

BIJLAGE III
SAMENVATTINGEN VAN DE PRODUCTKENMERKEN

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN
SUSPENSIE VOOR ORAAL GEBRUIK BIJ KINDEREN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

<Merksnaam>

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Cisapride 1 mg/ml

Voor 100/200/500 ml:

Cisapride mg (als cisapride monohydraat: in te vullen zoals van toepassing)

De suspensie bevat ... mg saccharose per ml (in te vullen zoals van toepassing)

Voor hulpstoffen zie 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor oraal gebruik

In te vullen zoals van toepassing

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Suspensie voor oraal gebruik bij zuigelingen en kinderen

UITSLUITEND VOOR GEBRUIK BIJ KINDEREN

Behandeling van bewezen pathologische gastro-oesofageale reflux (GOR) die onvoldoende reageert op andere behandelingen bij pasgeborenen, zuigelingen en kinderen tot 36 maanden.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dit geneesmiddel is uitsluitend bestemd voor gebruik bij kinderen

Behandeling met Cisapride mag alleen worden gestart in het ziekenhuis, en dient nauwkeurig gevolgd te worden door een specialist die ervaring heeft met de behandeling van de bovenbeschreven aandoening.

Cisapride moet 15 minuten voor de maaltijd worden toegediend, en voor het slapengaan als een vierde dosis nodig is.

Cisapride wordt toegediend met een doseerpipet.

De dosis per keer is 0,2 mg/kg (is 1 ml/5 kg), 3 tot 4 maal daags waarbij de totale dagelijkse dosis niet hoger mag zijn dan 0,8 mg/kg/dag.

(ieder streepje op de doseerpipet komt overeen met een dosis per kilogram en per keer; bijvoorbeeld: streepje 4 komt overeen met een dosis per keer voor een kind van 4 kg) (dit voorbeeld moet zonodig aangepast worden)

Cisapride mag niet samen met grapefruitsap worden toegediend (zie rubriek 4.5 “Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie”).

Lever- en nierstoornissen

Bij lever- en nierinsufficiëntie is het aan te bevelen om de dagelijkse dosis te halveren.

4.3 Contra-indicaties

<Merksnaam> is gecontra-indiceerd bij:

- Bekende overgevoeligheid voor cisapride of één van de hulpstoffen
- Gelijktijdig gebruik van sterk werkende orale of parenterale remmers van cytochroom P 450 3A4 (CYP 3A4). (Zie rubriek 4.5 : "Interactie met andere geneesmiddelen, en andere vormen van interactie"), zoals
 - Antimycotica uit de -azolengroep
 - Macrolide antibiotica
 - HIV proteaseremmers
 - Nefazodon
- Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die torsade de pointes induceren of die het QT interval verlengen (zie rubriek 4.5 "Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie")
- Hypokaliëmie of hypomagnesiëmie
- Klinisch significante bradycardie
- Andere klinisch significante hartritmestoornissen
- Hartfalen
- Gekend, congenitaal verlengd QT interval of familieanamnese van congenitaal verlengd QT syndroom
- Bij fructose-intolerantie, glucose en galactose malabsorptiesyndroom of sucrase-isomaltase deficiëntie.

Het geneesmiddel mag niet worden gebruikt als stimulering van de motiliteit van het maagdarmkanaal schadelijke gevolgen kan hebben, zoals bij organische obstructie.

Gebruik van dit geneesmiddel wordt in de regel afgeraden bij premature pasgeborenen (zie rubriek 4.4 "Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik")

4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

WAARSCHUWING

Het is noodzakelijk om, alvorens <merksnaam> voor te schrijven, te overwegen of er mogelijk een verhoogde kans bestaat op het optreden van ernstige of zelfs dodelijke aritmieën

Cisapride mag niet worden gebruikt als "anti-regurgitatietherapie".

Premature pasgeborenen

Het is over het algemeen niet aan te bevelen om cisapride te gebruiken bij premature pasgeborenen. Als behandeling onvermijdelijk is, moet die plaatsvinden op een gespecialiseerde afdeling voor ernstig zieke kinderen. Cisapride mag dan alleen worden toegediend onder voortdurende hartbewaking. De maximale dagdosis mag niet hoger zijn dan 0,8 mg per kg lichaamsgewicht (bij zuigelingen en jonge kinderen mag alleen de suspensie worden gebruikt). De dagelijkse dosis wordt verdeeld over verschillende toedieningen, ieder minder dan 0,2 mg/kg.

