

**Deliberação n.º 1401/2002.** — Considerando que o Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento (INFARMED) foi notificado, em 7 de Agosto de 2002, pela sociedade Laboratórios Pfizer, L.<sup>da</sup>, na sequência de terem sido detectadas no mercado embalagens do medicamento *Zithromax IV*, 500 mg, com um erro a nível do texto da cartongem e do rótulo do frasco, em que, numa das faces da cartongem, está escrito «cada mililitro de solução contém 500 mg de azitromicina», em vez de estar escrito «cada mililitro de solução contém 100 mg de azitromicina»;

Considerando que a sociedade Laboratórios Pfizer, L.<sup>da</sup>, titular de autorização de introdução do mercado (AIM) do medicamento *Zithromax IV*, 500 mg, um frasco, informou que o lote existente no mercado correspondente a este erro de texto é o lote n.º 1103901, validade: 5-2004;

Em face do exposto, o conselho de administração do INFARMED, ao abrigo do artigo 10.º, n.º 1, alínea i), do Decreto-Lei n.º 495/99, de 18 de Novembro, nos termos das disposições conjugadas do artigo 15.º, n.ºs 1, alínea d), 6, todos do Decreto-Lei n.º 72/91, de 8 de Fevereiro, alterado pelo Decreto-Lei n.º 272/95, de 23 de Outubro, delibera ordenar a retirada do mercado do lote n.º 1103901, validade: 5-2004, cujo titular de AIM é a sociedade Laboratórios Pfizer, L.<sup>da</sup>

A presente deliberação deve ser notificada à sociedade Laboratórios Pfizer, L.<sup>da</sup>

12 de Agosto de 2002. — O Conselho de Administração: *Rui Santos Ivo*, presidente — *António Marques da Costa*, vice-presidente — *António Faria Vaz*, vice-presidente — *Maria Alexandra Bordalo*, vogal — *Manuel Neves Dias*, vogal.

**Deliberação n.º 1402/2002.** — O conselho de administração do INFARMED — Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento, considerando que:

A Comissão Europeia proferiu a Decisão C(2002) 2055, de 30 de Maio de 2002, na qual determina a alteração das autorizações nacionais de introdução no mercado dos medicamentos contendo a substância activa cisaprida, concedidas pelos Estados-Membros, com base nas conclusões científicas e nos motivos que constam do seu anexo II;

O INFARMED já desenvolveu diversas diligências no sentido da implementação da decisão em causa, tendo, nomeadamente, notificado do teor da decisão todos os titulares de autorizações de introdução no mercado dos medicamentos constantes do

seu anexo I e solicitado a apresentação de resumos das características dos medicamentos, folhetos informativos e cartongens em conformidade;

Os referidos titulares responderam ao solicitado pelo INFARMED, sendo que alguns deles solicitaram a revogação das suas autorizações de introdução no mercado de medicamentos;

deliberou o seguinte:

1 — Nos termos da Decisão da Comissão Europeia C(2002) 2055, de 30 de Maio de 2002, os titulares das autorizações de introdução no mercado de medicamentos contendo a substância activa cisaprida, constantes do anexo I à presente deliberação, devem dar-lhe cumprimento com base nas conclusões científicas e nos motivos que constam do anexo II à presente deliberação.

2 — Para efeitos do disposto no número anterior, os referidos titulares apresentarão ao INFARMED os competentes pedidos de alteração dos termos daquelas autorizações no que respeita aos resumos das características dos medicamentos (que deverão obedecer ao disposto no anexo III à presente deliberação, que dela faz parte integrante), folhetos informativos e cartongens, em conformidade com aquela decisão.

3 — De acordo com a mesma decisão, os titulares das autorizações de introdução no mercado devem ainda cumprir as condições previstas no anexo IV à presente deliberação, de acordo com as exigências do Comité de Especialidades Farmacêuticas.

4 — No caso de incumprimento do disposto nos números anteriores, o INFARMED deliberará a revogação ou suspensão, pelo prazo de 90 dias, das autorizações de introdução no mercado, por razões de segurança e de saúde pública, nos precisos termos previstos no artigo 15.º, n.º 1, alínea a), do Decreto-Lei n.º 72/91, de 8 de Fevereiro, alterado pelo Decreto-Lei n.º 272/95, de 23 de Outubro, e no artigo 10.º, n.º 2, alínea h), do Decreto-Lei n.º 495/99, de 18 de Novembro.

5 — A presente deliberação produz efeitos imediatos a contar da sua notificação aos visados, a qual deverá ser efectuada pelo meio mais expedito.

6 — Sem prejuízo do referido em no n.º 4, publique-se a presente deliberação na 2.ª série do *Diário da República*, bem como os anexos I, II, III e IV.

13 de Agosto de 2002. — O Conselho de Administração: *Rui Santos Ivo*, presidente — *António Faria Vaz*, vice-presidente — *Manuel M. Neves Dias*, vogal — *Alexandra Bordalo*, vogal.

## ANEXO I

**Lista das denominações dos medicamentos, dos titulares das autorizações de introdução no mercado, das dosagens, das formas farmacêuticas, da via de administração e da apresentação e dimensão das embalagens nos Estados-Membros.**

### Medicamentos contendo cisaprida detentores de uma autorização de introdução no mercado na União Europeia

Estado-Membro	Titular da autorização de introdução no mercado	Denominação do medicamento	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração	Apresentação	Dimensão das embalagens
ÁUSTRIA	Janssen-Cilag Pharma GmbH Pfarrg. 75 A-1232 Wien Austria	Prepulsid 1 mg/ml - orale suspension	1 mg/ml	suspensão oral	via oral	frasco	100 ml
ÁUSTRIA	Janssen-Cilag Pharma GmbH Pfarrg. 75 A-1232 Wien Austria	Prepulsid 1 mg/ml - orale suspension	1 mg/ml	suspensão oral	via oral	saqueta	20 saquetas de 5 ml 50 saquetas de 5 ml 20 saquetas de 10 ml 50 saquetas de 10 ml
ÁUSTRIA	Janssen-Cilag Pharma GmbH Pfarrg. 75 A-1232 Wien Austria	Prepulsid 5 mg Tabletten	5 mg	comprimido não revestido	via oral	blister	10 20 30 50
ÁUSTRIA	Janssen-Cilag Pharma GmbH Pfarrg. 75 A-1232 Wien Austria	Prepulsid 10 mg Tabletten	10 mg	comprimido não revestido	via oral	blister	10 20 30 50
ÁUSTRIA	Janssen-Cilag Pharma GmbH Pfarrg. 75 A-1232 Wien Austria	Prepulsid 20 mg Tabletten	20 mg	comprimido não revestido	via oral	blister	20
BÉLGICA	Janssen-Cilag n.v. Roderveldlaan B-2600 Berchem Belgium	Prepulsid	5 mg	comprimido não revestido	via oral	fita contentora	30 doses unitárias

