

ANEXO III

RESUMOS DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

SUSPENSÃO ORAL PARA UTILIZAÇÃO PEDIÁTRICA

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

<nome comercial>

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cisaprida 1 mg / ml.

Para 100 /200 /500 ml:

Cisaprida mg (sob a forma de cisaprida monohidratado: completar conforme adequado)

A suspensão contémmg de sacarose por ml. (completar conforme adequado)

Excipientes, ver 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Suspensão oral.

Completar conforme adequado

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Suspensão oral para lactentes e crianças:

APENAS PARA UTILIZAÇÃO EM CRIANÇAS.

Tratamento da doença de refluxo gastroesofágico documentada após insucesso de outras opções de tratamento em recém-nascidos, lactentes e crianças até aos 36 meses de idade.

4.2 Posologia e modo de administração

Esta apresentação destina-se a ser exclusivamente utilizada em crianças.

O tratamento com cisaprida deve ser apenas iniciado em meio hospitalar e deve ser cuidadosamente monitorizado (ao longo do tratamento) por especialistas com experiência no tratamento destas indicações.

Cisaprida deve ser administrado 15 minutos antes das refeições e ao deitar, nos casos em que é necessária uma quarta dose.

Cisaprida é administrado com uma pipeta doseadora.

A dose administrada em cada toma é de 0,2 mg/kg (i.e. 1 ml/5 kg), 3 a 4 vezes por dia, não ultrapassando a dose total diária de 0,8 mg/kg/dia.

(Cada graduação da pipeta doseadora corresponde à dose por quilograma e por toma; por exemplo, a graduação 4 corresponde à dose, por cada toma, para uma criança com 4 quilogramas)(como exemplo; completar conforme adequado)

Cisaprida não deve ser administrado com sumo de toranja (ver secção 4.5 “Interacções medicamentosas e outras formas de interacção”).

Insuficiência hepática e renal

Em caso de insuficiência hepática e renal, recomenda-se que a dose diária seja reduzida para metade.

4.3 Contra-indicações

<nome comercial> está contra-indicado nas seguintes situações:

- Hipersensibilidade conhecida ao cisaprida ou a qualquer dos excipientes
- Associação com fármacos inibidores potentes do citocromo P 450 3A4 (CYP3A4) administrados por via oral e parentérica (ver secção 4.5 “Interacções medicamentosas e outras formas de interacção”), incluindo:
 - antifúngicos azóis
 - antibióticos macrólidos
 - inibidores da protease HIV
 - nefazodona
- Associação com fármacos que reconhecidamente induzem torsade de pointes e/ou prolongam o intervalo QT (ver secção 4.5 “Interacções medicamentosas e outras formas de interacção”)
- Hipocaliemia ou hipomagnesiemia
- Bradicardia clinicamente significativa
- Outras perturbações clinicamente significativas do ritmo cardíaco
- Insuficiência cardíaca não compensada
- Conhecido prolongamento congénito do intervalo QT ou antecedentes familiares de síndrome do intervalo QT longo congénito.
- Em caso de intolerância à fructose, síndrome de má absorção da glucose e da galactose ou deficiência de sucrase-isomaltase

Este fármaco não deve ser utilizado nos casos em que a estimulação da motilidade gastrintestinal pode ser prejudicial: oclusões orgânicas.

A utilização deste fármaco não é geralmente aconselhada em recém-nascidos prematuros (ver secção 4.4 “Advertências e precauções especiais de utilização”).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

ADVERTÊNCIA:

Antes de prescrever *<tradename>*, será necessário que considere e avalie o potencial risco de arritmias que poderão revelar-se graves ou fatais.

Cisaprida não deve ser utilizado como tratamento de “anti-regurgitação”.

Recém-nascidos prematuros

Não é geralmente aconselhável a utilização de cisaprida em recém-nascidos prematuros. Caso seja absolutamente necessário, o tratamento em recém-nascidos prematuros deve restringir-se a unidades especializadas de cuidados intensivos e o cisaprida deve ser administrado apenas com uma monitorização cardíaca constante.

A dose diária máxima não deve ser superior a 0,8 mg/kg/dia (em lactentes e crianças deverá utilizar-se a suspensão oral). A dose diária deve ser dividida em várias administrações, sendo cada dose < 0,2 mg/kg.

