

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO	ARCASIN®
2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA	ARCASIN® 5 mg, comprimidos contiene 5 mg de cisaprida (monohidrato) por comprimido. ARCASIN® 10 mg, comprimidos contiene 10 mg de cisaprida (monohidrato) por comprimido. ARCASIN® 20 mg, comprimidos: contiene 20 mg de cisaprida (monohidrato) por comprimido ARCASIN® 1 mg/ml, suspensión oral contiene 1 mg de cisaprida (monohidrato) por cada mililitro. ARCASIN® 10 mg, suspensión oral contiene 10 mg de cisaprida (monohidrato) por sobre de 10 ml.
3. FORMA FARMACÉUTICA	Comprimidos de 5 mg. Comprimidos de 10 mg. Comprimidos de 20 mg. Suspensión oral de 1 mg/ml. Suspensión oral de 1 mg/ml, sobres monodosis de 10 ml conteniendo 10 mg.
4. DATOS CLÍNICOS	4.1. Indicaciones terapéuticas: Adultos: trastornos severos de la motilidad gastrointestinal (gastroparesia, pseudo-obstrucción intestinal) en pacientes que no toleren o no respondan a otras alternativas terapéuticas. Niños: cuadros graves de reflujo gastroesofágico en los que todas las medidas disponibles hayan fracasado. 4.2. Posología y forma de administración: Adultos: Según la gravedad de la situación, de 15 a 40 mg diarios, repartidos en 2 o 4 tomas. Como norma general se recomienda: Trastornos digestivos funcionales graves (gastroparesia, pseudo-obstrucción gastrointestinal) ligados a la motilidad gastrointestinal, 10 mg 3 o 4 veces al día, 15 minutos antes de las comidas y antes de acostarse. Niños entre 25 y 50 Kg: Un máximo de 5 mg cuatro veces al día. Se puede utilizar o bien comprimidos o bien la suspensión oral. Tanto una cucharada llena como una pipeta llena, de las que se proporcionan junto con el envase de suspensión oral, contienen 5 mg. Bebes y niños de menos de 25 kg: 0,2 mg/kg por toma, no más de 3 ó 4 veces al día. La suspensión oral es la forma farmacéutica más indicada para estos casos. Las cantidades se reflejan en la pipeta dosificadora en función del peso corporal. Instrucciones para la correcta administración del preparado ARCASIN® debe administrarse al menos 15 minutos antes de las comidas, junto con alguna bebida, excepto con zumo de pomelo y antes de acostarse, cuando sea necesario. En pacientes con insuficiencia renal o hepática, se recomienda administrar la mitad de la dosis. 4.3. Contraindicaciones: -Hipersensibilidad conocida a ARCASIN®. -El uso concomitante, oral o parenteral, de potentes fármacos inhibidores del CYP3A4 (ver "Interacciones") entre los que se incluyen: -antifúngicos azólicos; -antibióticos macrólidos; -VIH inhibidores de la proteasa; -nefazodona. -Prolongación del intervalo QT (QTc>450msg), síndrome de QT congénito o aquellas situaciones clínicas que supongan un riesgo añadido tales como: - bradicardia clínicamente significativa -el uso concomitante de fármacos que se sabe que prolongan el intervalo QT, entre los que se incluyen [ciertos antiarrítmicos, como los de la clase IA (tales como quinidina, disopiramida y procainamida) y Clase III (tales como amiodarona y sotalol); antidepresivos tricíclicos; ciertos antidepresivos tetracíclicos (tales como maprotilina); ciertos medicamentos antipsicóticos (tales como fenotiazinas y pimozida); ciertos antihistamínicos (tales como astemizol y terfenadina); bepridil, halofantrina y espafloxacin. -alteraciones electrolíticas, particularmente hipomagnesemia o hipocaliemia. A no ser que sea estrictamente necesario, no se debe de utilizar cisaprida en niños prematuros (nacidos con una edad gestacional de menos de 36 semanas), desde el día del nacimiento (día 0) hasta tres meses después del día del parto. 4.4. Advertencias y Precauciones especiales de empleo: Se debe de tener precaución en aquellos pacientes en que un aumento de la motilidad gastrointestinal pueda ser perjudicial. En los pacientes con insuficiencia renal o hepática, se recomienda disminuir la dosis diaria a la mitad. En ancianos, los niveles plasmáticos en el punto de equilibrio, son generalmente mayores, debido a una prolongación moderada de la semivida de eliminación. Las dosis terapéuticas, no obstante, son similares a las usadas en pacientes más jóvenes. Deben sopesarse cuidadosamente los beneficios frente a los riesgos potenciales antes de administrar cisaprida a pacientes con, o con sospecha de tener, los siguientes factores de riesgo de arritmia cardíaca: historial de arritmia cardíaca significativa (incluyendo arritmia ventricular grave, segundo o tercer grado de bloqueo auriculoventricular, disfunción del nodo sinusal, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad cardíaca isquémica), historial familiar de muerte repentina, insuficiencia renal (particularmente cuando los pacientes están sometidos a diálisis crónica), enfermedad pulmonar obstructiva crónica significativa e insuficiencia respiratoria, factores de riesgo de trastornos electrolíticos, tales como la administración de diuréticos "no ahorradores de potasio", en asociación con la administración de insulina en episodios agudos o en pacientes con vómitos y/o diarreas persistentes. En todos estos pacientes, como parte de la evaluación, deberá realizarse un ECG, una valoración de los electrolitos séricos (potasio y magnesio) y de la función renal, no debiéndose administrar cisaprida en pacientes con un intervalo QTc mayor de 450msec o con trastornos electrolíticos. En los demás casos en los que se decida utilizar cisaprida, se realizará bajo la apropiada supervisión médica. No se debe de utilizar cisaprida en niños prematuros (nacidos con una edad gestacional de menos de 36 semanas), desde el día del nacimiento (día 0) hasta tres meses después del día del parto. Si su utilización es estrictamente necesaria, se realizará a una dosis máxima de 0,8 mg/día, repartida en varias tomas, cada una de ellas $\leq$ 0,2 mg/kg. Así mismo, se realizará una monitorización electrocardiográfica antes de iniciar el tratamiento y durante las 48 horas siguientes al comienzo del mismo 4.5. Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción La aceleración del vaciamiento gástrico producida por ARCASIN® puede afectar al grado de absorción de fármacos. Puede