Estado-Membro	Titular da autorização de introdução no mercado	Denominação do medicamento	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração	Apresentação	Dimensão das embalagens
BÉLGICA	Janssen-Cilag n.v. Roderveldlaan B-2600 Berchem Belgium	Prepulsid	1 mg/ml	suspensão oral (adultos)	via oral	frasco	100 ml
BÉLGICA	Janssen-Cilag n.v. Roderveldlaan B-2600 Berchem Belgium	Prepulsid	1 mg/ml	suspensão oral	via oral	saqueta	20 saquetas de 5 ml
BÉLGICA	Janssen-Cilag n.v. Roderveldlaan B-2600 Berchem Belgium	Prepulsid	10 mg	comprimido não revestidos	via oral	strip	100
BÉLGICA	Janssen-Cilag n.v. Roderveldlaan B-2600 Berchem Belgium	Prepulsid	20 mg	comprimido não revestidos	via oral	fita contentora	50 100 doses unitárias
BÉLGICA	Janssen-Cilag n.v. Roderveldlaan B-2600 Berchem Belgium	Prepulsid	10 mg	comprimido efervescente	via oral		20 100
BÉLGICA	Janssen-Cilag n.v. Roderveldlaan B-2600 Berchem Belgium	Prepulsid	1 mg/ml	suspensão oral (pediátrica)	via oral	frasco	100 ml
BÉLGICA	Janssen-Cilag n.v. Roderveldlaan B-2600 Berchem Belgium	Prepulsid	1 mg/ml	suspensão oral	via oral	saqueta	50 saquetas de 10 ml
DINAMARCA	Janssen-Cilag A/S Postboks 149 Hammerbakken 19 3460 Birkerød Denmark	Prepulsid	1 mg/ml	solução oral	via oral	frasco (vidro)	200 ml
DINAMARCA	Janssen-Cilag A/S Postboks 149 Hammerbakken 19 3460 Birkerød Denmark	Prepulsid	10 mg	comprimido não revestido	via oral	blister PVC-PE-PVDC/ ALU	50 100
DINAMARCA	Janssen-Cilag A/S Postboks 149 Hammerbakken 19 3460 Birkerød Denmark	Prepulsid	20 mg	comprimido não revestido	via oral	blister PVC-PE-PVDC/ ALU	50 100
DINAMARCA	Janssen-Cilag A/S Postboks 149 Hammerbakken 19 3460 Birkerød Denmark	Prepulsid	10 mg	liofilizado oral	via oral	blister PVC-PE / ALU	Não se aplica dado ainda não estar comercializado
DINAMARCA	Janssen-Cilag A/S Postboks 149 Hammerbakken 19 3460 Birkerød Denmark	Prepulsid	20 mg	liofilizado oral	via oral	blister PVC-PE / ALU	Não se aplica dado ainda não estar comercializado
FINLÂNDIA	Janssen-Cilag Oy Metsänneidonkuja 8 02130 Espoo Finland	Prepulsid	5 mg	comprimido não revestido	via oral	blister ALU/PVC/PVDC	30
FINLÂNDIA	Janssen-Cilag Oy Metsänneidonkuja 8 02130 Espoo Finland	Prepulsid	10 mg	comprimido não revestido	via oral	blister ALU/PVC/PVDC	50 100
FINLÂNDIA	Janssen-Cilag Oy Metsänneidonkuja 8 02130 Espoo Finland	Prepulsid	20 mg	comprimido não revestido	via oral	blister ALU/PVC/PVDC	60
FINLÂNDIA	Janssen-Cilag Oy Metsänneidonkuja 8 02130 Espoo Finland	Prepulsid	1 mg/ml	suspensão oral	via oral	frasco (vidro)	100 ml 200 ml
FINLÂNDIA	Janssen-Cilag Oy Metsänneidonkuja 8 02130 Espoo Finland	Prepulsid	30 mg	supositório	via rectal	blister PVC/HDP E	6
FINLÂNDIA	Janssen-Cilag Oy Metsänneidonkuja 8 02130 Espoo Finland	Prepulsid Quicklet	5 mg	liofilizado oral	via oral	blister aclar/alu	28 56
FINLÂNDIA	Janssen-Cilag Oy Metsänneidonkuja 8 02130 Espoo Finland	Prepulsid Quicklet	10 mg	liofilizado oral	via oral	blister aclar/alu	28 56
FINLÂNDIA	Janssen-Cilag Oy Metsänneidonkuja 8 02130 Espoo Finland	Prepulsid Quicklet	20 mg	liofilizado oral	via oral	blister aclar/alu	28 56