Recém-nascidos, lactentes e crianças até aos 36 meses de idade

A relação benefício-risco de um tratamento com cisaprida deverá ser reavaliada em doentes que apresentam, ou provavelmente apresentarão os seguintes factores predisponentes para arritmias cardíacas:

Os doentes em risco de perturbações do ritmo cardíaco são definidos como doentes com antecedentes de patologias cardíacas (arritmia ventricular, bloqueio aurículo-ventricular de segundo ou terceiro grau, disfunção do nódulo sinusal, doença isquémica cardíaca, insuficiência cardíaca), antecedentes

familiares de morte súbita, insuficiência renal, doença pulmonar grave, insuficiência respiratória, factores de predisposição para desequilíbrio electrolítico (particularmente doentes medicados com diuréticos que provocam hipocaliemia e doentes tratados com insulina em situações de emergência), doentes com vômitos e/ou diarreia prolongada.

Em todos os doentes tratados deve ser efectuado um ECG e determinados os parâmetros laboratoriais antes e durante o tratamento.

Durante o tratamento, todos os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados para identificar a ocorrência de situações de risco, tais como vômitos ou diarreia prolongada.

Cisaprida não deve ser prescrito a doentes com um intervalo QTc > 450 mseg ou com alterações electrolíticas não corrigidas (ver secção 4.3 “Contra-indicações”).

Em caso de intolerância à fructose, síndrome de má absorção da glucose e da galactose ou deficiência de sucrase-isomaltase, não deve utilizar-se <nome comercial> suspensão oral devido à presença de sacarose (ver secção 4.3 “Contra-indicações”) (incluir conforme adequado)

Precavações de utilização:

Em caso de insuficiência hepática ou renal, recomenda-se que a dose diária seja reduzida para metade.

Em caso de diabetes ou de uma alimentação com baixo teor de açucares, deve ter-se em consideração o teor em sacarose: ... ml de suspensão oral contémmg de sacarose. (completar conforme adequado)

Este medicamento contém mg/ml de sódio, devendo tal ser considerado em doentes com uma alimentação estrita com baixo teor de sódio. (completar conforme adequado)

Recomendam-se precauções em caso de administração a doentes tratados com anticoagulantes orais (ver secção 4.5 “Interacções medicamentosas e outras formas de interacção”).

4.5 Interacções medicamentosas e outras formas de interacção

Cisaprida não tem qualquer influência na farmacocinética da digoxina e do propranolol.

Associações contra-indicadas:

A principal via metabólica de cisaprida é através do CYP3A4. A administração simultânea por via oral ou parentérica de inibidores potentes deste citocromo pode provocar o aumento dos níveis plasmáticos de cisaprida, e pode aumentar o risco de prolongamento do intervalo QT e de arritmias cardíacas graves, incluindo taquicardia ventricular, fibrilação ventricular e torsade de pointes. Assim, está contra-indicada a administração simultânea de cisaprida com os seguintes fármacos (ver secção 4.3 “Contra-indicações”):

- Antifúngicos azóis orais ou parentéricos: cetoconazol, itraconazol, miconazol e fluconazol;
- Antibióticos macrólidos orais ou parentéricos: em particular azitromicina, eritromicina, claritromicina, troleandomicina.
- Inibidores da protease HIV: por analogia com o ritonavir e o indinavir relativamente aos quais os estudos *in vitro* indicaram ser inibidores potentes do CYP3A4, enquanto que o saquinavir revela ser apenas um fraco inibidor;
- Nefazodona
- Fármacos que reconhecidamente prolongam o intervalo QT e/ou induzem torsade de pointes: anti-arrítmicos da Classe IA (quinidina, hidroquinidina, disopiramida, procainamida) e anti-arrítmicos da Classe III (amiodarona, sotalol); bepridil, halofantrina, alguns antibióticos quinolónicos (em particular a sparfloxacina, grepafloxacina, gatifloxacina, moxifloxacina), antidepressivos tri- e tetracíclicos (amitriptilina, maprotilina); vincamina; neurolépticos (tais

como fenotiazinas, pimozide, sertindol, haloperidol, droperidol, sultopride); ziprasidona; difemanil; alguns antihistamínicos (tais como astemizol e terfenadina)

Associações não aconselhadas:

Quando se utiliza cisaprida, não se recomenda a ingestão repetida de sumo de toranja, devido a um possível aumento da biodisponibilidade do cisaprida (ver secção 4.2 “Posologia e modo de administração”).

