardíaca congestiva, fallo cardíaco), historial familiar de muerte repentina, insuficiencia renal, enfermedad pulmonar grave, insuficiencia respiratoria, factores de riesgo de desequilibrios electrolíticos (particularmente, pacientes que reciben diuréticos que provocan hipocaliemia y pacientes en tratamiento con insulina en episodios agudos), pacientes con vómitos y/o diarreas persistentes.

En todos estos pacientes deberá realizarse antes y durante el tratamiento, un ECG y un perfil analítico.

Durante el tratamiento todos los pacientes deben ser estrechamente monitorizados para identificar episodios de riesgo, tales como pacientes con vómitos y/o diarreas persistentes.

No se debe prescribir cisaprida a pacientes con un intervalo QTc mayor de 450 ms o con trastornos electrolíticos no corregidos (ver sección 4.3 “Contraindicaciones”).

En caso de intolerancia a la fructosa, síndrome de malabsorción de glucosa y galactosa o deficiencia de sucrosa-isomaltasa (será cumplimentado según proceda)

Precauciones de uso:

En caso de fallo renal o insuficiencia hepática, se recomienda administrar la mitad de la dosis.

En caso de diabetes o una dieta baja en azúcar, debe considerarse el contenido en sacarosa: ... ml contienen ...g de sacarosa.. (será cumplimentado según proceda)

Este medicamento contiene ... mg/ml de sodio, lo que deberá tenerse en cuenta en pacientes con una estricta dieta baja en sodio (será cumplimentado según proceda)

Se recomienda tener cuidado en caso de la administración a pacientes tratados con anticoagulantes orales (Ver sección 4.5 “Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

Los pacientes bajo tratamiento con Cisaprida deben ser claramente informados en relación a posibles interacciones, a fin de que puedan tratar cualquier cambio en su medicación, incluyendo la automedicación, con el médico o el farmacéutico (ver sección 4.5 “Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

4.5. Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Cisaprida no tiene efecto sobre la farmacocinética de digoxina y propanolol.

Asociaciones contraindicadas

La principal vía metabólica de cisaprida es a través del CYP3A4. El uso concomitante, oral o parenteral, de fármacos que inhiben significativamente este citocromo podría dar como resultado un aumento de los niveles plasmáticos de cisaprida y podría aumentar el riesgo de una prolongación del QT y arritmia cardíaca grave incluyendo taquicardia ventricular, fibrilación ventricular, “torsade de pointes”. Por tanto, el uso concomitante con los siguientes fármacos está contraindicado con cisaprida (ver sección 4.3. “Contraindicaciones”):

- Azoles antifúngicos orales o parenterales: ketoconazol, itraconazol, miconazol y fluconazol;
- Antibióticos macrólidos orales o parenterales: en particular, azitromicina, eritromicina, claritromicina, troleandomicina;
- VIH inhibidores de la proteasa: por analogía con ritonavir e indinavir, sobre los que estudios in vitro han evidenciado que son inhibidores potentes del CYP3A4, mientras que saquinavir es solamente un inhibidor débil;
- Nefazodona.
- Fármacos que se sabe que prolongan el intervalo QT y/o inducen “torsade de pointes”: antiarrítmicos de la clase IA (quinidina, hidroquinidina, disopiramida y procainamida) y Clase III (amiodarona y sotalol); bepridil, halofantrina, ciertos antibióticos quinolónicos (en particular, esparfloxacino, grepafloxacino, gatifloxacino, moxifloxacino), antidepresivos tri y tetracíclicos (tales como amitriptilina, maprotilina); vincamicina; neurolépticos (tales como fenotiazinas, pimozida, sertindol, haloperidol, droperidol, sultoprida); Ziprasidona; difemanil y ciertos antihistamínicos (tales como astemizol y terfenadina).

Asociaciones desaconsejables

Durante el tratamiento con cisaprida está desaconsejado la toma repetida de zumo de pomelo debido al posible aumento de la biodisponibilidad de cisaprida (ver sección 4.2 “Posología y forma de administración”)

Asociaciones que requieren precaución

Agentes anticoagulantes orales (descrito para acenocumarol); el tratamiento concomitante puede aumentar el efecto anticoagulante y el riesgo de hemorragia. Es necesario un control más frecuente del ratio de protrombina y una investigación del INR. Se considerará la posible adaptación de la dosis oral de los anticoagulantes orales durante el tratamiento con cisaprida y 8 días después de interrumpir el tratamiento.