Estado-Membro	Titular da autorização de introdução no mercado	Denominação do medicamento	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração	Apresentação	Dimensão das embalagens
FRANÇA	Janssen -Cilag 1, rue Camille Desmoulins TSA 91003 92787 Issy les Moulineaux Cedex 9 France	Prepulsid 10 mg, comprimé	10 mg	comprimido não revestido	via oral	blister PVC/PVD C/ aluminio/ polietileno	40
FRANÇA	Janssen -Cilag 1, rue Camille Desmoulins TSA 91003 92787 Issy les Moulineaux Cedex 9 France	Prepulsid adultes 1 mg/ml suspension buvable en flacon	1 mg/ml	suspensão oral	via oral	frasco vidro	200 ml
FRANÇA	Janssen -Cilag 1, rue Camille Desmoulins TSA 91003 92787 Issy les Moulineaux Cedex 9 France	Prepulsid enfants et nourrissons 1 mg/ml suspension buvable en flacon	1 mg/ml	suspensão oral	via oral	frasco vidro	100 ml
FRANÇA	Janssen -Cilag 1, rue Camille Desmoulins TSA 91003 92787 Issy les Moulineaux Cedex 9 France	Prepulsid 5 mg/5 ml suspension buvable en sachet	5 mg/5 ml	suspensão oral	via oral	saqueta papel/alu/ polietileno/ surlyn	20 40 saquetas de 5 ml
FRANÇA	Janssen -Cilag 1, rue Camille Desmoulins TSA 91003 92787 Issy les Moulineaux Cedex 9 France	Prepulsid 10 mg/10 ml suspension buvable en sachet	10 mg/10 ml	suspensão oral	via oral	saqueta papel/alu/ polietileno/ surlyn	20 40 saquetas de 10 ml
ALEMANHA	Janssen-Cilag Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss Germany	Alimix	1 mg/ml	suspensão oral	via oral	Frasco (vidro âmbar)	100ml, 200ml, 5x100ml (embalagem hospitalar), 5x200ml (hospital pack), 100ml (amostra; não destinado a venda)
ALEMANHA	Janssen-Cilag Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss Germany	Alimix 5mg, Tabletten	5 mg	comprimido não revestido	via oral	blister PVC-PE- PVDC/Alu  blister Alu/Alu	100 20 50 200(10x20) (embalagem hospitalar) 20 (amostra; não destinado a venda)
ALEMANHA	Janssen-Cilag Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss Germany	Alimix 10mg, Tabletten	10 mg	comprimido não revestido	via oral	blister PVC-PE- PVDC/Alu  blister Alu/Alu	100 20 50 200(10x20) (embalagem hospitalar) 20 (amostra; não destinado a venda)
ALEMANHA	Janssen-Cilag Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss Germany	Alimix 20mg, Tabletten	20 mg	comprimido não revestido	via oral	blister PVC-PE- PVDC/Alu  blister Alu/Alu	100 20 50 200(10x20) (embalagem hospitalar) 20 (amostra; não destinado a venda)
ALEMANHA	Janssen-Cilag Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss Germany	Cisaprid- Janssen 5 mg, Tabletten	5 mg	comprimido não revestido	via oral	blister PVC-PE- PVDC/Alu  blister Alu/Alu	100 20 50 200(10x20) (embalagem hospitalar) 20 (amostra; não destinado a venda)
ALEMANHA	Janssen-Cilag Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss Germany	Propulsin	1 mg/ml	suspensão oral	via oral	frasco (vidro âmbar)	100ml, 200ml, 5x100ml (embalagem hospitalar), 5x200ml (embalagem hospitalar), 100ml (amostra; não destinado a venda)

Estado-Membro	Titular da autorização de introdução no mercado	Denominação do medicamento	Dosagem	Forma farmacéutica	Via de administração	Apresentação	Dimensão das embalagens
ALEMANHA	Janssen-Cilag Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss Germany	Propulsin 5mg, Tabletten	5 mg	comprimido não revestido	via oral	blister PVC-PE- PVDC/Alu  blister Alu/Alu	100 20 50 200(10x20) (embalagem hospitalar) 20 (amostra; não destinado a venda)
ALEMANHA	Janssen-Cilag Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss Germany	Propulsin 10mg, Tabletten	10 mg	comprimido não revestido	via oral	blister PVC-PE- PVDC/Alu  blister Alu/Alu	100 20 50 200(10x20) (embalagem hospitalar) 20 (amostra; não destinado a venda)
ALEMANHA	Janssen-Cilag Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss Germany	Propulsin 20mg, Tabletten	20 mg	comprimido não revestido	via oral	blister PVC-PE- PVDC/Alu  blister Alu/Alu	100 20 50 200(10x20) (embalagem hospitalar) 20 (amostra; não destinado a venda)
ALEMANHA	Janssen-Cilag Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss Germany	Propulsin Beutel 5ml	5 mg/5ml	suspensão oral	via oral		20X5ml, 50X5ml, 20X5ml (amostra; não destinado a venda)
ALEMANHA	Janssen-Cilag Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss Germany	Propulsin Beutel 10ml	10 mg/10ml	suspensão oral	via oral		20X10ml 50X10ml, 20X10ml (amostra; não destinado a venda)
ALEMANHA	Janssen-Cilag Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss Germany	Propulsin lingual 5 mg, Lutschtabletten	5 mg	pastilha	via oral	blister Aclar/Alu  blister Alu/Alu	20 48 20 (amostra; não destinado a venda)
ALEMANHA	Janssen-Cilag Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss Germany	Propulsin lingual 10 mg, Lutschtabletten	10 mg	pastilha	via oral	blister Aclar/Alu  blister Alu/Alu	20 48 20 (amostra; não destinado a venda)
ALEMANHA	Janssen-Cilag Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss Germany	Propulsin lingual 20 mg, Lutschtabletten	20 mg	pastilha	via oral	blister Aclar/Alu  blister Alu/Alu	20 48 20 (amostra; não destinado a venda)
ALEMANHA	Janssen-Cilag Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss Germany	Propulsin Lösungstablette n 10mg	10 mg	comprimido efervescente	via oral		20
GRÉCIA	Cosmopharm Ltd P.O.Box 42 Korinthos 20100 Greece	Evifix	10 mg	comprimido não revestido	via oral	blister	50 (5 x 10)
GRÉCIA	Help Ltd 14 Valaoritou Str. 14452 Metamorhosi - Athens Greece	Lirebin	5 mg/5 ml	suspensão oral	via oral	frasco	100 ml 200 ml
GRÉCIA	Help Ltd 14 Valaoritou Str. 14452 Metamorhosi - Athens Greece	Lirebin	5 mg	comprimido não revestido	via oral	blister	30 500 (10 x 50)
GRÉCIA	Help Ltd 14 Valaoritou Str. 14452 Metamorhosi - Athens Greece	Lirebin	10 mg	comprimido não revestido	via oral	blister	50 (2x25)
GRÉCIA	Biomedica - Chemica S.A. 25 G. Lyra str. 14564 Kiphisia Greece	Systilan	10 mg	comprimido não revestido	via oral	blister	50 (5 x 10)
GRÉCIA	Biomedica - Chemica S.A. 25 G. Lyra str. 14564 Kiphisia Greece	Systilan	5 mg/5 ml	suspensão oral	via oral	frasco	100 ml 200 ml
GRÉCIA	Biomedica - Chemica S.A. 25 G. Lyra str. 14564 Kiphisia Greece	Circocric	10 mg	comprimido não revestido	via oral	blister	50 (5 x 10)