Associações que requerem precaução:

Agentes anticoagulantes orais (descrito para o acenocumarol): o tratamento concomitante pode provocar um aumento do efeito anticoagulante e do risco de hemorragia. É necessário que a determinação do tempo de protrombina e o exame INR sejam mais frequentemente realizados. Deverá considerar-se um possível ajuste da dose do anticoagulante oral durante o tratamento com cisaprida e até 8 dias após a sua interrupção.

Associações que devem ser tomadas em consideração:

Pode verificar-se um aumento temporário no efeito sedativo do diazepam devido a um aumento na sua taxa de absorção.

Cimetidina: Verifica-se um ligeiro aumento na biodisponibilidade do cisaprida, o qual não se considera clinicamente significativo.

4.6 Gravidez e aleitamento

Este produto está indicado apenas para utilização em crianças.

Deve recordar-se que, em animais, não se observa qualquer efeito na fertilidade primária, nem efeitos embriotóxicos primários ou teratogénicos. Num estudo numa população alargada realizado em humanos, cisaprida não revelou qualquer aumento nas anomalias fetais. Contudo, os esperados benefícios terapêuticos devem ser avaliados em função dos potenciais riscos, antes da administração de *<nome comercial>* durante a gravidez, especialmente durante o primeiro trimestre.

Embora a excreção no leite materno seja mínima, recomenda-se a interrupção do aleitamento durante a administração de *<nome comercial>*.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Este produto está indicado apenas para utilização em crianças.

Deve recordar-se que o *<nome comercial>* não afecta a função psicomotora e não induz sedação ou sonolência. *<nome comercial>* pode, contudo, acelerar a absorção de agentes depressores do sistema nervoso central, tais como barbitúricos e álcool. Assim, devem tomar-se precauções quando o *<nome comercial>* é administrado com estes fármacos.

4.8 Efeitos indesejáveis

Têm sido referidos alguns casos de prolongamento do QT em recém-nascidos prematuros, geralmente com doses superiores a 0,8 mg/kg/dia.

Têm sido referidos casos de prolongamento do QT e/ou arritmias ventriculares graves e por vezes fatais, tais como torsade de pointes, taquicardia ventricular e fibrilhação ventricular. Na maioria dos casos, os doentes encontravam-se medicados com diversos outros fármacos, incluindo inibidores do CYP3A4 e/ou apresentavam patologia cardíaca pré-existente ou factores de risco para arritmias (ver

secção 4.5 “Interacções medicamentosas e outras formas de interacção”, secção 4.3 “Contraindicações” e secção 4.4 “Advertências e precauções especiais de utilização”).

Têm sido também referidas as seguintes reacções adversas:

Comuns (>1/100 <1/10)

Como consequência do efeito farmacológico do produto, poderão ocorrer cólicas abdominais transitórias, ruídos intestinais e diarreia. Quando ocorre diarreia em crianças, deve reduzir-se a dose.

Pouco comuns (>1/1000 <1/100)

Têm sido ocasionalmente referidos casos de hipersensibilidade incluindo eritema cutâneo, urticária e prurido, cefaleias ligeiras e transitórias ou sensação de vazio céfálico. Têm também sido referidos casos de poliúria relacionados com a dose.

Muito raros (<1 em 10 000)

Têm-se verificado casos isolados de convulsões e efeitos extrapiramidais.

Têm também sido referidos casos raros e reversíveis de ginecomastia e galactorreia, por vezes associados a hiperprolactinemia.

Têm sido referidas alterações reversíveis da função hepática, com ou sem colestase.

Broncospasmo.

4.9 Sobredosagem

Sintomas: Os sintomas que se verificam após uma sobredosagem são cólicas abdominais e aumento na frequência de defecação. Pode também verificar-se um prolongamento do intervalo QT assim como arritmias ventriculares graves incluindo torsades de pointes. Em lactentes (< 1 ano de idade), observou-se também uma ligeira sedação, apatia e atonia.

