

BILAGA III
PRODUKTRESUMES

PRODUKTRESUMÉ
ORAL SUSPENSION FÖR BARN

1. LÄKEMEDLETS NAMN

<Varunamn>

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Cisaprid 1 mg/ml.

För 100 / 200 / 500 ml:

Cisaprid ... mg (som cisapridmonohydrat: ... kompletteras som tillämpligt)

Suspensionen innehåller ... mg sackaros per ml. (kompletteras som tillämpligt)

Beträffande hjälpämnen se 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Oral suspension.

Kompletteras som tillämpligt.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Oral suspension för spädbarn och barn

Administrering endast till barn

Behandling av påvisad patologisk gastroesofageal refluxsjukdom (GERD) när andra behandlingsalternativ har misslyckats hos nyfödda, spädbarn och barn upp till 36 månaders ålder.

4.2 Dosering och administreringssätt

Prepulsid oral suspension är endast avsett för barn.

Behandling med cisaprid bör endast initieras på sjukhus och följas noggrant av läkare med särskild kompetens inom gastroenterologiska sjukdomar.

Cisaprid skall ges 15 minuter före måltid och före sänggåendet om en fjärde dos är nödvändig.

Cisaprid ges med doseringspipett.

Dosen per doseringstillfälle är 0,2 mg/kg (dvs. 1 ml/5 kg), 3-4 gånger dagligen. En dygnsdos om 0,8 mg/kg får inte överskridas.

(Varje markering på doseringspipetten motsvarar dosen per kilogram och per intag; t.ex motsvarar markeringen 4 dosen, per intag, för ett barn på 4 kg) (som exempel; kompletteras som tillämpligt)

Cisaprid skall inte ges tillsammans med grapefruktjuice (se även 4.5 Interaktioner med läkemedel och övriga interaktioner).

Nedsatt njur-och leverfunktion

Vid nedsatt njur- och leverfunktion rekommenderas att dosen halveras.

4.3 Kontraindikationer

<Varunamn> är kontraindicerat i följande situationer:

- Känd överkänslighet mot cisaprid eller något av hjälpämnen.
- Samtidig peroral eller parenteral tillförsel av läkemedel som är potenta hämmare av cytokrom P 450 3A4 (CYP3A4) (se även 4.5 Interaktioner med läkemedel och övriga interaktioner), bl.a.:
 - Antimykotika i azolgruppen
 - Makrolidantibiotika
 - HIV-proteashämmare
 - Nefazodon
- Samtidig tillförsel av läkemedel som kan inducera *torsade de pointes* och/eller förlänga QT-intervallet (se även 4.5 Interaktioner med läkemedel och övriga interaktioner).
- Hypokalemi eller hypomagnesemi.
- Kliniskt signifikant bradykardi.
- Annan kliniskt signifikant störning av hjärtrytmen.
- Icke-kompenserad hjärtsvikt.
- Känt medfött långt QT-intervall eller hereditet för medfött långt QT-syndrom.
- Vid fruktosintolerans, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltasbrist.

Detta läkemedel skall inte användas om risk föreligger för att stimulering av gastrointestinal motilitet kan vara skadlig: organiska hinder i mag-tarmkanalen.

Behandling med detta läkemedel avrådes generellt för prematura nyfödda (se även 4.3 Kontraindikationer och 4.4 Varningar och försiktighetsmått).

4.4 Varningar och försiktighetsmått

VARNING

Innan <Varunamn> förskrivs är det nödvändigt att överväga och bedöma den potentiella risken för allvarliga eller livshotande arytmier.

Cisaprid skall inte användas som behandling mot uppstötningar.

Prematura nyfödda

Cisaprid bör inte ges till prematura nyfödda. Om det är absolut nödvändigt skall behandling av för tidigt födda barn endast ges på specialiserad intensivvårdsenhet och under kontinuerlig hjärtövervakning.

Högsta dygnsdos får inte överstiga 0,8 mg/kg (den orala suspensionen skall användas till spädbarn och barn). Dygnsdosen skall delas upp på flera doseringstillfällen med mindre än 0,2 mg/kg vid varje doseringstillfälle.