disminuirse la absorción de fármacos en el estómago, mientras que puede aumentarse la absorción a nivel de intestino delgado (p. ej. benzodiacepinas, anticoagulantes, paracetamol, antagonistas H2).

En pacientes bajo tratamiento con anticoagulantes puede producirse un ligero aumento del tiempo de coagulación, por lo que es recomendable determinar el mismo, durante los primeros días después del comienzo y la interrupción del tratamiento con ARCASIN®, para adaptar la dosis de anticoagulante si fuera necesario.

ARCASIN® puede acelerar los efectos sedativos de las benzodiacepinas y el alcohol.

Los medicamentos anticolinérgicos pueden neutralizar los efectos de ARCASIN® sobre la motilidad gastrointestinal.

En el caso de fármacos que requieran ajuste de dosis, podría ser útil monitorizar los niveles plasmáticos de los mismos, cuando se administran simultáneamente con ARCASIN®.

La principal vía metabólica de cisaprida es a través del CYP3A4. El uso concomitante, oral o parenteral, de fármacos que inhiben significativamente estas enzimas podría dar como resultado un aumento de los niveles plasmáticos de cisaprida y podría aumentar el riesgo de una prolongación del QT y arritmia cardíaca incluyendo taquicardia ventricular, fibrilación ventricular, "torsade de pointes". Por tanto, el uso de tales fármacos está contraindicado. Se incluyen los siguientes ejemplos:

-Azoles antifúngicos tales como ketoconazol, itraconazol, miconazol y fluconazol;

-Antibióticos macrólidos como, eritromicina, claritromicina o troleandomicina;

-VIH inhibidores de la proteasa - estudios in vitro sugieren que ritonavir y indinavir son inhibidores potentes del CYP3A4, mientras que saquinavir es solamente un inhibidor ligero;

-Nefazodona.

También están contraindicados aquellos fármacos que se sabe que prolongan el intervalo QT. Algunos ejemplos incluyen ciertos antiarrítmicos, como los de la clase IA (tales como quinidina, disopiramida y procainamida) y Clase III (tales como amiodarona y sotalol); antidepresivos tricíclicos (tales como amitriptilina); ciertos antidepresivos tetracíclicos (tales como maprotilina); ciertos medicamentos antipsicóticos (tales como fenotiazinas y pimozida); ciertos antihistamínicos (tales como astemizol y terfenadina); bepridil, halofantrina y esparfloxacina.

La coadministración de zumo de pomelo con cisaprida aumenta la biodisponibilidad de cisaprida y por tanto se debe de evitar su uso concomitante.

La cimetidina causa un ligero incremento de los niveles plasmáticos de cisaprida que se consideran clínicamente irrelevantes.