Tratamento: Em caso de sobredosagem, torna-se necessário um tratamento em meio hospitalar. Recomenda-se uma monitorização clínica e electrocardiográfica. Devem ser investigados e corrigidos os factores de predisposição para o prolongamento do intervalo QT, tais como desequilíbrio electrolítico (especialmente hipocaliemia ou hipomagnesiemia) e bradicardia.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Propulsivos

Código ATC: A03F A02

Estudos realizados *in vitro* revelaram que o cisaprida é um agonista dos receptores da serotonina (5-HT4).

Cisaprida aumenta a motilidade gastrintestinal.

O mecanismo de acção do cisaprida encontra-se principalmente associado a um aumento da liberação fisiológica de acetilcolina a nível do plexo mientérico.

Cisaprida não estimula os receptores muscarínicos ou nicotínicos nem inibe a actividade da acetilcolinesterase.

Em doses terapêuticas, cisaprida não possui qualquer efeito bloqueador dos receptores dopaminérgicos.

Efeitos na motilidade gastrintestinal

- Esófago: Cisaprida aumenta o peristaltismo esofágico; cisaprida aumenta o tônus do esfincter esofágico inferior, tanto em voluntários como em doentes com refluxo gastro-esofágico e aumenta a clearance esofágica.
- Estômago: Cisaprida aumenta a contractilidade gástrica e duodenal; cisaprida aumenta o esvaziamento gástrico e duodenal.
- Intestino: Cisaprida melhora o efeito propulsivo intestinal e acelera o trânsito a nível do intestino grosso e delgado.

O início do efeito farmacológico do cisaprida verifica-se aproximadamente 30 a 60 minutos após a administração oral.

Outros efeitos

- Com base na inexistência de efeitos colinomiméticos directos, cisaprida não aumenta a secreção gástrica ácida basal ou induzida pela pentagastrina.
- Com base na sua baixa afinidade para os receptores dopaminérgicos, cisaprida raramente aumenta os níveis de prolactina.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Após administração oral na espécie humana, cisaprida é rápida e completamente absorvida mas a sua biodisponibilidade absoluta é de 40 a 50%, devido a um extenso metabolismo intestinal e a um efeito de primeira passagem no fígado.

As concentrações plasmáticas máximas são atingidas no espaço de 1 a 2 horas.

Obtem-se uma maior biodisponibilidade quando se toma o medicamento 15 minutos antes das refeições. A principal via metabólica do cisaprida é através do citocromo P 450 3A4; é principalmente metabolizado por N-desalquilação oxidativa e hidroxilação aromática. Norcisaprida é um dos principais metabolitos. A semi-vida de eliminação do cisaprida é de cerca de 10 horas.

A excreção do cisaprida é praticamente igual na urina e nas fezes, quase exclusivamente sob a forma de metabolitos. A sua excreção no leite materno é muito limitada.

O perfil farmacocinético do cisaprida é linear para doses compreendidas entre 5 e 20 mg.

No estado de equilíbrio, os níveis plasmáticos matinais antes da primeira administração e os níveis máximos à noite variam entre 10-20 ng/ml e 30-60 ng/ml para o cisaprida na dose de 5 mg três vezes por dia, e entre 20-40 ng/ml e 50-100 ng/ml para o cisaprida na dose de 10 mg três vezes por dia. Não se verifica acumulação nem alterações no metabolismo do composto durante a administração de doses repetidas.

Os parâmetros cinéticos do composto não são afectados pela insuficiência renal, excepto no que diz respeito à acumulação de norcisaprida.

Em doentes com disfunção hepática, a semi-vida de eliminação plasmática pode aumentar, sem que se verifiquem alterações na biodisponibilidade.

Nos doentes idosos, os níveis plasmáticos no estado de equilíbrio são geralmente mais elevados (aumento moderado da biodisponibilidade). Contudo, as doses terapêuticas são semelhantes às utilizadas nos doentes mais jovens.

Cisaprida liga-se extensivamente às proteínas plasmáticas (97,5%).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Estudos de electrofisiologia cardíaca realizados *in vitro* e *in vivo* revelaram que, em certas condições, o cisaprida pode prolongar a despolarização cardíaca. Nestas condições, tal poderá dar origem a um prolongamento do intervalo QT.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Completar conforme adequado.

6.2 Incompatibilidades

Completar conforme adequado.

6.3 Prazo de validade

Completar conforme adequado.