Nyfödda, spädbarn och barn upp till 36 månaders ålder

Nyttan av cisapridbehandling i förhållande till de potentiella riskerna skall omprövas hos patienter som uppvisar eller kan förväntas uppvisa följande predisponerande faktorer för kardiella arytmier:

Patienter med risk för rytmrubbningar definieras som patienter med anamnes på hjärtsjukdom (ventrikulär arythmi, andra eller tredje gradens AV-block, dysfunktion i sinusknutan, ischemisk hjärtsjukdom, hjärtsvikt), hereditet för plötslig död, nedsatt njurfunktion, allvarlig lungsjukdom, respiratorisk insufficiens, predisponerande faktor för elektrolytrubbningar (i synnerhet patienter som får diuretika som orsakar hypokalemi och patienter som får insulin i en akutsituation), patienter med kräkningar och/eller långdragen diarré.

Alla patienter som behandlas skall bli föremål för undersökning med EKG och sedvanliga laboratorieundersökningar före och under behandling.

Under behandling skall alla patienter övervakas noggrant för uppträdande av risksituationer såsom kräkningar eller långdragen diarré.

Cisaprid skall inte förskrivas till patienter med ett QTc-intervall >450 millisekunder eller med okorrigerad elektrolytrubbning (se även 4.3 Kontraindikationer).

<Varunamn> oral suspension innehåller sackaros och skall inte användas vid fruktosintolerans, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltasbrist (se även 4.3 Kontraindikationer) (kompletteras som tillämpligt)

Försiktighet

Vid nedsatt njur- eller leverfunktion rekommenderas att dosen halveras.

Vid diabetes eller diet med låg sockerhalt skall sackarosinnehållet beaktas: ... ml innehåller ...mg sackaros.(kompletteras som tillämpligt)

För patienter som står på strikt diet med låg natriumhalt skall natriuminnehållet beaktas: ... ml innehåller ... mg natrium.(kompletteras som tillämpligt)

Försiktighet rekommenderas vid behandling av patienter som behandlas med perorala antikoagulantia (se även 4.5 Interaktioner med läkemedel och övriga interaktioner).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Cisaprid påverkar inte farmakokinetiken för digoxin och propranolol.

Kontraindicerade kombinationer:

Cisaprid metaboliseras i huvudsak av CYP3A4. Samtidig peroral eller parenteral tillförsel av potenta hämmare av detta cytokromenzym kan leda till förhöjda plasmakoncentrationer av cisaprid med ökad risk för förlängning av QT-intervallet och allvarliga kardiella arytmier, bl.a. ventrikeltakykardi, ventrikelflimmer och torsade de pointes. Samtidig medicinering med följande läkemedel är därför kontraindicerad i kombination med cisaprid (se även 4.3 Kontraindikationer):

- Perorala eller parenterala antimykotika av azoltyp: ketokonazol, itraconazol, mikonazol, flukonazol.
- Perorala eller parenterala makrolidantibiotika, särskilt azitromycin, erytromycin, klaritromycin, troleandomycin.
- HIV-proteashämmare, särskilt ritonavir och indinavir, för vilka en kraftigt hämmande effekt på CYP3A4 har påvisats i *in vitro*-studier, medan sakinavir förefaller vara en svag hämmare.
- Nefazodon.
- Läkemedel som förlänger QT-intervallet och/eller inducerar *torsade de pointes*: antiarytmika av klass IA (kinidin, hydrokinidin, disopyramid, prokainamid) och klass III (amiodaron, sotalol), bepridil, halofantrin, vissa kinolonantibiotika (särskilt sparfloxacin, grepafloxacin, gatifloxacin, moxifloxacin), tri- och tetracykliska antidepressiva (amitriptylin, maprotilin), vincamin, neuroleptika (t.ex. fenotiazin, pimozid, sertindol, haloperidol, droperidol, sultoprid), ziprasidon, difemanil och vissa antihistaminer (t.ex. astemizol och terfenadin).

Kombinationer som bör undvikas:

Vid medicinering med cisaprid bör upprepat intag av grapefruktjuice undvikas på grund av en tänkbar ökning av biotillgängligheten av cisaprid (se även 4.2 Dosering och administreringsätt).