Pasgeborenen, zuigelingen en kinderen tot 36 maanden

De voor- en nadelen van een behandeling met cisapride moeten heroverwogen worden bij patiënten met de volgende predisponerende factoren voor cardiale aritmieën:

Risicopatiënten met hartritmestoornissen omschreven als patiënten met een verhoogde kans op hartritmestoornissen en patiënten met een cardiale anamnese (ventriculaire aritmie, 2° of 3° graads

atrio-ventriculair blok, disfunctie van de sinusknoop, ischemische hartziekte, hartfalen), familieanamnese van plotselinge dood, nierinsufficiëntie, ernstige longziekte, respiratoire insufficiëntie, predisponerende factoren voor stoornissen in de elektrolytenbalans (vooral patiënten die diuretica gebruiken die hypokaliëmie kunnen veroorzaken, en patiënten die acuut worden behandeld met insuline), patiënten die braken en/of langdurige diarree hebben.

Bij alle patiënten moeten voor en tijdens de behandeling het ECG en de laboratoriumwaarden worden gecontroleerd.

Gedurende de behandeling moeten alle patiënten nauwgezet worden gecontroleerd om het optreden van risicosituaties als braken en/of langdurige diarree te signaleren.

Cisapride mag niet worden voorgeschreven aan patiënten met een QTc interval langer dan 450 msec of met ongecorrigeerde stoornissen van de elektrolytenbalans (zie rubriek 4.3 “Contra-indicaties”)

<Merksnaam>suspensie voor oraal gebruik mag niet worden toegediend bij fructose intolerantie, glucose en galactose malabsorptiesyndroom of sucrase-isomaltase deficiëntie, omdat het sucrose bevat. (zie rubriek 4.3 “Contra-indicaties”) (alleen toevoegen indien van toepassing)

Voorzorgen voor het gebruik:

Bij nier- of leverinsufficiëntie wordt aanbevolen om de dagdosis te halveren.

Bij diabetes of een suikerarm dieet moet rekening worden gehouden met de aanwezigheid van sucrose: ...ml suspensie bevat ... mg sucrose. (in te vullen zoals van toepassing)

Dit geneesmiddel bevatmg/ml natrium; hiermee moet rekening worden gehouden bij patiënten met een streng natriumarm dieet. (in te vullen zoals van toepassing)

Voorzichtigheid is geboden bij behandeling van patiënten die orale antistollingsmiddelen gebruiken (zie rubriek 4.5 “Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie”).

4.5 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Cisapride heeft geen invloed op de farmacokinetiek van digoxine en propranolol.

Gecontra-indiceerd bij gelijktijdig gebruik:

Cisapride wordt vooral gemetaboliseerd door CYP3A4. Gelijktijdig oraal of parenteraal gebruik van sterke remmers van dit cytochroom kan een verhoging van de plasmaspiegel van cisapride tot gevolg hebben, en daarmee de kans verhogen op een verlenging van het QT interval en ernstige cardiale aritmieën, zoals ventriculaire tachycardie, ventrikelfibrilleren, torsade de pointes. Daarom is het gelijktijdig gebruik van cisapride en de volgende medicijnen gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3 “contra-indicaties”):

- orale of parenterale azol antischimmelmiddelen: ketoconazol, itraconazol, miconazol, fluconazol
- orale of parenterale macrolide antibiotica, met name azitromycine, erytromycine, claritromycine, troleandomycine.
- HIV proteaseremmers : studies in vitro tonen aan, dat ritonavir en indinavir sterke remmers zijn van CYP 3A4. Saquinavir lijkt een zwakke remmer.
- Nefazodone
- Geneesmiddelen die het QT interval verlengen, en/of die een torsade de pointes veroorzaken: Klasse IA anti-arrhythmica (kinidine, hydrokinidine, disopyramide, procainamide) en Klasse III anti-arrhythmica (amiodaron, sotalol); bepridil, halofantrine, bepaalde antibiotica uit de chinolongroep (met name sparfloxacin, grepafloxacin, gatifloxacin, moxifloxacin,

tricyclische en tetracyclische antidepressiva (amitryptiline, maprotiline); vincamine, neuroleptica (zoals fenothiazinen, pimozide, sertindol, haloperidol, droperidol, sultopride); Zypasidon; diphematil; bepaalde antihistaminica (zoals astemizol en terfenadine).