6.4 Precauções especiais de conservação

Completar conforme adequado.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Completar conforme adequado.

6.6 Instruções de utilização e manipulação

Completar conforme adequado.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Completar conforme adequado.

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Completar conforme adequado.

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Completar conforme adequado.

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Completar conforme adequado.

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

FORMULAÇÕES PARA UTILIZAÇÃO EM ADULTOS

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

<nome comercial>

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido/comprimido revestido/ comprimido dispersível / comprimido solúvel / comprimido efervescente / comprimido mastigável / liofilizado oral / pastilha / saqueta (*conforme adequado*) contém:

Cisaprida a 5 mg (sob a forma de cisaprida monohidratado: *completar conforme adequado*)

Cisaprida a 10 mg (sob a forma de cisaprida monohidratado: *completar conforme adequado*)

Suspensão oral:

Cisaprida 1 mg / ml.

Cisaprida ... mg (sob a forma de cisaprida monohidratado: completar conforme adequado)

A suspensão contémmg de sacarose por ml. (completar conforme adequado)

Excipientes, ver 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido/comprimido revestido/ comprimido dispersível / comprimido solúvel / comprimido efervescente / comprimido mastigável / liofilizado oral / pastilha / granulado efervescente, suspensão oral (*conforme adequado*)

Completar conforme adequado

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

ADULTOS:

Tratamento da exacerbação aguda e grave da gastroparesia idiopática crônica ou gastroparesia diabética documentadas, após insucesso de outras opções terapêuticas.

4.2 Posologia e modo de administração

Esta apresentação destina-se a ser exclusivamente utilizada em adultos.

O tratamento com cisaprida deve ser apenas iniciado em meio hospitalar e deve ser cuidadosamente monitorizado (ao longo do tratamento) por especialistas com experiência no tratamento destas indicações.

Cisaprida deve ser administrado 15 minutos antes das refeições e, quando apropriado, ao deitar (nos casos em que é necessária uma quarta dose), juntamente com uma bebida.

Recomenda-se a seguinte dose: 10 mg três vezes por dia a 10 mg quatro vezes por dia. Não deve ultrapassar-se uma dose diária total de 40 mg.

Cisaprida não deve ser tomado com sumo de toranja (ver secção 4.5 “Interacções medicamentosas e outras formas de interacção”).

Cisaprida só deve ser utilizado em tratamentos de curta duração.

Idosos

Nos idosos, os níveis plasmáticos no estado de equilíbrio são geralmente superiores, devido a um moderado prolongamento da semi-vida de eliminação. Contudo, as doses terapêuticas são semelhantes às utilizadas nos doentes mais jovens.

Insuficiência hepática e renal

Em caso de insuficiência hepática e renal, recomenda-se que a dose diária seja reduzida para metade.

4.3 Contra-indicações

<nome comercial> está contra-indicado nas seguintes situações:

- Hipersensibilidade conhecida ao cisaprida ou a qualquer dos excipientes
- Associação com fármacos inibidores potentes do citocromo P 450 3A4 (CYP3A4) administrados por via oral e parentérica (ver secção 4.5 “Interacções medicamentosas e outras formas de interacção”), incluindo:
 - antifúngicos azóis
 - antibióticos macrólidos
 - inibidores da protease HIV
 - nefazodona
- Associação com fármacos que reconhecidamente induzem torsade de pointes e/ou prolongam o intervalo QT (ver secção 4.5 “Interacções medicamentosas e outras formas de interacção”)
- Hipocaliemia ou hipomagnesiemia
- Bradicardia clinicamente significativa
- Outras perturbações clinicamente significativas do ritmo cardíaco
- Insuficiência cardíaca não compensada
- Conhecido prolongamento congénito do intervalo QT ou antecedentes familiares de síndrome do intervalo QT longo congénito.
- *Em caso de intolerância à fructose, síndrome de má absorção da glucose e da galactose ou deficiência de sucrase-isomaltase (incluir conforme apropriado)*

Este fármaco não deve ser utilizado nos casos em que a estimulação da motilidade gastrintestinal pode ser prejudicial: oclusões orgânicas.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

ADVERTÊNCIA:

Antes de prescrever <nome comercial>, será necessário que considere e avalie o potencial risco de arritmias que poderão revelar-se graves ou fatais.