Estado-Membro	Titular da autorização de introdução no mercado	Denominação do medicamento	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração	Apresentação	Dimensão das embalagens
GRÉCIA	Biomedica - Chemica S.A. 25 G. Lyra str. 14564 Kiphisia Greece	Circocric	5 mg/5 ml	suspensão oral	via oral	frasco	100 ml 200 ml
GRÉCIA	Uni-Pharma 14th Km Athens-Lamia 14564 Kifisia - Athens Greece	Oferin	5 mg/5 ml	suspensão oral	via oral	frasco	200 ml
GRÉCIA	Uni-Pharma 14th Km Athens-Lamia 14564 Kifisia - Athens Greece	Oferin	10 mg	comprimido não revestido	via oral	blister	50 (5 x 10)
GRÉCIA	Chrispa 16th Km Marathona 15344 Palini Athens Greece	Bozaxtral	10 mg	comprimido não revestido	via oral	blister	50 (5 x 10)
GRÉCIA	Janssen-Cilag 56 Irinis Ave. 15121 Perxi - Athens Greece	Alimix	5 mg	comprimido não revestido	via oral	blister	30
GRÉCIA	Janssen-Cilag 56 Irinis Ave. 15121 Perxi - Athens Greece	Alimix	10 mg	comprimido não revestido	via oral	blister	50 (2 x 25)
GRÉCIA	Janssen-Cilag 56 Irinis Ave. 15121 Perxi - Athens Greece	Alimix	5 mg/5 ml	suspensão oral	via oral	frasco	100 ml 200 ml
GRÉCIA	Janssen-Cilag 56 Irinis Ave. 15121 Perxi - Athens Greece	Alimix	5 mg/5 ml	suspensão oral	via oral	saqueta	20 saquetas de 5 ml 50 saquetas de 5 ml 20 saquetas de 10 ml 50 saquetas de 10 ml
GRÉCIA	Janssen-Cilag 56 Irinis Ave. 15121 Perxi - Athens Greece	Alimix	30 mg	supositório	via rectal	blister	6
GRÉCIA	Janssen-Cilag 56 Irinis Ave. 15121 Perxi - Athens Greece	Alimix	20 mg	comprimido não revestido	via oral	blister	60 (3 x 20)
GRÉCIA	Janssen-Cilag 56 Irinis Ave. 15121 Perxi - Athens Greece	Alimix	10 mg	comprimido não revestido	via oral	blister	20 56
GRÉCIA	Rafarm A.E.B.E. Kapodistriov and 12 Kopinthou Str. GR-15451 N. Psychiko - Athens Greece	Ruvetine	10 mg	comprimido não revestido	via oral	blister	50 (2 x 25)
GRÉCIA	Rafarm A.E.B.E. Kapodistriov and 12 Kopinthou Str. GR-15451 N. Psychiko - Athens Greece	Ruvetine	5 mg/5 ml	suspensão oral	via oral	frasco	100 ml 200 ml
GRÉCIA	Rafarm A.E.B.E. Kapodistriov and 12 Kopinthou Str. GR-15451 N. Psychiko - Athens Greece	Ruvetine	20 mg	comprimido não revestido	via oral	blister	60 (3 x 20)
GRÉCIA	Genepfarm S.A. 18th Km Athens Marathona Ave. GR-15344 Palini - Attikis Greece	Dolyzinax	5 mg/5 ml	suspensão oral	via oral	frasco	150 ml
GRÉCIA	Genepfarm S.A. 18th Km Athens Marathona Ave. GR-15344 Palini - Attikis Greece	Dolyzinax	10 mg	comprimido não revestido	via oral	blister	50 (5 x 10)
GRÉCIA	BROS Ltd Galinis and 15 Argis Str. 15464 N. Kiphisia Greece	Lamafer	5 mg/5 ml	suspensão oral	via oral	frasco	100 ml 200 ml
GRÉCIA	BROS Ltd Galinis and 15 Argis Str. 15464 N. Kiphisia Greece	Lamafer	5 mg	comprimido não revestido	via oral	blister	30 (3 x 10)
GRÉCIA	BROS Ltd Galinis and 15 Argis Str. 15464 N. Kiphisia Greece	Lamafer	10 mg	comprimido não revestido	via oral	blister	50 (5 x 10)
GRÉCIA	Kleva Ltd 189 Parnithos Ave. GR-13671 Acharnai - Attiki Greece	Kinussen	5 mg	comprimido não revestido	via oral	blister	30 (3 x 10)

Estado-Membro	Titular da autorização de introdução no mercado	Denominação do medicamento	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração	Apresentação	Dimensão das embalagens
GRÉCIA	Kleva Ltd 189 Parnithos Ave. GR-13671 Acharnai - Attiki GREECE	Kinussen	10 mg	comprimido não revestido	via oral	blister	50 (5 x 10)
GRÉCIA	Kleva Ltd 189 Parnithos Ave. GR-13671 Acharnai - Attiki Greece	Kinussen	5 mg/5 ml	suspensão oral	via oral	frasco	200 ml
GRÉCIA	Kleva Ltd 189 Parnithos Ave. GR-13671 Acharnai - Attiki Greece	Kinussen	20 mg	comprimido não revestido	via oral	blister	60 (3 x 20)
GRÉCIA	Faran ABEE Achaia and Trizinias 14564 N. Kiphisia - Athens Greece	Cefanyl	5 mg	comprimido não revestido	via oral	blister	30 (3 x 10)
GRÉCIA	Faran ABEE Achaia and Trizinias 14564 N. Kiphisia - Athens Greece	Cefanyl	10 mg	comprimido não revestido	via oral	blister	50 (5 x 10)
GRÉCIA	Faran ABEE Achaia and Trizinias 14564 N. Kiphisia - Athens Greece	Cefanyl	5 mg/5 ml	suspensão oral	via oral	frasco	200 ml
GRÉCIA	Farmaten Ltd 68 Menanorou Str. 10432 Athens Greece	Nastilox	5 mg/5 ml	suspensão oral	via oral	frasco	100 ml 200 ml
GRÉCIA	Farmaten Ltd 68 Menanorou Str. 10432 Athens Greece	Nastilox	5 mg	comprimido não revestido	via oral	blister frasco	30 (3 x 10) 250 500 1000
GRÉCIA	Farmaten Ltd 68 Menanorou Str. 10432 Athens Greece	Nastilox	10 mg	comprimido não revestido	via oral	blister frasco	50 (5 x 10) 250 500 1000
GRÉCIA	Finifarm Ltd 5 Anavritis Str. 11143 Athens Greece	Spabucol	10 mg	comprimido não revestido	via oral	blister	50 (5 x 10)
GRÉCIA	Finifarm Ltd 5 Anavritis Str. 11143 Athens Greece	Spabucol	5 mg/5 ml	suspensão oral	via oral	frasco	200 ml
GRÉCIA	Anfarm Hellas S.A. 442 Acharnon Str. 11143 Athens Greece	Minsk	10 mg	comprimido não revestido	via oral	blister	50 (5 x 10)
GRÉCIA	Anfarm Hellas S.A. 442 Acharnon Str. 11143 Athens Greece	Minsk	5 mg/5 ml	suspensão oral	via oral	frasco	200 ml
GRÉCIA	Elpen S.A. Pharmaceutical Industry 21st Km Marathona Ave. GR-19009 Pikermi - Attiki Greece	Elpegon	5 mg/5 ml	suspensão oral	via oral	frasco	100 ml 200 ml
GRÉCIA	Elpen S.A. Pharmaceutical Industry 21st Km Marathona Ave. GR-19009 Pikermi - Attiki Greece	Elpegon	5 mg	comprimido não revestido	via oral	blister	30 (3 x 10)
GRÉCIA	Elpen S.A. Pharmaceutical Industry 21st Km Marathona Ave. GR-19009 Pikermi - Attiki Greece	Elpegon	10 mg	comprimido não revestido	via oral	blister	50 (5 x 10)
GRÉCIA	Remedina ABEE 25 Gounari 13451 Kamatero - Attiki Greece	Zenopar	5 mg	comprimido não revestido	via oral	blister	30 (3 x 10)
GRÉCIA	Remedina ABEE 25 Gounari 13451 Kamatero - Attiki Greece	Zenopar	10 mg	comprimido não revestido	via oral	blister	50 (5 x 10)
GRÉCIA	Remedina ABEE 25 Gounari 13451 Kamatero - Attiki Greece	Zenopar	5 mg/5 ml	suspensão oral	via oral	frasco	100 ml 200 ml
GRÉCIA	Antor Ltd 4 Omirou 15126 Marousi Greece	Cevilor	10 mg	comprimido não revestido	via oral	blister	50 (5 x 10)
GRÉCIA	Zikides N.G. 45 Victoros Ougo 104 37 Athens Greece	Épasan	5 mg/5 ml	suspensão oral	via oral	frasco	200 ml