Afgeraden bij gelijktijdig gebruik:

Regelmatig gebruik van grapefruitsap tijdens behandeling met cisapride wordt afgeraden, omdat grapefruitsap de biologische beschikbaarheid van cisapride zou kunnen verhogen (zie rubriek 4.2 “dosering en wijze van toediening”).

Voorzorgen nemen bij gelijktijdig gebruik:

Orale antistollingsmiddelen (beschrijving geldt voor acenocoumarol): gelijktijdige behandeling kan een toename veroorzaken van het antistollingseffect en de kans op bloedingen. Het protrombinegehalte en andere stollingsparameters moeten vaker worden gecontroleerd. Aanpassing van de dosis orale antistollingmedicatie tijdens en 8 dagen na stoppen van de cisapridebehandeling dient te worden overwogen.

Bij gelijktijdig gebruik moet rekening worden gehouden met:

Een voorbijgaande toename van het sederend effect van diazepam door een toename van de resorptie van dat middel
Cimetidine veroorzaakt een geringe toename van de biologische beschikbaarheid van cisapride, die klinisch niet relevant geacht wordt.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Dit geneesmiddel is uitsluitend bestemd voor kinderen.

Bij dieren wordt geen effect gevonden op de primaire fertiliteit, geen primair embryotoxisch of teratogeen effect. Bij onderzoeken onder grote aantallen mensen is geen toename van foetale afwijkingen geconstateerd. Het verwachte therapeutische voordeel moet echter worden afgewogen tegen de mogelijke nadelen, voordat <merknaam> wordt voorgeschreven tijdens de zwangerschap, vooral in het eerste trimester.

Hoewel de uitscheiding in moedermelk minimaal is, wordt het moeders afgeraden om borstvoeding te geven tijdens behandeling met <merknaam>.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Dit geneesmiddel is uitsluitend bestemd voor kinderen.

<Merknaam> heeft geen effect op het psychomotorisch functioneren, en veroorzaakt geen sedatie of slaperigheid. <Merknaam> kan echter de resorptie van centraal remmende middelen als barbituraten en alcohol versnellen. Voorzichtigheid is dus geboden bij het gelijktijdig gebruik van <merknaam> en deze middelen.

4.8 Bijwerkingen

Bij premature pasgeborenen zijn enkele gevallen beschreven van verlenging van het QT interval. In deze gevallen was de dosering meestal hoger dan 0,8 mg/kg/dag.

Er is melding gemaakt van gevallen van verlenging van het QT interval en/of ernstige en soms dodelijk verloopende ventriculaire aritmieën, zoals torsade de pointes, ventriculaire tachycardie en ventrikelfibrilleren. In de meeste gevallen gebruikten deze patiënten nog een aantal andere medicijnen, waaronder CYP 3A4 remmers, soms hadden ze ook hartafwijkingen of risicofactoren voor aritmieën

(zie rubriek 4.5 “Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie”, rubriek 4.3 “Contra-indicaties” en rubriek 4.4 “speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik”).

De volgende bijwerkingen zijn ook gerapporteerd:

Vaak (>1/100<1/10)

De farmacologische werking kan voorbijgaande buikkrampen, borborygmi en diarree veroorzaken. Als bij kinderen diarree optreedt, moet de dosering worden verminderd.

Soms (>1/1000<1/100)

Overgevoeligheidsreacties, zoals huiduitslag, urticaria en pruritus, voorbijgaande, lichte hoofdpijn of duizeligheid komen soms voor, en ook een dosisafhankelijke toename van de frequentie van urineren.

Zeer zelden (<1/10 000)

Er zijn enkele meldingen van convulsies en extrapyramidale stoornissen.

Reversibele gynaecomastie en galactorrhoe, soms gecombineerd met hyperprolactinemie zijn ook gemeld.

Reversibele leverfunctiestoornissen met of zonder cholestase zijn gemeld.

Bronchospasme.

4.9 Overdosering

Symptomen: De symptomen bij overdosering zijn buikkrampen en verhoogde frequentie van de stoelgang. Ook kunnen verlenging van het QT interval voorkomen en ernstige ventriculaire aritmieën, zoals torsade de pointes. Bij zuigelingen (jonger dan 1 jaar) werden ook lichte sedatie, apathie en atonie geconstateerd.