A relação benefício-risco de um tratamento com cisaprida deverá ser reavaliada em doentes que apresentam, ou provavelmente apresentarão os seguintes factores predisponentes para arritmias cardíacas:

Os doentes em risco de perturbações do ritmo cardíaco são definidos como doentes com antecedentes de patologias cardíacas (arritmia ventricular, bloqueio aurículo-ventricular de segundo ou terceiro grau, disfunção do nódulo sinusal, doença isquémica cardíaca, insuficiência cardíaca), antecedentes familiares de morte súbita, insuficiência renal, doença pulmonar grave, insuficiência respiratória, factores de predisposição para desequilíbrio electrolítico (particularmente doentes medicados com diuréticos que provocam hipocaliemia e doentes tratados com insulina em situações de emergência), doentes com vômitos e/ou diarreia prolongada.

Em todos os doentes tratados deve ser efectuado um ECG e determinados os parâmetros laboratoriais antes e durante o tratamento.

Durante o tratamento, todos os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados para identificar a ocorrência de situações de risco, tais como vómitos ou diarreia prolongada.

Cisaprida não deve ser prescrito a doentes com um intervalo QTc > 450 msec ou com alterações electrolíticas não corrigidas (ver secção 4.3 “Contra-indicações”).

Em caso de intolerância à fructose, galactose e síndrome de má absorção da glucose ou deficiência de sucrase-isomaltase, não deve utilizar-se <nome comercial> suspensão oral devido à presença de sacarose (incluir conforme adequado)

Precauções de utilização:

Em caso de insuficiência hepática ou renal, recomenda-se que a dose diária seja reduzida para metade.

Em caso de diabetes ou de uma alimentação com baixo teor de açucares, deve ter-se em consideração o teor em sacarose: ml de suspensão oral contêmg de sacarose. (completar conforme adequado)

Este medicamento contém mg/ml de sódio, devendo tal ser considerado em doentes com uma alimentação estrita com baixo teor de sódio. (completar conforme adequado)

Recomendam-se precauções em caso de administração a doentes tratados com anticoagulantes orais (ver secção 4.5 “Interacções medicamentosas e outras formas de interacção”).

Os doentes medicados com cisaprida devem ser claramente instruídos no sentido de discutirem com o seu médico ou farmacêutico quaisquer alterações na sua medicação, incluindo medicamentos de auto-medicação, no que respeita a possíveis interacções (ver secção 4.5 “Interacções medicamentosas e outras formas de interacção”).

4.5 Interacções medicamentosas e outras formas de interacção

Cisaprida não tem qualquer influência na farmacocinética da digoxina e do propranolol.

Associações contra-indicadas:

A principal via metabólica de cisaprida é através do CYP3A4. A administração simultânea por via oral ou parentérica de inibidores potentes deste citocromo pode provocar o aumento dos níveis plasmáticos de cisaprida, e pode aumentar o risco de prolongamento do intervalo QT e de arritmias cardíacas graves, incluindo taquicardia ventricular, fibrilação ventricular e torsade de pointes. Assim, está contra-indicada a administração simultânea de cisaprida com os seguintes fármacos (ver secção 4.3 “Contra-indicações”):

- Antifúngicos azóis orais ou parentéricos: cetoconazol, itraconazol, miconazol e fluconazol;
- Antibióticos macrólidos orais ou parentéricos: em particular azitromicina, eritromicina, claritromicina, troleandomicina.
- Inibidores da protease HIV: por analogia com o ritonavir e o indinavir relativamente aos quais os estudos *in vitro* indicaram ser inibidores potentes do CYP3A4, enquanto que o saquinavir revela ser apenas um fraco inibidor;
- Nefazodona
- Fármacos que reconhecidamente prolongam o intervalo QT e/ou induzem torsade de pointes: anti-arrítmicos da Classe IA (quinidina, hidroquinidina, disopiramida, procainamida) e anti-arrítmicos da Classe III (amiodarona, sotalol); bepridil, halofantrina, alguns antibióticos quinolónicos (em particular a sparfloxacina, grepafloxacina, gatifloxacina, moxifloxacina), antidepressivos tri- e tetracíclicos (amitriptilina, maprotilina); vincamina; neurolépticos (tais

como fenotiazinas, pimozide, sertindol, haloperidol, droperidol, sultopride); ziprasidona; difemanil; alguns antihistamínicos (tais como astemizol e terfenadina).