Estado-Membro	Titular da autorização de introdução no mercado	Denominação do medicamento	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração	Apresentação	Dimensão das embalagens
GRÉCIA	Zikides N.G. 45 Victoros Ougo 104 37 Athens Greece	Epasan	10 mg	comprimido não revestido	via oral	blister	50 (5 x 10)
GRÉCIA	Hexal Hellas 189 Parnithos Ave. 13671 Athens Greece	Cisapride/ Hexal	5 mg	comprimido não revestido	via oral	blister	30 (3 x 10)
GRÉCIA	Hexal Hellas 189 Parnithos Ave. 13671 Athens Greece	Cisapride/ Hexal	10 mg	comprimido não revestido	via oral	blister	50 (5 x 10)
GRÉCIA	Hexal Hellas 189 Parnithos Ave. 13671 Athens Greece	Cisapride/ Hexal	5 mg/5 ml	suspensão oral	via oral	frasco	200 ml
GRÉCIA	Medichrom S.A. 26th Km Markopoulou Ave. 19003 Koropi - Attiki Greece	Gastridol	1 mg/1 ml	suspensão oral	via oral	frasco	200 ml
GRÉCIA	Medichrom S.A. 26th Km Markopoulou Ave. 19003 Koropi - Attiki Greece	Gastridol	10 mg	comprimido não revestido	via oral	blister	50 (5 x 10)
GRÉCIA	Komep S.A. Pireos and 64 Aristovoulou Str. 11853 Athens Greece	Saprimix	1 mg/1 ml	suspensão oral	via oral	frasco	100 ml 200 ml
GRÉCIA	Komep S.A. Pireos and 64 Aristovoulou Str. 11853 Athens Greece	Saprimix	10 mg	comprimido não revestido	via oral	blister	50 (5 x 10)
IRLANDA	Janssen-Cilag Ltd Saunderton, High Wycombe, Buckinghamshire, HP 14 4HJ, United Kingdom	Prepulsid Suspension	1 mg/ml	suspensão oral	via oral	frasco de vidro âmbar	200 ml 500 ml
IRLANDA	Janssen-Cilag Ltd Saunderton, High Wycombe, Buckinghamshire, HP 14 4HJ, United Kingdom	Prepulsid Paediatric Suspension	1 mg/ml	suspensão oral	via oral	frasco de vidro âmbar	100 ml
IRLANDA	Janssen-Cilag Ltd Saunderton, High Wycombe, Buckinghamshire, HP 14 4HJ, United Kingdom	Prepulsid Tablets 5mg	5 mg	comprimido não revestido	via oral	blister ALU/PVC/PE/ PVDC	6 10 60 84
IRLANDA	Janssen-Cilag Ltd Saunderton, High Wycombe, Buckinghamshire, HP 14 4HJ, United Kingdom	Prepulsid Tablets 10mg	10 mg	comprimido não revestido	via oral	blister ALU/PVC/PE/ PVDC	10 30 60 84 90 100 112 120
ITÁLIA	J.C. Healthcare S.R.L. Via Michelangelo Buonarroti, 23 20093 Cologno Monzese MI Italy	Alimix	5mg/5 ml	suspensão oral	via oral	saqueta	30 saquetas de 5 ml
ITÁLIA	J.C. Healthcare S.R.L. Via Michelangelo Buonarroti, 23 20093 Cologno Monzese MI Italy	Alimix	10mg/10 ml	suspensão oral	via oral	saqueta	30 saquetas de 10 ml
ITÁLIA	Italchimici SPA Via G. Winckelmann, 2 20146 Milano MI Italy	Cipril	10 mg	comprimido não revestido	via oral	blister	30
ITÁLIA	Italchimici SPA Via G. Winckelmann, 2 20146 Milano MI Italy	Cipril	1 mg/1 ml	suspensão oral	via oral	frasco	100 ml 200 ml
ITÁLIA	Italchimici SPA Via G. Winckelmann, 2 20146 Milano MI Italy	Cipril	10 mg	Granulado efervescente	via oral	saqueta	30
ITÁLIA	Italchimici SPA Via G. Winckelmann, 2 20146 Milano MI Italy	Cipril	5 mg	comprimido para mastigar	via oral		28
ITÁLIA	Italchimici SPA Via G. Winckelmann, 2 20146 Milano MI Italy	Cipril	10 mg	comprimido para mastigar	via oral		28