Kombinationer vid vilka försiktighet skall iakttas:

Perorala antikoagulantia (rapporterat för acenokumarol): samtidig behandling kan ge en ökning av antikoagulationseffekten och innebära risk för blödning. Täta kontroller av INR är påkallade. Dosjustering för perorala antikoagulantia skall övervägas under pågående cisapridbehandling och 8 dagar efter seponering av sådan behandling.

Kombinationer vid vilka särskild uppmärksamhet är påkallad:

En övergående ökning av den sedativa effekten av diazepam kan uppträda, till följd av en ökning av absorptionshastigheten.

Cimetidin: en mindre ökning av biotillgängligheten för cisaprid föreligger vid samtidig användning. Denna betraktas dock inte som kliniskt signifikant.

4.6 Graviditet och amning

Detta läkemedel är endast avsett för barn.

Det bör påpekas att hos djur föreligger ingen effekt på primär fertilitet eller några primära embryotoxiska eller teratogena effekter. Ingen ökning av fosteranomalier till följd av behandling med cisaprid iaktogs i en stor populationsstudie på människa. Den förväntade terapeutiska nyttan skall dock vägas mot de potentiella riskerna innan <Varunamn> ges under graviditet, särskilt under första trimestern.

Trots att utsöndring i bröstmjölken är minimal bör ammande mödrar tillrådas att inte amma under samtidig behandling med <Varunamn>.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Detta läkemedel är endast avsett för barn.

Det bör påpekas att <Varunamn> påverkar inte psykomotorisk funktion och inducerar inte heller sedering eller dåsighet. <Varunamn> kan dock påskynda absorptionen av CNS-deprimerande läkemedel såsom barbiturater och alkohol. Försiktighet rekommenderas därför när <Varunamn> ges tillsammans med dessa substanser.

4.8 Biverkningar

Fall av förlängning av QT-intervallet har rapporterats hos prematura nyfödda. Detta har vanligen varit i fall där doseringen 0,8 mg/kg/dag har överskridits.

Rapporter finns om fall av förlängning av QT-intervallet och/eller allvarliga, i vissa fall fatala, ventrikulära arytmier, t.ex. *torsade de pointes*, ventrikeltakykardi och ventrikelflimmer. I de flesta av dessa fall har patienterna fått flera andra läkemedel, bl.a. CYP3A4-inhibitorer och/eller haft allvarlig hjärtsjukdom eller andra riskfaktorer för arytm, innan behandling inleddes (se även 4.5 Interaktioner med läkemedel och övriga interaktioner, 4.3 Kontraindikationer och 4.4 Varningar och försiktighetsmått).

Följande biverkningar har också rapporterats:

Vanliga (>1/100, <1/10)

På grund av den farmakologiska effekten av produkten kan övergående bukkramper, borborygmi och diarré uppträda. Vid diarré hos barn bör dosen reduceras.

Mindre vanliga (>1/1000, <1/100)

Överkänslighet, bl.a. utslag, urtikaria och pruritus, mild och övergående huvudvärk eller yrsel har rapporterats vid några tillfällen. Dosrelaterad ökning av miktionsfrekvensen har också rapporterats.

Mycket sällsynta (<1/10 000)

Enstaka fallrapporter som beskriver krampanfall och extrapyramidala effekter förekommer.

Sällsynta reversibla fall av gynekomasti och galaktorré, ibland tillsammans med hyperprolaktinemi, har också rapporterats.

Reversibla leverfunktionsabnormaliteter med och utan kolestas har rapporterats.

Bronkospasm.

4.9 Överdoser

Symtom: Symtom som kan uppträda efter överdosering är bukkramper och tätare tarmtömning.

Förlängning av QT-intervallet kan också uppträda liksom allvarliga ventrikulära arytmier, inklusive *torsade de pointes*. Hos spädbarn (<1 år gamla) har också lätt sedering, apati och atoni observerats.