Behandeling: Bij overdosering is behandeling in het ziekenhuis noodzakelijk. Klinische observatie en controle van het ECG worden aangeraden. Predisponerende factoren voor verlenging van het QT interval, zoals verstoring van de elektrolytenbalans (met name hypokaliëmie en hypomagnesiëmie) en bradycardie moeten worden uitgesloten of gecorrigeerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep : propulsiva

ATC code: A03F A02

Volgens onderzoeken in vitro is cisapride een agonist van de serotonine (5-HT₄) receptoren.

Cisapride verhoogt de motiliteit van het maagdarmkanaal.

Het werkingsmechanisme van cisapride berust vooral op stimulering van de fysiologische afgifte van acetylcholine in de plexus myentericus.

Cisapride werkt niet stimulerend op de muscarine- en nicotinereceptoren; het remt de acetylcholinesterase activiteit niet.

Cisapride heeft bij therapeutische doses geen blokkerende werking op de dopaminereceptoren.

Effect op de motiliteit van het maagdarmkanaal

- Oesofagus: cisapride verhoogt de peristaltische activiteit van de oesofagus; het verhoogt de tonus van de onderste sfincter, zowel bij vrijwilligers als bij patiënten met gastro-oesofageale reflux, en het verbetert de lediging van de oesofagus.
- Maag: cisapride verhoogt de contractiliteit van maag en duodenum en het verbetert de lediging ervan.
- Darm: cisapride verbetert de voortstuwende activiteit van de darm en versnelt de passage in de dunne en dikke darm.

De farmacologische werking van cisapride begint ongeveer 30 tot 60 minuten na orale toediening.

Andere effecten

- Cisapride heeft slechts een gering direct cholinomimetische effect, daarom worden de basale maagzuursecretie en de door pentagastrine geïnduceerde maagzuursecretie niet versterkt.
- Cisapride heeft weinig affiniteit met de dopaminereceptoren; verhoging van de prolactinespiegels komt daarom zelden voor.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Cisapride wordt na inname door de mens snel en volledig geresorbeerd; de absolute biologische beschikbaarheid is slechts 40% tot 50% door een uitgebreid metabolisme in de darm en de leverpassage.

Piekplasma'spiegels worden in 1 tot 2 uur bereikt.

De biologische beschikbaarheid van cisapride wordt verbeterd door het 15 minuten voor de maaltijd toe te dienen. Het wordt vooral gemetaboliseerd door middel van oxydatieve N-dealkylering en aromatische hydroxylatie met behulp van het enzym cytochroom P450 3A4. Norcisapride is een van de voornaamste metabolieten. De eliminatiehalfwaardetijd van cisapride is ongeveer 10 uur.

Cisapride wordt bijna geheel in de vorm van metabolieten uitgescheiden, in gelijke mate via de urine en de feces. De uitscheiding in moedermelk is gering.

De farmacokinetiek van cisapride verloopt lineair voor doses tussen 5 mg en 20 mg.

De steady-state plasmaspiegels 's ochtends vóór inname, en de piekspiegels 's avonds schommelen tussen 10-20 ng/ml en 30-60 ng/ml voor 5 mg cisapride driemaal daags en tussen 20-40 ng/ml en 50-100 ng/ml voor 10 mg cisapride driemaal daags.

Bij herhaalde toediening treedt geen accumulatie op en het metabolisme verandert niet.

De kinetische parameters worden niet beïnvloed door nierinsufficiëntie, er treedt echter wel accumulatie van norcisapride op.

Bij patiënten met disfunctie van de lever kan de eliminatiehalfwaardetijd in het plasma toenemen, zonder dat de biologische beschikbaarheid verandert.

Bij ouderen zijn de steady-state plasmaspiegels doorgaans hoger (matige toename van de biologische beschikbaarheid). De therapeutische dosering is echter dezelfde als bij jongere patiënten.