Estado-Membro	Titular da autorização de introdução no mercado	Denominação do medicamento	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração	Apresentação	Dimensão das embalagens
ITÁLIA	Italchimici SPA Via G. Winckelmann, 2 20146 Milano MI Italy	Cipril	5 mg/5 ml	suspensão oral	via oral	saqueta	30 saquetas de 5 ml
ITÁLIA	Janssen Cilag S.P.A. Via Michelangelo Buonarroti, 23 20093 Cologno Monzese MI Italy	Prepulsid	1 mg/1 ml	suspensão oral	via oral	frasco	100 ml 200 ml
ITÁLIA	Janssen Cilag S.P.A. Via Michelangelo Buonarroti, 23 20093 Cologno Monzese MI Italy	Prepulsid	10 mg	granulado efervescente	via oral	saqueta	30
ITÁLIA	Janssen Cilag S.P.A. Via Michelangelo Buonarroti, 23 20093 Cologno Monzese MI Italy	Prepulsid	5 mg	comprimido para mastigar	via oral	blister	28
ITÁLIA	Janssen Cilag S.P.A. Via Michelangelo Buonarroti, 23 20093 Cologno Monzese MI Italy	Prepulsid	10 mg	comprimido para mastigar	via oral	blister	28
ITÁLIA	Janssen Cilag S.P.A. Via Michelangelo Buonarroti, 23 20093 Cologno Monzese MI Italy	Prepulsid	5 mg/5 ml	suspensão oral	via oral	saqueta	30 saquetas de 5 ml
ITÁLIA	Janssen Cilag S.P.A. Via Michelangelo Buonarroti, 23 20093 Cologno Monzese MI Italy	Prepulsid	10 mg/10 ml	suspensão oral	via oral	saqueta	30 saquetas de 10 ml
LUXEMBURGO	Janssen-Cilag n.v. Uitbreidingstraat 2 B-2600 Berchem Belgium	Cyprid	5 mg	comprimido não revestido	via oral	fita contentora	20 30
LUXEMBURGO	Janssen-Cilag n.v. Uitbreidingstraat 2 B-2600 Berchem Belgium	Cyprid	1 mg/ml	solução oral	via oral	frasco	100 ml
LUXEMBURGO	Janssen-Cilag n.v. Uitbreidingstraat 2 B-2600 Berchem Belgium	Cyprid	5 mg/5 ml	solução oral	via oral	saqueta	20 saquetas de 5 ml
LUXEMBURGO	Janssen-Cilag n.v. Uitbreidingstraat 2 B-2600 Berchem Belgium	Cyprid Quicklet	5 mg	comprimido não revestido	via oral	blister	20
LUXEMBURGO	Janssen-Cilag n.v. Uitbreidingstraat 2 B-2600 Berchem Belgium	Prepulsid	10 mg	comprimido não revestido	via oral	fita contentora	40 100
LUXEMBURGO	Janssen-Cilag n.v. Uitbreidingstraat 2 B-2600 Berchem Belgium	Prepulsid	20 mg	comprimido não revestido	via oral	fita contentora	50 100
LUXEMBURGO	Janssen-Cilag n.v. Uitbreidingstraat 2 B-2600 Berchem Belgium	Prepulsid	1 mg/ml	solução oral	via oral	frasco	100 ml
LUXEMBURGO	Janssen-Cilag n.v. Uitbreidingstraat 2 B-2600 Berchem Belgium	Prepulsid	30 mg	supositório	via rectal	fita contentora	6
LUXEMBURGO	Janssen-Cilag n.v. Uitbreidingstraat 2 B-2600 Berchem Belgium	Prepulsid	10 mg	comprimido efervescente	via oral		20 100
LUXEMBURGO	Janssen-Cilag n.v. Uitbreidingstraat 2 B-2600 Berchem Belgium	Prepulsid	10 mg/10 ml	solução oral	via oral	saqueta	50 saquetas de 10 ml
LUXEMBURGO	Janssen-Cilag n.v. Uitbreidingstraat 2 B-2600 Berchem Belgium	Prepulsid Quicklet	10 mg	comprimido não revestido	via oral	blister	20 56 100
LUXEMBURGO	Janssen-Cilag n.v. Uitbreidingstraat 2 B-2600 Berchem Belgium	Prepulsid Quicklet	20 mg	comprimido não revestido	via oral	blister	20 56 100
PAÍSES BAIXOS	Janssen-Cilag B.V. Dr. Paul Janssenweg 150 5026 RH Tilburg Netherlands	Prepulsid suspensie voor oraal gebruik 1 mg/ml	1 mg/ml	suspensão oral	via oral	frasco	
PAÍSES BAIXOS	Janssen-Cilag B.V. Dr. Paul Janssenweg 150 5026 RH Tilburg Netherlands	Prepulsid Tabletten 5 mg	5 mg	comprimido não revestido	via oral	fita contentora	