Behandling: Vid överdosering krävs sjukhusvård. Tillförsel av aktivt kol och klinisk övervakning inklusive arytmiovervakning rekommenderas. Predisponerande faktorer för förlängning av QT-intervallet såsom elektrolytrubbning (särskilt hypokalemi och hypomagnesemi) och bradykardi skall undersökas och behandlas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Motilitetsstimulerande medel, ATC-kod A03F A02.

In vitro-studier har visat att cisaprid är en serotonin-(5-HT₄)-receptoragonist.

Cisaprid ökar den gastrointestinala motiliteten.

Verkningsmekanismen för cisaprid är framför allt kopplad till en ökning av den fysiologiska frisättningen av acetylkolin i *plexus myentericus*.

Cisaprid stimulerar inte muskarin- eller nikotinreceptorer och hämmar inte acetylkolinesterasaktiviteten.

Cisaprid har ingen blockerande effekt på dopaminerga receptorer vid terapeutiska doser.

Effekter på gastrointestinal motilitet

- Esofagus: Cisaprid ökar den peristaltiska aktiviteten i esofagus. Cisaprid sänker tonus i den nedre esofageala sfinktern hos friska frivilliga och hos patienter med gastroesofageal reflux, samt ökar clearance i esofagus.
- Magsäck: Cisaprid ökar gastrisk och duodenal kontraktilitet. Cisaprid förbättrar tömningen av magsäck och duodenum.
- Tarm: Cisaprid ökar den propulsiva aktiviteten i tarmen och påskyndar passagen genom tunntarm och tjocktarm.

Anslagstiden för den farmakologiska effekten av cisaprid är ungefär 30-60 minuter efter peroral tillförsel.

Andra effekter

- Cisaprid ökar inte basal eller pentagastrininducerad syrasekretion i magsäcken eftersom medlet saknar direkt kolinomimetisk effekt.
- Cisaprid påverkar sällan prolaktinnivåer eftersom det har låg affinitet för dopaminreceptorer.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Efter peroral tillförsel till människa absorberas cisaprid snabbt och fullständigt, men den absoluta biotillgängligheten är cirka 40-50%, på grund av omfattande metabolism i tarmen och en första-passageeffekt i levern. Maximala plasmanivåer uppnås inom 1 till 2 timmar.

En bättre biotillgänglighet fås när läkemedlet intas 15 minuter före måltid. Cisaprid metaboliseras huvudsakligen genom cytokrom P 450 3A4 och metaboliseras framför allt genom oxidativ N-dealkylering och aromatisk hydroxylering. Norcisaprid är en av huvudmetaboliterna. Halveringstiden för cisaprid är cirka 10 timmar.

Exkretionen är ungefär lika stor i urin och faeces och utgörs nästan enbart av metaboliter. Utsöndringen i bröstmjolk är mycket begränsad.

Kinetiken för cisaprid är linjär för doser mellan 5 och 20 mg.

Vid steady-state fluktuerar koncentrationen före morgondos och maxnivåerna på kvällen mellan 10-20 ng/ml och 30-60 ng/ml för 5 mg cisaprid tre gånger dagligen, och mellan 20-40 ng/ml och 50-100 ng/ml för 10 mg cisaprid tre gånger dagligen.

Det föreligger ingen ackumulation eller förändring av metabolismen vid upprepad dosering.

Kinetiska parametrar påverkas inte av nedsatt njurfunktion förutom ackumulation av norcisaprid.

Hos patienter med leverdysfunktion kan halveringstiden i plasma förlängas utan förändring av biotillgängligheten.

Hos äldre är plasmanivåerna vid steady-state generellt högre (måttlig ökning av biotillgängligheten). Terapeutiska doser är dock ungefär de samma som för yngre patienter.