Asociaciones a tener en cuenta

Puede ocurrir un aumento transitorio del efecto sedante del diazepam debido al aumento del grado de absorción.

Cimetidina: existe un pequeño aumento en la biodisponibilidad de cisaprida, aunque no se considera clínicamente significativo.

El efecto sedante del alcohol puede verse acelerado.

4.6. Embarazo y lactancia:

En animales no se han detectado efectos sobre la fertilidad ni embriotoxicidad primarias, ni tampoco efectos teratógenos. En una amplia población de humanos estudiada, cisaprida no ha mostrado un aumento en las anomalías fetales. Sin embargo, debe evaluarse el beneficio terapéutico esperado frente al riesgo potencial, antes de administrar *<Nombre Comercial>* durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre.

Aún a pesar de que la excreción por la leche materna es mínima, se aconseja a las madres que están amamantando interrumpir la lactancia durante el tratamiento con *<Nombre Comercial>*.

4.7. Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria

<Nombre Comercial> no afecta la función psicomotora y no induce sedación ni somnolencia. *<Nombre Comercial>* no obstante puede acelerar la absorción de depresores del Sistema Nervioso Central, tales como los barbitúricos y el alcohol, circunstancia que debe tenerse en cuenta cuando se administra *<Nombre Comercial>* junto con estas sustancias.

4.8 Reacciones Adversas

Se ha informado de casos de prolongación QT y/o de casos graves de prolongación del intervalo QT y algunas veces arritmias ventriculares fatales, tales como “torsade de pointes”, taquicardia ventricular y fibrilación ventricular. En la mayoría de los casos, los pacientes estaban recibiendo medicación múltiple que incluía fármacos inhibidores del CYP3A4 y/o tenían una enfermedad cardíaca preexistente o factores de riesgo para arritmias (Ver sección 4.5 “Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción”, sección 4.3 “Contraindicaciones” y sección 4.4 “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

Se ha informado de las siguientes reacciones adversas:

Frecuentes (>1/100<1/10)

Como consecuencia de su actividad farmacológica pueden presentarse retortijones abdominales pasajeros, borborismos y diarrea.

Poco frecuentes (>1/1000<1/100)

Ocasionalmente, se ha observado hipersensibilidad que incluye erupción, prurito y urticaria, dolores de cabeza de carácter leve y transitorio y mareos. También se ha informado de un aumento de la frecuencia urinaria dosis dependiente.

Muy raras (<1/10000)

Se ha informado de casos aislados de crisis convulsivas y efectos extrapiramidales.

Se han comunicado casos de ginecomastia y galactorrea de carácter reversible, a veces asociadas con hiperprolactinemia.

Se ha informado de anomalías reversibles de la función hepática con o sin colestasis.

Broncoespasmos.

4.9 Sobredosificación

Síntomas: Los síntomas que más frecuentemente se manifiestan tras la sobredosificación son retortijones abdominales e incremento de la frecuencia de las deposiciones. Pueden producirse casos de prolongación del QT y arritmia ventricular grave, incluyendo “torsade de pointes”.

Tratamiento: En caso de sobredosificación, es necesaria la atención hospitalaria. Se recomienda la administración de carbón activo y observación clínica y electrocardiográfica del paciente. Deberán ser investigados y corregidos los posibles factores que puedan predisponer a la prolongación del intervalo QT, tales como desequilibrios electrolíticos (especialmente hipocaliemia o hipomagnesemia) y bradicardia.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Propulsivos, código ATC A03F A02.

Estudios in vitro han mostrado que cisaprida es un agonista del receptor de serotonina (5-HT₄).

Cisaprida aumenta la motilidad gastro-intestinal.

El mecanismo de acción de cisaprida es debido principalmente a un aumento de la liberación fisiológica de acetilcolina en el plexo mientérico.