Estado-Membro	Titular da autorização de introdução no mercado	Denominação do medicamento	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração	Apresentação	Dimensão das embalagens
PAÍSES BAIXOS	Janssen-Cilag B.V. Dr. Paul Janssenweg 150 5026 RH Tilburg Netherlands	Prepulsid Tabletten 10 mg	10 mg	comprimido não revestido	via oral	fitas contentoras	
PAÍSES BAIXOS	Janssen-Cilag B.V. Dr. Paul Janssenweg 150 5026 RH Tilburg Netherlands	Prepulsid Tabletten 20 mg	20 mg	comprimido não revestido	via oral	fitas contentoras	
PAÍSES BAIXOS	Janssen-Cilag B.V. Dr. Paul Janssenweg 150 5026 RH Tilburg Netherlands	Prepulsid Zetpillen 30 mg	30 mg	supositório	via rectal	fitas contentoras	
PORTUGAL	Laboratório B A Farma, Lda Rua Prof. Sousa da Câmara, n.º 207 a 211 Apartado 15087 1074-803 Lisboa Portugal	Ciside	10 mg	comprimido não revestido	via oral	blister PVC/alumínio	10 60
PORTUGAL	Laboratório B A Farma, Lda Rua Prof. Sousa da Câmara, n.º 207 a 211 Apartado 15087 1074-803 Lisboa Portugal	Ciside	1 mg/ml	suspensão oral	via oral	frasco de vidro âmbar	200 ml
PORTUGAL	Laboratórios Azevedos - Indústria Farmacêutica, S.A Estrada Nacional 117 2 Alfragide 2724-503 Amadora Portugal	Clotioride	5 mg	comprimido não revestido	via oral	blister PVC/alumínio	10 60
PORTUGAL	Laboratórios Azevedos - Indústria Farmacêutica, S.A Estrada Nacional 117 2 Alfragide 2724-503 Amadora Portugal	Clotioride	10 mg	comprimido não revestido	via oral	blister PVC/alumínio	60
PORTUGAL	Laboratórios Azevedos - Indústria Farmacêutica, S.A Estrada Nacional 117 2 Alfragide 2724-503 Amadora Portugal	Clotioride	30 mg	supositório	via rectal	alvéolo PVC/polietileno	10
PORTUGAL	Laboratórios Azevedos - Indústria Farmacêutica, S.A Estrada Nacional 117 2 Alfragide 2724-503 Amadora Portugal	Clotioride	1 mg/ml	suspensão oral	via oral	frasco de vidro âmbar com tampa de PVC/alumínio	200 ml
PORTUGAL	Labesfal - Laboratórios Almiro, S.A Campo de Besteiros Apartado 7 3465-051 Tondela Portugal	Hagasical	10 mg	comprimido não revestido	via oral	blister PVC/alumínio	60
PORTUGAL	Labesfal - Laboratórios Almiro, S.A Campo de Besteiros Apartado 7 3465-051 Tondela Portugal	Hagasical	1 mg/ml	suspensão oral	via oral	frasco de vidro âmbar	200 ml
PORTUGAL	Janssen Farmacêutica Portugal, Lda Estrada Consiglieri Pedroso, 69-a, Queluz de Baixo 2749-503 Barcarena Portugal	Prepulsid	5 mg	comprimido não revestido	via oral	PVC/PVDC/PE/ Alumínio Blister	10 20 60
PORTUGAL	Janssen Farmacêutica Portugal, Lda Estrada Consiglieri Pedroso, 69-a, Queluz de Baixo 2749-503 Barcarena Portugal	Prepulsid	10 mg	comprimido não revestido	via oral	blister PVC/PVDC/PE/ Alumínio	10 60
PORTUGAL	Janssen Farmacêutica Portugal, Lda Estrada Consiglieri Pedroso, 69-a, Queluz de Baixo 2749-503 Barcarena Portugal	Prepulsid	10 mg	comprimido efervescente	via oral	saqueta Alumínio/ Alumínio	20 56
PORTUGAL	Janssen Farmacêutica Portugal, Lda Estrada Consiglieri Pedroso, 69-a, Queluz de Baixo 2749-503 Barcarena Portugal	Prepulsid	10 mg	granulado efervescente	via oral	saqueta de polietileno, alumínio e papel	20
PORTUGAL	Janssen Farmacêutica Portugal, Lda Estrada Consiglieri Pedroso, 69-a, Queluz de Baixo 2749-503 Barcarena Portugal	Prepulsid	20 mg	comprimido não revestido	via oral	blister PVC/PVDC/PE/ Alumínio	60
PORTUGAL	Janssen Farmacêutica Portugal, Lda Estrada Consiglieri Pedroso, 69-a, Queluz de Baixo 2749-503 Barcarena Portugal	Prepulsid	30 mg	supositório	via rectal	PVC e polietileno	6

Estado-Membro	Titular da autorização de introdução no mercado	Denominação do medicamento	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração	Apresentação	Dimensão das embalagens
PORTUGAL	Janssen Farmacêutica Portugal, Lda Estrada Consiglieri Pedroso, 69-a, Queluz de Baixo 2749-503 Barcarena Portugal	Prepulsid	1 mg/ml	suspensão oral	via oral	frasco de vidro âmbar	100 ml 200 ml
PORTUGAL	Janssen Farmacêutica Portugal, Lda Estrada Consiglieri Pedroso, 69-a, Queluz de Baixo 2749-503 Barcarena Portugal	Prepulsid	5 mg/5 ml	suspensão oral	via oral	saqueta de polietileno/ alumínio/papel/ ionomer	20 e 50 saquetas de 5 ml
PORTUGAL	Janssen Farmacêutica Portugal, Lda Estrada Consiglieri Pedroso, 69-a, Queluz de Baixo 2749-503 Barcarena Portugal	Prepulsid	10 mg/10 ml	suspensão oral	via oral	saqueta de polietileno/ alumínio/papel/io nomer	20 and 50 saquetas of 10 ml
PORTUGAL	Janssen Farmacêutica Portugal, Lda Estrada Consiglieri Pedroso, 69-a, Queluz de Baixo 2749-503 Barcarena Portugal	Prepulsid Quicklet	5 mg	comprimido dispersível	via oral	blister Aclar/Alumínio	16 28 56
PORTUGAL	Janssen Farmacêutica Portugal, Lda Estrada Consiglieri Pedroso, 69-a, Queluz de Baixo 2749-503 Barcarena Portugal	Prepulsid Quicklet	10 mg	comprimido dispersível	via oral	blister Aclar/Alumínio	16 28 56
PORTUGAL	Janssen Farmacêutica Portugal, Lda Estrada Consiglieri Pedroso, 69-a, Queluz de Baixo 2749-503 Barcarena Portugal	Prepulsid Quicklet	20 mg	comprimido dispersível	via oral	blister Aclar/Alumínio	16 28 56
ESPAÑA	Lab. Dr. Esteve S.A. Avda. Mare de Deu de Monserrat, 221 0841 Barcelona Spain	Arcasín	10 mg	comprimido não revestido	via oral	blister	50
ESPAÑA	Lab. Dr. Esteve S.A. Avda. Mare de Deu de Monserrat, 221 0841 Barcelona Spain	Arcasín	10 mg/10 ml	suspensão oral	via oral	saqueta (papel)	50
ESPAÑA	Lab. Dr. Esteve S.A. Avda. Mare de Deu de Monserrat, 221 0841 Barcelona Spain	Arcasín	20 mg	comprimido não revestido	via oral	blister	30
ESPAÑA	Lab. Dr. Esteve S.A. Avda. Mare de Deu de Monserrat, 221 0841 Barcelona Spain	Arcasín	1 mg/1 ml	suspensão oral	via oral	frasco	100 ml 200 ml
ESPAÑA	Lab. Dr. Esteve S.A. Avda. Mare de Deu de Monserrat, 221 0841 Barcelona Spain	Arcasín	5 mg	comprimido não revestido	via oral	blister	30 60
ESPAÑA	S.A.L.V.A.T., S.A. Gall, 30-36 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spain	Fisiogastrol	10 mg	comprimido não revestido	via oral	blister PVC/AL	50 500
ESPAÑA	S.A.L.V.A.T., S.A. Gall, 30-36 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spain	Fisiogastrol	10 mg/10 ml	suspensão oral	via oral	saqueta	50 500
ESPAÑA	S.A.L.V.A.T., S.A. Gall, 30-36 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spain	Fisiogastrol	1 mg/1 ml	suspensão oral	via oral	frasco	100 ml 200 ml
ESPAÑA	S.A.L.V.A.T., S.A. Gall, 30-36 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spain	Fisiogastrol	5 mg	comprimido não revestido	via oral	blister PVC/AL	30 60 500
ESPAÑA	Quimifar, S.A. Comandran, 37 08210 Barcelona Spain	Kelosal	10 mg	comprimido não revestido	via oral	blister PVC/PVDC/AL	50
ESPAÑA	Quimifar, S.A. Comandran, 37 08210 Barcelona Spain	Kelosal	5 mg	comprimido não revestido	via oral	blister PVC/PVDC/AL	30 60
ESPAÑA	Quimifar, S.A. Comandran, 37 08210 Barcelona Spain	Kelosal	1 mg/1 ml	suspensão oral	via oral	frasco (vidro)	100 ml 200 ml