Cisaprid binds i hög utsträckning till plasmaproteiner (97,5%).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Elektrofysiologiska studier *in vitro* och *in vivo* har visat att cisaprid under vissa betingelser kan förlänga kardiell repolarisering. Under dessa förhållanden kan detta leda till förlängning av QT-intervallet.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kompletteras som tillämpligt

6.2 Blandbarhet

Kompletteras som tillämpligt

6.3 Hållbarhet

Kompletteras som tillämpligt

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Kompletteras som tillämpligt

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Kompletteras som tillämpligt

6.6 Anvisningar för användning och hantering <samt destruktion>

Kompletteras som tillämpligt

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Kompletteras som tillämpligt

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Kompletteras som tillämpligt

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Kompletteras som tillämpligt

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Kompletteras som tillämpligt

PRODUKTRESUMÉ
LÄKEMEDEL FÖR VUXNA

1. LÄKEMEDLETS NAMN

<Varunamn>

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett / dragerad tablett / munsönderfallande tablett / löslig tablett / brustablet / tuggtablett / frystorkad tablett / sugtablett / dospåse (som tillämpligt) innehåller:

Cisaprid 5 mg (som cisapridmonohydrat: ... kompletteras som tillämpligt)

Cisaprid 10 mg (som cisapridmonohydrat: ... kompletteras som tillämpligt)

Cisaprid 1 mg/ml.

För 100 / 200 / 500 ml:

Cisaprid ... mg (som cisapridmonohydrat: ... kompletteras som tillämpligt)

Suspensionen innehåller ... mg sackaros per ml. (kompletteras som tillämpligt)

Beträffande hjälpämnen se 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

tablett / dragerad tablett / munsönderfallande tablett / löslig tablett / brustablet / tuggtablett / frystorkad tablett / sugtablett / brusgranulat / oral suspension (som tillämpligt)

Kompletteras som tillämpligt.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

VUXNA

Behandling av akut och svår exacerbation av påvisad kronisk, idiopatisk eller diabetisk gastropares när andra behandlingsalternativ har misslyckats.

4.2 Dosering och administreringssätt

Prepulsid tabletter får endast ges till vuxna.

Behandling med cisaprid bör endast initieras på sjukhus och följas noggrant av läkare med särskild kompetens inom gastroenterologiska sjukdomar.

Cisaprid skall ges 15 minuter före måltid och, vid behov, vid sänggåendet (om en fjärde dos är nödvändig). Tabletterna skall intas med vätska.

Följande doser rekommenderas: 10 mg 3-4 gånger dagligen. Den totala dygnsdosen bör ej överskrida 40 mg.

Cisaprid skall inte ges tillsammans med grapefruktjuice (se även 4.5 Interaktioner med läkemedel och övriga interaktioner).

Cisaprid skall bara användas för korttidsbehandling.

Äldre

På grund av en måttlig förlängning av halveringstiden är plasmakoncentrationen vid steady-state generellt högre hos äldre. Terapeutiska doser är dock i samma storleksordning som de som används för yngre patienter.

Nedsatt njur-och leverfunktion

Vid nedsatt njur- och leverfunktion rekommenderas att dosen halveras.

4.3 Kontraindikationer

<Varunamn> är kontraindicerat i följande situationer:

- Känd överkänslighet mot cisaprid eller något av hjälpämnen.
- Samtidig peroral eller parenteral tillförsel av läkemedel som är potenta hämmare av cytokrom P 450 3A4 (CYP3A4) (se även 4.5 Interaktioner med läkemedel och övriga interaktioner), bl.a.:
 - Antimykotika i azolgruppen
 - Makrolidantibiotika
 - HIV-proteashämmare
 - Nefazodon
-
- Samtidig tillförsel av läkemedel som kan inducera *torsade de pointes* och/eller förlänga QT-intervallet (se även 4.5 Interaktioner med läkemedel och övriga interaktioner).
- Hypokalemi eller hypomagnesemi.
- Kliniskt signifikant bradykardi.
- Annan kliniskt signifikant störning av hjärtrytmen.
- Icke-kompenserad hjärtsvikt.
- Känt medfött långt QT-intervall eller hereditet för medfött långt QT-syndrom.
- *Vid fruktosintolerans, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltasbrist.(inkluderas som tillämpligt)*

Detta läkemedel skall inte användas om risk föreligger för att stimulering av gastrointestinal motilitet kan vara skadlig: organiska hinder i mag-tarmkanalen.

4.4 Varningar och försiktighetsmått

VARNING:

Innan <Varunamn> förskrivs är det nödvändigt att överväga och bedöma den potentiella risken för allvarliga eller livshotande arytmier.