Associações não aconselhadas:

Quando se utiliza cisaprida, não se recomenda a ingestão repetida de sumo de toranja, devido a um possível aumento da biodisponibilidade do cisaprida (ver secção 4.2 “Posologia e modo de administração”).

Associações que requerem precaução:

Agentes anticoagulantes orais (descrito para o acenocumarol): o tratamento concomitante pode provocar um aumento do efeito anticoagulante e do risco de hemorragia. É necessário que a determinação do tempo de protrombina e o exame INR sejam mais frequentemente realizados. Deverá considerar-se um possível ajuste da dose do anticoagulante oral durante o tratamento com cisaprida e 8 dias após a sua interrupção.

Associações que devem ser tomadas em consideração:

Pode verificar-se um aumento temporário no efeito sedativo do diazepam devido a um aumento na sua taxa de absorção.

Cimetidina: Verifica-se um ligeiro aumento na biodisponibilidade do cisaprida, o qual não se considera clinicamente significativo.

4.6 Gravidez e aleitamento

Em animais, não se observa qualquer efeito a nível da fertilidade primária nem efeitos embriotóxicos primários ou teratogénicos. Num estudo numa população alargada realizado em humanos, cisaprida não revelou qualquer aumento nas anomalias fetais. Contudo, os esperados benefícios terapêuticos devem ser avaliados em função dos potenciais riscos, antes da administração de <TRADENAME> durante a gravidez, especialmente durante o primeiro trimestre.

Embora a excreção no leite materno seja mínima, recomenda-se a interrupção do aleitamento durante a administração de <nome comercial>.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

<nome comercial> não afecta a função psicomotora e não induz sedação ou sonolência.

<nome comercial> pode, contudo, acelerar a absorção de agentes depressores do sistema nervoso central, tais como barbitúricos e álcool. Assim, devem tomar-se precauções quando o <nome comercial> é administrado com estes fármacos.

4.8 Efeitos indesejáveis

Têm sido referidos casos de prolongamento do QT e/ou arritmias ventriculares graves e por vezes fatais, tais como torsade de pointes, taquicardia ventricular e fibrilhação ventricular. Na maioria dos casos, os doentes encontravam-se medicados com diversos outros fármacos, incluindo inibidores do CYP3A4 e/ou apresentavam patologia cardíaca pré-existente ou factores de risco para arritmias (ver secção 4.5 “Interacções medicamentosas e outras formas de interacção”, secção 4.3 “Contra-indicações” e secção 4.4 “Advertências e precauções especiais de utilização”).

Têm sido também referidas as seguintes reacções adversas:

Comuns (>1/100 <1/10)

Como consequência do efeito farmacológico do produto, poderão ocorrer cólicas abdominais transitórias, ruídos intestinais e diarreia.

Pouco comuns (>1/1000 <1/100)

Têm sido ocasionalmente referidos casos de hipersensibilidade incluindo eritema cutâneo, urticária e prurido, cefaleias ligeiras e transitórias ou sensação de vazio céfálico. Têm também sido referidos casos de poliúria relacionados com a dose.

Muito raros (<1 em 10 000)

Têm-se verificado casos isolados de convulsões e efeitos extrapiramidais.

Têm também sido referidos casos raros e reversíveis de ginecomastia e galactorreia, por vezes associados a hiperprolactinemia.

Têm sido referidas alterações reversíveis da função hepática, com ou sem colestase.

Broncospasmo.

4.9 Sobredosagem

Sintomas: Os sintomas que se verificam após uma sobredosagem são cólicas abdominais e aumento na frequência de defecação. Pode também verificar-se um prolongamento do intervalo QT assim como arritmias ventriculares graves incluindo torsades de pointes.

Tratamento: Em caso de sobredosagem, torna-se necessário um tratamento em meio hospitalar. Recomenda-se uma monitorização clínica e electrocardiográfica. Devem ser investigados e corrigidos os factores de predisposição para o prolongamento do intervalo QT, tais como desequilíbrio electrolítico (especialmente hipocaliemia ou hipomagnesiemia) e bradicardia.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Propulsivos

Código ATC: A03F A02

Estudos realizados *in vitro* revelaram que o cisaprida é um agonista dos receptores da serotonina (5-HT₄).