Cisapride wordt goed gebonden aan plasma-eiwitten (97,5%).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Elektrofysiologisch onderzoek van het hart, in vivo en in vitro, heeft aangetoond dat cisapride, onder bepaalde omstandigheden, de cardiale repolarisatie kan verlengen. In die omstandigheden kan dat leiden tot verlenging van het QT interval.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

In te vullen zoals van toepassing

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In te vullen zoals van toepassing

6.3 Houdbaarheid

In te vullen zoals van toepassing

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

In te vullen zoals van toepassing

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

In te vullen zoals van toepassing

6.6 Instructies voor gebruik en verwerking

In te vullen zoals van toepassing

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

In te vullen zoals van toepassing

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

In te vullen zoals van toepassing

9. DATUM VAN GOEDKEURING/ VERNIEUWING VAN VERGUNNING

In te vullen zoals van toepassing

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE SAMENVATTING

In te vullen zoals van toepassing

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN
PRODUCTEN VOOR GEBRUIK BIJ VOLWASSENEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

<Merknaam>

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere tablet/ dragee/ dispersietablet/ oplosbare tablet/ bruistablet/ kauwtablet/ oraal lyofilisaat/ zuigtablet/ sachet (*zoals van toepassing*) bevat:

Cisapride 5 mg (*als cisapride monohydraat: in te vullen zoals van toepassing*)

Cisapride 10 mg (*als cisapride monohydraat: in te vullen zoals van toepassing*)

Voor hulpstoffen zie 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet/ dragee/ dispersietablet/ oplosbare tablet/ bruistablet/ kauwtablet/ oraal lyofilisaat/ zuigtablet/ bruiskorrels/ suspensie voor oraal gebruik (*zoals van toepassing*)

In te vullen zoals van toepassing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

VOLWASSENEN

Behandeling van acute en ernstige exacerbaties van bewezen chronische, idiopathische of diabetische gastroparese, die onvoldoende reageren op andere behandelingen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Het geneesmiddel is uitsluitend bestemd voor gebruik bij volwassenen

Behandeling met Cisapride mag alleen worden gestart in het ziekenhuis, en dient nauwkeurig te worden gevolgd door een specialist die ervaring heeft met de behandeling van de bovenbeschreven aandoeningen.

Cisapride moet, met een beetje drank, 15 minuten voor de maaltijd worden ingenomen, en voor het slapengaan als een vierde dosis nodig is.

De volgende dosis wordt aanbevolen: 10 mg driemaal daags tot 10 mg viermaal daags. De totale dagelijkse dosis mag niet hoger zijn dan 40 mg.

Cisapride mag niet samen met grapefruitsap worden ingenomen (zie rubriek 4.5 “Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie”).

Cisapride mag alleen gebruikt worden voor kortdurende behandeling.

Ouderen

Bij ouderen zijn de steady-state plasmaspiegels over het algemeen hoger door een matige verlenging van de eliminatiehalfwaardetijd. De therapeutische dosis is echter gelijk aan die bij jongere patiënten.

Lever- en nier stoornissen

Bij lever- en nierinsufficiëntie is het aan te bevelen om de dagelijkse dosis te halveren.

4.3 Contra-indicaties

<Merksnaam> is gecontra-indiceerd bij:

- Bekende overgevoeligheid voor cisapride of één van de hulpstoffen
- Gelijktijdig gebruik van sterk werkende orale of parenterale remmers van cytochroom P 450 3A4 (CYP 3A4). (Zie rubriek 4.5 "Interactie met andere geneesmiddelen, en andere vormen van interactie"), zoals
 - Antimycotica van de --azolengroep
 - Macrolide antibiotica
 - HIV proteaseremmers
 - Nefazodon
- Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die torsade de pointes induceren en/of die het QT interval verlengen (zie rubriek 4.5 "Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie")
- Hypokaliëmie of hypomagnesiëmie
- Klinisch significante bradycardie
- Andere klinisch significante hartritmestoornissen
- Hartfalen
- Bekend, congenitaal verlengd QT interval of familieanamnese van congenitaal verlengd QT syndroom
- *Bij fructose-intolerantie, glucose en galactose malabsorptiesyndroom of sucrase-isomaltase deficiëntie. (alleen toevoegen indien van toepassing)*

Het geneesmiddel mag niet worden gebruikt als stimulering van de motiliteit van het maagdarmkanaal schadelijke gevolgen kan hebben, zoals bij organische obstructie.