4.6. Embarazo y lactancia:

En animales no se han detectado efectos sobre la fertilidad ni embriotoxicidad primarias, ni tampoco efectos teratogénicos.

En una amplia población de humanos estudiada, ARCASIN® no ha mostrado un aumento en las anomalías fetales.

Sin embargo, debe evaluarse el beneficio terapéutico esperado frente al riesgo potencial, antes de administrar ARCASIN® durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre. Aún a pesar de que la excreción por la leche materna es mínima, se aconseja interrumpir la lactancia durante el tratamiento con ARCASIN®.

4.7. Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria

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

4.8. Reacciones Adversas

Como consecuencia de su actividad farmacológica pueden presentarse retortijones abdominales, ruidos intestinales (borborigmos) y diarrea pasajeros. Con la posología de 20 mg por toma pueden producirse retortijones abdominales fuertes, en este caso es recomendable administrar la mitad de la dosis. Si en lactantes o niños aparece diarrea debe reducirse la dosis.

Ocasionalmente, se ha observado hipersensibilidad que incluye rash, prurito y urticaria, broncoespasmo, dolores de cabeza o sensación de aturdimiento de carácter leve o transitorio y de aumento de la frecuencia urinaria dosis dependiente.

En raras ocasiones, se ha informado de arritmia cardíaca, incluyendo taquicardia ventricular, fibrilación ventricular, torsade de pointes y prolongación del QT. La mayoría de estos pacientes estaban recibiendo medicación múltiple que incluía fármacos inhibidores del CYP3A4 y/o tenían una enfermedad cardíaca preexistente o factores de riesgo para arritmias (Ver Interacciones y Advertencias).

Ocasionalmente, se ha informado de alteraciones de carácter reversible en la función hepática, con o sin colestasis. También se han comunicado casos de hiperprolactinemia los cuales pueden causar ginecomastia y galactorrea, aunque en estudios de farmacovigilancia a gran escala, la incidencia de estos casos (< 0,1%) no ha sido mayor que la que se observa comúnmente en la población general. Todos estos acontecimientos fueron reversibles. No ha podido demostrarse una relación causal directa con ARCASIN®.

Se han comunicado casos aislados de efectos a nivel del SNC, como por ejemplo efectos extrapiramidales y convulsiones.

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

4.9. Sobredosificación

Síntomas

Los síntomas que más frecuentemente se manifiestan tras la sobredosificación son retortijones e incremento de la frecuencia de las deposiciones. Raramente se han reportado casos de prolongación del QT y arritmia ventricular. En niños (< de 1 año) se han observado también sedación leve, apatía y atonía.

Tratamiento

En caso de sobredosificación accidental, se aconseja lavado de estómago, la administración de carbón adsorbente y observación del paciente. Se recomienda vigilar a los pacientes para valorar una posible prolongación del intervalo QT y los factores que pueden predisponer a la ocurrencia de torsade de pointes, tales como alteraciones electrolíticas (especialmente hipocaliemia o hipomagnesemia) y bradicardia.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

En animales

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

En órganos aislados, cisaprida previene la atonía gástrica y aumenta la actividad peristáltica gástrica, la coordinación antroduodenal y la motilidad del intestino delgado y grueso.

En perro, cisaprida aumenta la motilidad digestiva antroduodenal y la coordinación, acelera el vaciamiento gástrico, aumenta la contracciones propulsoras del intestino delgado y grueso y acorta el tiempo de tránsito intestinal. La secreción gástrica no se ve afectada.

El mecanismo de acción de cisaprida puede explicarse, en gran parte, por un aumento de la liberación fisiológica de acetilcolina en el plexo mientérico.

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

Cisaprida se distribuye de forma específica en los tejidos del estómago e intestino.

En humanos

·Motilidad gastro-intestinal

Esófago:

- Cisaprida aumenta la actividad peristáltica del esófago y el tono del esfínter más bajo del esófago.
- Cisaprida evita el reflujo esofágico de los contenidos gástricos y mejora el aclaramiento esofágico.

Estómago:

- Cisaprida aumenta la contractibilidad gástrica y duodenal y la coordinación antroduodenal.
- Cisaprida disminuye el reflujo gastro-duodenal;
- Cisaprida mejora el vaciamiento gástrico y duodenal.

Intestino:

- Cisaprida aumenta la actividad propulsora intestinal y mejora el tránsito del intestino delgado y grueso.

-Otros efectos:

Como cabe esperar en base a la falta de efectos anticolinérgicos, cisaprida no aumenta la secreción ácida basal ni la inducida por la pentagastrina.