Cisaprida aumenta a motilidade gastrintestinal.

O mecanismo de acção do cisaprida encontra-se principalmente associado a um aumento da liberação fisiológica de acetilcolina a nível do plexo mientérico.

Cisaprida não estimula os receptores muscarínicos ou nicotínicos nem inibe a actividade da acetilcolinesterase.

Em doses terapêuticas, cisaprida não possui qualquer efeito bloqueador dos receptores dopaminérgicos.

Efeitos na motilidade gastrintestinal

- Esôfago: cisaprida aumenta o peristaltismo esofágico; cisaprida aumenta o tônus do esfincter esofágico inferior, tanto em voluntários como em doentes com refluxo gastro-esofágico e aumenta a clearance esofágica.
- Estômago: cisaprida aumenta a contractilidade gástrica e duodenal; cisaprida aumenta o esvaziamento gástrico e duodenal.
- Intestino: cisaprida melhora o efeito propulsivo intestinal e acelera o trânsito a nível do intestino grosso e delgado.

O início do efeito farmacológico do cisaprida verifica-se aproximadamente 30 a 60 minutos após administração oral.

Outros efeitos

- Com base na inexistência de efeitos colinomiméticos directos, cisaprida não aumenta a secreção gástrica ácida basal ou induzida pela pentagastrina.
- Com base na sua baixa afinidade para os receptores dopaminérgicos, cisaprida raramente aumenta os níveis de prolactina.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Após administração oral na espécie humana, cisaprida é rápida e completamente absorvida mas a sua biodisponibilidade absoluta é de 40 a 50%, devido a um extenso metabolismo intestinal e a um efeito de primeira passagem no fígado.

As concentrações plasmáticas máximas são atingidas no espaço de 1 a 2 horas.

Obtem-se uma maior biodisponibilidade quando se toma o medicamento 15 minutos antes das refeições. A principal via metabólica do cisaprida é através do citocromo P 450 3A4; é principalmente metabolizado por N-desalquilação oxidativa e hidroxilação aromática. Norcisaprida é um dos principais metabolitos. A semi-vida de eliminação do cisaprida é de cerca de 10 horas.

A excreção do cisaprida é praticamente igual na urina e nas fezes, quase exclusivamente sob a forma de metabolitos. A sua excreção no leite materno é muito limitada.

O perfil farmacocinético do cisaprida é linear para doses compreendidas entre 5 e 20 mg.

No estado de equilíbrio, os níveis plasmáticos matinais antes da primeira administração e os níveis máximos à noite variam entre 10-20 ng/ml e 30-60 ng/ml para o cisaprida na dose de 5 mg três vezes por dia, e entre 20-40 ng/ml e 50-100 ng/ml para o cisaprida na dose de 10 mg três vezes por dia. Não se verifica acumulação nem alterações no metabolismo do composto durante a administração de doses repetidas.

Os parâmetros cinéticos do composto não são afectados pela insuficiência renal, excepto no que diz respeito à acumulação de norcisaprida.

Em doentes com disfunção hepática, a semi-vida de eliminação plasmática pode aumentar, sem que se verifiquem alterações na biodisponibilidade.

Nos doentes idosos, os níveis plasmáticos no estado de equilíbrio são geralmente mais elevados (aumento moderado da biodisponibilidade). Contudo, as doses terapêuticas são semelhantes às utilizadas nos doentes mais jovens.

Cisaprida liga-se extensivamente às proteínas plasmáticas (97,5%).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Estudos de electrofisiologia cardíaca realizados *in vitro* e *in vivo* revelaram que, em certas condições, o cisaprida pode prolongar a despolarização cardíaca. Nestas condições, tal poderá dar origem a um prolongamento do intervalo QT.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Completar conforme adequado.

6.2 Incompatibilidades

Completar conforme adequado.

6.3 Prazo de validade

Completar conforme adequado.

6.4 Precauções especiais de conservação

Completar conforme adequado.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Completar conforme adequado.

6.6 Instruções de utilização e manipulação

Completar conforme adequado.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Completar conforme adequado.

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Completar conforme adequado.

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Completar conforme adequado.

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Completar conforme adequado.