4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

WAARSCHUWING

Het is noodzakelijk om, alvorens <merksnaam> voor te schrijven, te overwegen of er mogelijk een verhoogde kans bestaat op het optreden van ernstige of zelfs dodelijke aritmieën

De voor- en nadelen van een behandeling met cisapride moeten heroverwogen worden bij patiënten met de volgende predisponerende factoren voor cardiale aritmieën:

Risicopatiënten met hartritmestoornissen omschreven als patiënten met een cardiale anamnese (ventriculaire aritmie, 2^e of 3^e graads atrio-ventriculair blok, disfunctie van de sinusknoop, ischemische hartziekte, hartfalen), familieanamnese van plotselinge dood, nierinsufficiëntie, ernstige longziekte, respiratoire insufficiëntie, mogelijkheid van stoornissen in de elektrolytenbalans (met name patiënten die diuretica gebruiken die hypokaliëmie kunnen veroorzaken, en patiënten die acuut worden behandeld met insuline) en patiënten die braken en/of langdurige diarree hebben.

Bij alle patiënten moet voor en tijdens de behandeling het ECG en de laboratoriumwaarden worden gecontroleerd.

Gedurende de behandeling moeten alle patiënten nauwgezet worden gecontroleerd om het optreden van risicosituaties als braken of langdurige diarree te signaleren.

Cisapride mag niet worden voorgeschreven aan patiënten met een QTc interval langer dan 450 msec of met ongecorrigeerde stoornissen van de elektrolytenbalans (zie rubriek 4.3 "Contra-indicaties")
Bij fructose intolerantie, glucose en galactose malabsorptiesyndroom of sucrase-isomaltase deficiëntie, door de aanwezigheid van sucrose. (alleen toevoegen indien van toepassing)

Voorzorgen voor het gebruik

Bij nier- of leverinsufficiëntie wordt aanbevolen om de dagdosis te halveren.

Bij diabetes of een suikerarm dieet moet rekening worden gehouden met de aanwezigheid van sucrose: ...ml bevat ... g sucrose. (in te vullen zoals van toepassing)

Dit geneesmiddel bevat ...mg/ml natrium; hiermee moet rekening worden gehouden bij patiënten met een streng natriumarm dieet. (in te vullen zoals van toepassing)

Voorzichtigheid is geboden bij behandeling van patiënten die orale antistollingsmiddelen gebruiken (zie rubriek 4.5 “Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie”).

Patiënten die cisapride krijgen voorgeschreven, moeten duidelijk worden geïnstrueerd om alle veranderingen in hun medicatie en ook hun zelfmedicatie te bespreken met hun arts of apotheker, om mogelijke geneesmiddeleninteracties te signaleren. (zie rubriek 4.5 “Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie”).

4.5 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Cisapride heeft geen invloed op de farmacokinetiek van digoxine en propranolol.

Gecontra-indiceerd bij gelijktijdig gebruik:

Cisapride wordt vooral gemetaboliseerd door de CYP3A4. Gelijktijdig oraal of parenteraal gebruik van sterke remmers van dit cytochroom kan een verhoging van de plasmaspiegel van cisapride tot gevolg hebben, en daarmee de kans verhogen op een verlenging van het QT interval en ernstige cardiale aritmieën, zoals ventriculaire tachycardie, ventrikelfibrilleren, torsade de pointes. Daarom is het gelijktijdig gebruik van cisapride en de volgende medicijnen gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3 “contra-indicaties”):

- orale of parenterale azol antischimmelmiddelen: ketoconazol, itraconazol, miconazol, fluconazol
- orale of parenterale macrolide antibiotica, met name azitromycine, erytromycine, claritromycine, troleandomycine.
- HIV proteaseremmers : studies in vitro tonen aan, dat ritonavir en indinavir sterke remmers zijn van CYP 3A4. Saquinavir lijkt een zwakke remmer.
- Nefazodon
- Geneesmiddelen die het QT interval verlengen, en/of die een torsade de pointes veroorzaken: Klasse IA anti-arrhythmica (kinidine, hydrokinidine, disopyramide, procainamide) en Klasse III anti-arrhythmica (amiodaron, sotalol); bepridil, halofantrine, bepaalde antibiotica uit de chinolongroep (met name sparfloxacin, grepafloxacin, gatifloxacin, moxifloxacin, tricyclische en tetracyclische antidepressiva (amitriptyline, maprotiline); vincamine, neuroleptica (zoals fenothiazinen, pimozide, sertindol, haloperidol, droperidol, sultopride); Zypasidon; diphemil; bepaalde antihistaminica (zoals astemizol en terfenadine).