Nytan av cisapridbehandling i förhållande till de potentiella riskerna skall omprövas hos patienter som uppvisar eller kan förväntas uppvisa följande predisponerande faktorer för kardiella arytmier:

Patienter med risk för rytmrubbningar definieras som patienter med anamnes på hjärtsjukdom (ventrikulär arytm, andra eller tredje gradens AV-block, dysfunktion i sinusknutan, ischemisk hjärtsjukdom, hjärtsvikt), hereditet för plötslig död, nedsatt njurfunktion, allvarlig lungsjukdom, respiratorisk insufficiens, predisponerande faktor för elektrolytrubbningar (i synnerhet patienter som får diuretika som orsakar hypokalemi och patienter som får insulin i en akutsituation), patienter med kräkningar och/eller långdragen diarré.

Alla patienter som behandlas skall bli föremål för undersökning med EKG och sedvanliga laboratorieundersökningar före och under behandling.

Under behandling skall alla patienter övervakas noggrant för uppträdande av risksituationer såsom kräkningar eller långdragen diarré.

Cisaprid skall inte förskrivas till patienter med ett QTc-intervall >450 millisekunder eller med okorrigerad elektrolytrubbning (se även 4.3 Kontraindikationer).

Vid fruktosintolerans, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltasbris, på grund av innehållet av sackaros. (inkluderas som tillämpligt)

Försiktighet:

Vid nedsatt njur- eller leverfunktion rekommenderas att dosen halveras.

Vid diabetes eller diet med låg sockerhalt skall sackarosinnehållet beaktas: ... ml innehåller ...mg sackaros.(kompletteras som tillämpligt)

För patienter som står på strikt diet med låg natriumhalt skall natriuminnehållet beaktas: ... ml innehåller ... mg natrium.(kompletteras som tillämpligt)

Försiktighet rekommenderas vid behandling av patienter som behandlas med perorala antikoagulantia (se även 4.5 Interaktioner med läkemedel och övriga interaktioner).

På grund av den potentiella interaktionsrisken skall patienter som ordinerats cisaprid ges klara anvisningar om att diskutera alla förändringar av sin medicinering, inklusive receptfria preparat, med sin läkare eller apotekare (se även 4.5 Interaktioner med läkemedel och övriga interaktioner).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Cisaprid påverkar inte farmakokinetiken för digoxin och propranolol.

Kontraindicerade kombinationer:

Cisaprid metaboliseras i huvudsak av CYP3A4. Samtidig peroral eller parenteral tillförsel av potenta hämmare av detta cytokromenzym kan leda till förhöjda plasmakoncentrationer av cisaprid med ökad risk för förlängning av QT-intervallet och allvarliga kardiella arytmier, bl.a. ventrikeltakykardi, ventrikelflimmer och torsade de pointes. Samtidig medicinering med följande läkemedel är därför kontraindicerad i kombination med cisaprid (se även 4.3 Kontraindikationer):

- Perorala eller parenterala antimykotika av azoltyp: ketokonazol, itraconazol, mikonazol, flukonazol.
- Perorala eller parenterala makrolidantibiotika, särskilt azitromycin, erytromycin, klaritromycin, troleandomycin.
- HIV-proteashämmare, särskilt ritonavir och indinavir, för vilka en kraftigt hämmande effekt på CYP3A4 har påvisats i in vitro-studier, medan sakinavir förefaller vara en svag hämmare.
- Nefazodon.
- Läkemedel som förlänger QT-intervallet och/eller inducerar torsade de pointes: antiarytmika av klass IA (kinidin, hydrokinidin, disopyramid, prokainamid) och klass III (amiodaron, sotalol), bepridil, halofantrin, vissa kinolonantibiotika (särskilt sparfloracin, grepafloxacin, gatifloxacin, moxifloxacin), tri- och tetracykliska antidepressiva (amitriptylin, maprotilin), vincamin, neuroleptika (t.ex. fenotiazin, pimozid, sertindol, haloperidol, droperidol, sultoprid), ziprasidon, difemanil och vissa antihistaminer (t.ex. astemizol och terfenadin).