Cisaprida no induce la estimulación de los receptores muscarínicos o nicotínicos, ni inhibe la actividad de la acetilcolinesterasa.

Cisaprida, a dosis terapéuticas, carece de efectos bloqueantes sobre los receptores dopaminérgicos.

Efectos sobre la motilidad gastro-intestinal

- Esófago: Cisaprida aumenta la actividad peristáltica del esófago y el tono del esfínter más bajo del esófago en pacientes con reflujo gastro-esofágico y mejora el aclaramiento esofágico.
- Estómago: Cisaprida aumenta la contractibilidad gástrica y duodenal y mejora el vaciamiento gástrico y duodenal.
- Intestino: Cisaprida aumenta la actividad propulsora intestinal y mejora el tránsito del intestino delgado y grueso.

El inicio de la acción farmacológica de cisaprida es a los 30 ó 60 minutos después de la administración oral.

Otros efectos:

- En base a la falta de efectos anticolinérgicos directos, cisaprida no aumenta la secreción ácida basal ni la inducida por la pentagastrina.
- En base a la baja afinidad por los receptores dopaminérgicos, cisaprida raramente afecta los niveles de prolactina.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Tras la administración oral en humanos, cisaprida se absorbe de forma rápida y completa, pero la biodisponibilidad absoluta es 40% a 50%, debido a su amplio metabolismo intestinal y al efecto de primer paso hepático.

Los niveles plasmáticos máximos se alcanzan entre la 1ª y la 2ª hora.

La máxima biodisponibilidad se alcanza cuando la administración se realiza 15 minutos antes de las comidas. La principal vía metabólica de Cisaprida es a través del Citocromo P450 3A4; metabolizándose fundamentalmente por N-desalquilación oxidativa e hidroxilación aromática. Uno de sus principales metabolitos es la Norcisaprida. La semivida de eliminación de cisaprida es de aproximadamente 10 horas.

La excreción es a partes iguales por orina y heces, siendo ésta casi exclusivamente como metabolitos. La eliminación a través de la leche materna es muy limitada.

La farmacocinética de cisaprida es lineal para dosis entre 5 y 20 mg.

En el punto de equilibrio (steady-state), los niveles plasmáticos de la mañana antes de la administración, y los niveles plasmáticos de la tarde, fluctúan entre 10-20 ng/ml y 30-60 ng/ml para una dosis de 5 mg tres veces al día, y entre 20-40 ng/ml y 50-100 ng/ml, para una dosis de 10 mg tres veces al día.

Tras la administración de dosis repetidas no se producen acumulaciones ni cambios metabólicos.

Los parámetros cinéticos no se ven afectados por fallo renal, excepto la acumulación de norcisaprida.

En pacientes con disfunción hepática, puede aumentarse la semivida de eliminación plasmática, aunque sin cambios en la biodisponibilidad.

Los niveles plasmáticos en el punto de equilibrio son generalmente mayores en pacientes ancianos (aumento moderado de la biodisponibilidad). Sin embargo, la dosis terapéuticas son similares a las utilizadas en pacientes más jóvenes.

Cisaprida se une ampliamente a las proteínas plasmáticas (97'5%).

5.3. Datos preclínicos de seguridad

Estudios cardíacos electrofisiológicos in vitro e in vivo han mostrado que cisaprida, bajo ciertas condiciones puede prolongar la repolarización cardíaca. Esto podría conducir a la prolongación del intervalo QT.

6. DATOS FARMACÉUTICOS**6.1. Lista de excipientes:**

será cumplimentado según proceda

6.2. Incompatibilidades:

será cumplimentado según proceda

6.3. Período de validez:

será cumplimentado según proceda

6.4. Precauciones especiales de conservación:

será cumplimentado según proceda

6.5. Naturaleza y contenido del recipiente:

será cumplimentado según proceda

6.6. Instrucciones de uso/manejo:

será cumplimentado según proceda

7. NOMBRE Y DIRECCIÓN DE TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACION

será cumplimentado según proceda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

será cumplimentado según proceda

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

será cumplimentado según proceda

10. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO

(será cumplimentado según proceda)