Afgeraden bij gelijktijdig gebruik:

Regelmatig gebruik van grapefruitsap tijdens behandeling met cisapride wordt afgeraden, omdat grapefruitsap de biologische beschikbaarheid van cisapride zou kunnen verhogen (zie rubriek 4.2 “dosering en wijze van toediening”).

Voorzorgen nemen bij gelijktijdig gebruik:

Orale antistollingsmiddelen (beschrijving geldt voor acenocoumarol): gelijktijdige behandeling kan een toename veroorzaken van het antistollingseffect en de kans op bloedingen. Het protrombinegehalte en andere stollingsparameters moeten vaker worden gecontroleerd. Aanpassing van de dosis orale antistollingmedicatie tijdens en 8 dagen na stoppen van de cisapridebehandeling dient te worden overwogen.

Bij gelijktijdig gebruik moet rekening worden gehouden met:

Een voorbijgaande toename van het sederend effect van diazepam door een toename van de resorptie van dat middel

Cimetidine veroorzaakt een geringe toename van de biologische beschikbaarheid van cisapride, die klinisch niet relevant geacht wordt.

Het sederend effect van alcohol kan worden versneld.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Bij dieren wordt geen effect gevonden op de primaire fertiliteit, geen primair embryotoxisch of teratogeen effect. Bij onderzoeken onder grote aantallen mensen is geen toename van foetale afwijkingen geconstateerd. Het verwachte therapeutische voordeel moet echter worden afgewogen tegen de mogelijke nadelen, voordat <merknaam> wordt voorgeschreven tijdens de zwangerschap, vooral in het eerste trimester.

Hoewel de uitscheiding in moedermelk minimaal is, wordt het moeders afgeraden om borstvoeding te geven tijdens behandeling met <merknaam>.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

<Merknaam> heeft geen effect op het psychomotorisch functioneren, en veroorzaakt geen sedatie of slaperigheid.

<Merknaam> kan echter de resorptie van centraal remmende middelen als barbituraten en alcohol versnellen. Voorzichtigheid is dus geboden bij het gelijktijdig gebruik van <merknaam> en deze middelen.

4.8 Bijwerkingen

Er is melding gemaakt van gevallen van verlenging van het QT interval en/of ernstige en soms dodelijk verlopende ventriculaire aritmieën, zoals torsade de pointes, ventriculaire tachycardie en ventrikelfibrilleren. In de meeste gevallen gebruikten deze patiënten nog een aantal andere medicijnen waaronder CYP 3A4 remmers, soms hadden ze ook hartafwijkingen of risicofactoren voor aritmieën (zie rubriek 4.5 “Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie”, rubriek 4.3 “Contra-indicaties” en rubriek 4.4 “Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik”).

De volgende bijwerkingen zijn ook gerapporteerd:

Vaak (>1/100<1/10)

De farmacologische werking kan voorbijgaande buikkrampen, borborygmi en diarree veroorzaken.

Soms (>1/1000<1/100)

Overgevoeligheidsreacties, zoals huiduitslag, urticaria en pruritus, voorbijgaande, lichte hoofdpijn of duizeligheid komen soms voor. Dosisafhankelijke toename van de frequentie van urineren is ook gemeld.

Zeer zelden (<1/10 000)

Er zijn enkele meldingen van convulsies en extrapyramidale stoornissen.

Reversibele gynaecomastie en galactorrhoe, soms gecombineerd met hyperprolactinemie zijn ook gemeld.

Reversibele leverfunctiestoornissen met of zonder cholestase zijn gemeld.

Bronchospasme.

4.9 Overdosering

Symptomen: de symptomen bij overdosering zijn buikkrampen en verhoogde frequentie van de stoelgang. Ook kunnen verlenging van het QT interval voorkomen en ernstige ventriculaire aritmieën, zoals torsade de pointes.

Behandeling: bij overdosering is behandeling in het ziekenhuis noodzakelijk. Toediening van geactiveerde kool, klinische observatie en controle van het ECG worden aangeraden. Predisponerende factoren voor verlenging van het QT interval, zoals verstoring van de elektrolytenbalans (met name hypokaliëmie en hypomagnesiëmie) en bradycardie moeten worden uitgesloten of gecorrigeerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep : propulsiva, ATC code A03F A02.