Kombinationer som bör undvikas:

Vid medicinering med cisaprid bör upprepat intag av grapefruktjuice undvikas på grund av en tänkbar ökning av biotillgängligheten av cisaprid (se även 4.2 Dosering och administreringsätt).

Kombinationer vid vilka försiktighet skall iakttas:

Perorala antikoagulantia (rapporterat för acenokumarol): samtidig behandling kan ge en ökning av antikoagulationseffekten och innebära risk för blödning. Täta kontroller av INR är påkallade. Dosjustering för perorala antikoagulantia skall övervägas under pågående cisapridbehandling och 8 dagar efter seponering av sådan behandling.

Kombinationer vid vilka särskild uppmärksamhet är påkallad:

En övergående ökning av den sedativa effekten av diazepam kan uppträda, till följd av en ökning av absorptionshastigheten.

Cimetidin: en mindre ökning av biotillgängligheten för cisaprid föreligger vid samtidig användning. Denna betraktas dock inte som kliniskt signifikant.

Den sedativa effekten av alkohol kan påskyndas.

4.6 Graviditet och amning

Hos djur föreligger ingen effekt på primär fertilitet eller några primära embryotoxiska eller teratogena effekter. Ingen ökning av fosteranomalier till följd av behandling med cisaprid iaktogs i en stor populationsstudie på människa. Den förväntade terapeutiska nyttan skall dock vägas mot de potentiella riskerna innan *<Varunamn>* ges under graviditet, särskilt under första trimestern.

Trots att utsöndring i bröstmjölken är minimal bör ammande mödrar tillrådas att inte amma under samtidig behandling med *<Varunamn>*.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

<Varunamn> påverkar inte psykomotorisk funktion och inducerar inte heller sedering eller dåsighet. *<Varunamn>* kan dock påskynda absorptionen av CNS-deprimerande läkemedel såsom barbiturater och alkohol. Försiktighet rekommenderas därför när *<Varunamn>* ges tillsammans med dessa substanser.

4.8 Biverkningar

Rapporter finns om fall av förlängning av QT-intervallet och/eller allvarliga, i vissa fall fatala, ventrikulära arytmier, t.ex. *torsade de pointes*, ventrikeltakykardi och ventrikelflimmer. I de flesta av dessa fall har patienterna fått flera andra läkemedel, bl.a. CYP3A4-inhibitorer och/eller haft allvarlig hjärtsjukdom eller andra riskfaktorer för arythmi, innan behandling inleddes (se även 4.5 Interaktioner med läkemedel och övriga interaktioner, 4.3 Kontraindikationer och 4.4 Varningar och försiktighetsmått).

Följande biverkningar har också rapporterats:

Vanliga (>1/100, <1/10)

På grund av den farmakologiska effekten av produkten kan övergående bukkramper, borborygmi och diarré uppträda.

Mindre vanliga (>1/1000, <1/100)

Överkänslighet, bl.a. utslag, urtikaria och pruritus, mild och övergående huvudvärk eller yrsel har rapporterats vid några tillfällen. Dosrelaterad ökning av miktionsfrekvensen har också rapporterats.

Mycket sällsynta (<1/10 000)

Enstaka fallrapporter som beskriver krampanfall och extrapyramidala effekter förekommer.

Reversibla fall av gynekomasti och galaktorré, ibland tillsammans med hyperprolaktinemi, har också rapporterats.

Reversibla leverfunktionsabnormiteter med och utan kolestas har rapporterats.

Bronkospasm.

4.9 Överdoser

Symtom: Symtom som kan uppträda efter överdosering är bukkramper och tätare tarmtömning. Förlängning av QT-intervallet kan också uppträda liksom allvarliga ventrikulära arytmier, inklusive *torsade de pointes*.

Behandling: Vid överdosering krävs sjukhusvård. Tillförsel av aktivt kol och klinisk övervakning inklusive arytmiovervakning rekommenderas. Predisponerande faktorer för förlängning av QT-intervallet såsom elektrolytrubbning (särskilt hypokalemi och hypomagnesemi) och bradykardi skall undersökas och behandlas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Motilitetsstimulerande medel, ATC-kod A03F A02.