Como cabe esperar en base a la relativa falta de propiedades antagonistas de la dopamina, cisaprida muy raramente afecta los niveles plasmáticos de la prolactina.

Cisaprida no afecta a la función psicomotora, presión arterial, parámetros respiratorios, temperatura y peso corporales y no tiene efectos antihemostáticos.

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

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Tras la administración oral en humanos, cisaprida se absorbe de forma rápida y completa. Los niveles plasmáticos máximos se alcanzan entre la 1ª y la 2ª hora, siendo la semivida de eliminación de 10 horas. La principal vía metabólica de cisaprida es a través del CYP3A4. Se metaboliza fundamentalmente mediante N-desalquilación oxidativa e hidroxilación aromática, excretándose a partes iguales por orina y heces. La eliminación a través de la leche materna es mínima. La biodisponibilidad absoluta de la cisaprida administrada oralmente es de alrededor del 40%. Los niveles plasmáticos se incrementan proporcionalmente a la dosis, entre 5 y 20 mg. En el punto de equilibrio (steady-state), los niveles plasmáticos de la mañana antes de la administración, y los niveles plasmáticos de la tarde, fluctúan entre 10-20 ng/ml y 30-60 ng/ml para una dosis de 5 mg tres veces al día, y entre 20-40 ng/ml y 50-100 ng/ml, para una dosis de 10 mg tres veces al día. Los parámetros farmacocinéticos y los niveles en el punto de equilibrio no están relacionados con la duración del tratamiento. Cisaprida se une ampliamente a las proteínas plasmáticas (97,5%).

5.3. Datos preclínicos de seguridad

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Excipientes:

ARCASIN® 5 mg comprimidos: Por comprimido: lactosa 75,11 mg, almidón de maíz, celulosa microcristalina, polividona, sílice coloidal anhidra, estearato magnésico, polisorbato 20. PVP + iva 4%: 5,48 € (30 comprimidos). 10,84 € (60 comprimidos).
ARCASIN® 10 mg comprimidos: Por comprimido: lactosa 110 mg, almidón de maíz, celulosa microcristalina, polividona, sílice coloidal anhidra, estearato magnésico, polisorbato 20. PVP + iva 4%: 17,59 € (50 comprimidos)
ARCASIN® 20 mg comprimidos: Por comprimido: lactosa 99,98 mg, almidón de maíz, celulosa microcristalina, polividona, sílice coloidal anhidra, estearato magnésico, polisorbato 20. PVP + iva 4%: 19,82 € (30 comp.)
ARCASIN® Suspensión oral y Sobres: Por ml: sacarosa 200 mg, celulosa microcristalina y carboximetil celulosa sódica, hidroxipropilmetilcelulosa, polisorbato 20, cloruro sódico, metilparabeno, propilparabeno, sabor crema cereza, agua purificada. PVP + iva 4%: 7,43 € (200 ml suspensión). 3,79 € (100 ml suspensión infantil). 18,28 € (50 sobres)

6.2. Incompatibilidades:

Ninguna

6.3. Período de validez:

Comprimidos de 5 y 10 mg : 5 años

Comprimidos de 20 mg: 2 años

Suspensión oral: 3 años

Sobres: 2 años

6.4. Precauciones especiales de conservación:

Guárdese a temperatura ambiente y en lugar seco.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

6.5. Naturaleza y contenido del recipiente:

Los comprimidos se acondicionan en blísters de PVC-PE-PVDC/Al

La suspensión oral en frascos de PET.

Los sobres en complejo de papel/polietileno/aluminio-polietileno.

Los comprimidos de 5 mg se presentan en envases de 30 y 60 comprimidos.

Los comprimidos de 10 mg se presentan en envases de 50 comprimidos.

Los comprimidos de 20 mg se presentan en envases de 30 comprimidos.

La suspensión oral de 1 mg/ml se presentan en envases con 100 ml y 200 ml.

Los sobres conteniendo 10 mg., se presentan en envases de 50 sobres.

6.6. Instrucciones de uso/manejo:

Ninguna particularidad.

6.7. Nombre o razón social y domicilio permanente o sede social del titular de comercialización:

Laboratorios Dr. ESTEVE, S.A.

Avda. Mare de Déu de Montserrat, 221 - 08041 Barcelona

A estas especialidades les corresponde APORTACIÓN NORMAL. Con receta médica. Diagnóstico Hospitalario.

7. Condiciones de Prestación Farmacéutica del S.N.S.

Texto Revisado: Agosto, 2000