Volgens onderzoeken in vitro is cisapride een agonist van de serotonine (5-HT₄) receptoren.

Cisapride verhoogt de motiliteit van het maagdarmkanaal.

Het werkingsmechanisme van cisapride berust vooral op stimulering van de fysiologische afgifte van acetylcholine in de plexus myentericus.

Cisapride werkt niet stimulerend op de muscarine- en nicotinereceptoren; het remt de acetylcholinesterase activiteit niet.

Cisapride heeft bij therapeutische doses geen blokkerende werking op de dopaminereceptoren

Effect op de motiliteit van het maagdarmkanaal

- Oesofagus: cisapride verhoogt de peristaltische activiteit van de oesofagus; het verhoogt de tonus van de onderste sfincter, zowel bij vrijwilligers als bij patiënten met gastro-oesofageale reflux en het verbetert de lediging van de oesofagus.
- Maag: cisapride verhoogt de contractiliteit van maag en duodenum en het verbetert de lediging ervan.
- Darm: cisapride verbetert de voortstuwende activiteit van de darm en versnelt de passage in de dunne en dikke darm.

De farmacologische werking van cisapride begint ongeveer 30 tot 60 minuten na inname.

Andere effecten

- Cisapride heeft slechts een gering direct cholinomimetische effect, daarom worden de basale maagzuursecretie en de door pentagastrine geïnduceerde maagzuursecretie niet versterkt.
- Cisapride heeft weinig affiniteit met de dopaminereceptoren; verhoging van de prolactinespiegels komt daarom zelden voor.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Cisapride wordt na inname door de mens snel en volledig geresorbeerd; de absolute biologische beschikbaarheid is slechts 40% tot 50% door een uitgebreid metabolisme in de darm en de leverpassage. Piekplasma'spiegels worden in 1 tot 2 uur bereikt.

De biologische beschikbaarheid van cisapride wordt verbeterd door het 15 minuten voor de maaltijd in te nemen. Het wordt vooral gemetaboliseerd door middel van oxydatieve N-dealkylering en aromatische hydroxylatie met behulp van het enzym cytochroom P450 3A4. Norcisapride is een van de voornaamste metabolieten. De eliminatiehalfwaardetijd van cisapride is ongeveer 10 uur.

Cisapride wordt bijna geheel in de vorm van metabolieten uitgescheiden, in gelijke mate via urine en feces. De uitscheiding in moedermelk is gering.

De farmacokinetiek van cisapride verloopt lineair voor doses tussen 5 mg en 20 mg.

De steady-state plasmaspiegels 's ochtends vóór inname, en de piekspiegels 's avonds schommelen tussen 10-20 ng/ml en 30-60 ng/ml voor 5 mg cisapride driemaal daags en tussen 20-40 ng/ml en 50-100 ng/ml voor 10 mg cisapride driemaal daags.

Bij herhaalde toediening treedt geen accumulatie op en het metabolisme verandert niet.

De kinetische parameters worden niet beïnvloed door nierinsufficiëntie, er treedt echter wel accumulatie van norcisapride op.

Bij patiënten met disfunctie van de lever kan de eliminatiehalfwaardetijd in het plasma toenemen, zonder dat de biologische beschikbaarheid verandert.

Bij ouderen zijn de steady-state plasmaspiegels doorgaans hoger (matige toename van de biologische beschikbaarheid). De therapeutische dosering is echter dezelfde als bij jongere patiënten.

Cisapride wordt goed gebonden aan plasma-eiwitten (97,5%).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Elektrofysiologisch onderzoek van het hart, in vivo en in vitro, heeft aangetoond dat cisapride, onder bepaalde omstandigheden, de cardiale repolarisatie kan verlengen. In die omstandigheden kan dat leiden tot verlenging van het QT interval.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

In te vullen zoals van toepassing

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In te vullen zoals van toepassing

6.3 Houdbaarheid

In te vullen zoals van toepassing

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

In te vullen zoals van toepassing

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

In te vullen zoals van toepassing

6.6 Instructies voor gebruik en verwerking

In te vullen zoals van toepassing

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

In te vullen zoals van toepassing

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

In te vullen zoals van toepassing

9. DATUM VAN GOEDKEURING/ VERNIEUWING VAN VERGUNNING

In te vullen zoals van toepassing

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE SAMENVATTING

In te vullen zoals van toepassing