In vitro-studier har visat att cisaprid är en serotonin-(5-HT₄)-receptoragonist.

Cisaprid ökar den gastrointestinala motiliteten.

Verkningsmekanismen för cisaprid är framför allt kopplad till en ökning av den fysiologiska frisättningen av acetylcholin i *plexus myentericus*.

Cisaprid stimulerar inte muskarin- eller nikotinreceptorer och hämmar inte acetylcholinesterasaktiviteten.

Cisaprid har ingen blockerande effekt på dopaminerga receptorer vid terapeutiska doser.

Effekter på gastrointestinal motilitet

- Esofagus: Cisaprid ökar den peristaltiska aktiviteten i esofagus. Cisaprid sänker tonus i den nedre esofageala sfinktern hos friska frivilliga och hos patienter med gastroesofageal reflux, samt ökar clearance i esofagus.
- Magsäck: Cisaprid ökar gastrisk och duodenal kontraktilitet. Cisaprid förbättrar tömningen av magsäck och duodenum.
- Tarm: Cisaprid ökar den propulsiva aktiviteten i tarmen och påskyndar passagen genom tunntarm och tjocktarm.

Anslagstiden för den farmakologiska effekten av cisaprid är ungefär 30-60 minuter efter peroral tillförsel.

Andra effekter

- Cisaprid ökar inte basal eller pentagastrininducerad syrasekretion i magsäcken eftersom medlet saknar direkt kolinomimetisk effekt.
- Cisaprid påverkar sällan prolaktinnivåer eftersom det har låg affinitet för dopaminreceptorer.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Efter peroral tillförsel till människa absorberas cisaprid snabbt och fullständigt, men den absoluta biotillgängligheten är cirka 40-50%, på grund av omfattande metabolism i tarmen och en första-passageeffekt i levern. Maximala plasmanivåer uppnås inom 1 till 2 timmar.

En bättre biotillgänglighet fås när läkemedlet intas 15 minuter före måltid. Cisaprid metaboliseras huvudsakligen genom cytokrom P 450 3A4 och metaboliseras framför allt genom oxidativ N-dealkylering och aromatisk hydroxylering. Norcisaprid är en av huvudmetaboliterna. Halveringstiden för cisaprid är cirka 10 timmar.

Exkretionen är ungefär lika stor i urin och faeces och utgörs nästan enbart av metaboliter. Utsöndringen i bröstmjolk är mycket begränsad.

Kinetiken för cisaprid är linjär för doser mellan 5 och 20 mg.

Vid steady-state fluktuerar koncentrationen före morgondos och maxnivåerna på kvällen mellan 10-20 ng/ml och 30-60 ng/ml för 5 mg cisaprid tre gånger dagligen, och mellan 20-40 ng/ml och 50-100 ng/ml för 10 mg cisaprid tre gånger dagligen.

Det föreligger ingen ackumulation eller förändring av metabolismen vid upprepad dosering.

Kinetiska parametrar påverkas inte av nedsatt njurfunktion förutom ackumulation av norcisaprid.

Hos patienter med leverdysfunktion kan halveringstiden i plasma förlängas utan förändring av biotillgängligheten.

Hos äldre är plasmanivåerna vid steady-state generellt högre (måttlig ökning av biotillgängligheten). Terapeutiska doser är dock ungefär de samma som för yngre patienter.

Cisaprid binds i hög utsträckning till plasmaproteiner (97,5%).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Elektrofysiologiska studier *in vitro* och *in vivo* har visat att cisaprid under vissa betingelser kan förlänga kardiell repolarisering. Under dessa förhållanden kan detta leda till förlängning av QT-intervallet.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kompletteras som tillämpligt.

6.2 Blandbarhet

Kompletteras som tillämpligt.

6.3 Hållbarhet

Kompletteras som tillämpligt.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Kompletteras som tillämpligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Kompletteras som tillämpligt.

6.6 Anvisningar för användning och hantering <samt destruktions>

Kompletteras som tillämpligt.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Kompletteras som tillämpligt.

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Kompletteras som tillämpligt.

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Kompletteras som tillämpligt.

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Kompletteras som tillämpligt.