Estado-Membro	Titular da autorização de introdução no mercado	Denominação do medicamento	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração	Apresentação	Dimensão das embalagens
ESPAÑA	Janssen Cilag, S.A. Paseo de las doce estrellas, 5-7 28042 Madrid Spain	Prepulsid	10 mg	comprimido não revestido	via oral	blister	50
ESPAÑA	Janssen Cilag, S.A. Paseo de las doce estrellas, 5-7 28042 Madrid Spain	Prepulsid	10 mg/10 ml	suspensão oral	via oral	saqueta	50
ESPAÑA	Janssen Cilag, S.A. Paseo de las doce estrellas, 5-7 28042 Madrid Spain	Prepulsid	20 mg	comprimido não revestido	via oral	blister	30
ESPAÑA	Janssen Cilag, S.A. Paseo de las doce estrellas, 5-7 28042 Madrid Spain	Prepulsid	1 mg/1 ml	suspensão oral	via oral	frasco (plástico)	100 ml 200 ml
ESPAÑA	Janssen Cilag, S.A. Paseo de las doce estrellas, 5-7 28042 Madrid Spain	Prepulsid	5 mg	comprimido não revestido	via oral	blister	30 60
SUÉCIA	Janssen Cilag AB Rotebergsvägen 1 Box 7073 SE-19207 Sollentuna Sweden	Prepulsid	10 mg	comprimido não revestido	via oral	blister PVC/ALU	50 100 250 100 (embalagem dose unitária)
SUÉCIA	Janssen Cilag AB Rotebergsvägen 1 Box 7073 SE-19207 Sollentuna Sweden	Prepulsid	20 mg	comprimido não revestido	via oral	blister PVC/ALU	100
SUÉCIA	Janssen Cilag AB Rotebergsvägen 1 Box 7073 SE-19207 Sollentuna Sweden	Prepulsid	1 mg/ml	suspensão oral	via oral	frasco (vidro)	200 ml
REINO UNIDO	Janssen-Cilag Limited Saunderton High Wycombe Bucks HP14 4HJ	Prepulsid Tablets	5mg	comprimido não revestido	via oral	blister ALU/PE/PVC/ PVDC	6 10 60 84
REINO UNIDO	Janssen-Cilag Limited Saunderton High Wycombe Bucks HP14 4HJ	Prepulsid Tablets	10 mg	comprimido não revestido	via oral	blister ALU/PE/PVC/ PVDC	10 30 60 84 90 100 112 120
REINO UNIDO	Janssen-Cilag Limited Saunderton High Wycombe Bucks HP14 4HJ	Prepulsid Suspension 1 mg/ml	1mg/ml	suspensão oral	via oral	frasco (vidro)	200ml 500ml
REINO UNIDO	Janssen-Cilag Limited Saunderton High Wycombe Bucks HP14 4HJ	Prepulsid Quicklet Tablets	5 mg	comprimido não revestido quicklet	via oral	blister ALU/aclar	8 16 28 56 120
REINO UNIDO	Janssen-Cilag Limited Saunderton High Wycombe Bucks HP14 4HJ	Prepulsid Quicklet Tablets	10 mg	comprimido não revestido quicklet	via oral	blister ALU/aclar	8 16 28 56 120
REINO UNIDO	Janssen-Cilag Limited Saunderton High Wycombe Bucks HP14 4HJ	Prepulsid Quicklet Tablets	20 mg	comprimido não revestido quicklet	via oral	blister ALU/aclar	8 16 28 56 120

## ANEXO II

**Conclusões científicas e fundamentos para as alterações das autorizações de introdução no mercado apresentados pela EMEA.****Conclusões científicas****Resumo global da avaliação científica dos medicamentos contendo cisaprida**

Cisaprida é um fármaco procinético autorizado nos Estados-Membros da UE (EM) desde 1988, para uso no tratamento de afecções gastrointestinais relacionadas com a motilidade. As indicações para as quais cisaprida foi aprovado variam entre cada EM e incluem situações de refluxo gastroesofágico (RGE) em adultos e crianças, gastroparesia, dispepsia funcional, pseudo-obstrução intestinal e obstipação.

Nos últimos cinco anos tem havido preocupações motivadas por notificações de casos graves de prolongamento do intervalo QT, arritmias ventriculares, incluindo *torsade de pointes* (TdP), com casos mortais e mortes súbitas, em doentes tratados com cisaprida. Tendo isto em consideração, o risco cardíaco associado à cisaprida, incluindo os factores de risco para as referidas reacções adversas cardíacas, tem vindo a ser discutido, desde 1997, pelo grupo de trabalho de farmacovigilância do CPMP (PhVWP). Como consequência, o resumo das características dos medicamentos contendo cisaprida foi alterado, a nível nacional, em vários Estados-Membros da UE. Outras medidas, tais como as Cartas aos Profissionais de Saúde e os programas educativos, foram igualmente tomadas pelos EM.

Em 3 de Maio de 2000 realizou-se uma reunião de um grupo de peritos *ad hoc* do CPMP com o objectivo de rever os riscos e os benefícios de cisaprida à luz das crescentes preocupações sobre a segurança do medicamento, no que diz respeito ao prolongamento do intervalo QT e às notificações de arritmias cardíacas graves e

fatais, bem como às medidas regulamentares tomadas por países não pertencentes à UE. Com base no acima exposto e tendo em conta a existência de outras alternativas eficazes, o grupo de peritos *ad hoc* do CPMP recomendou a restrição das indicações terapêuticas de cisaprida. Na sequência dessa recomendação, os EM tomaram decisões diversificadas em relação aos medicamentos contendo cisaprida: na Austria, Bélgica, Finlândia, França, Grécia, Itália, Países Baixos, Portugal, Espanha e Suécia as indicações terapêuticas foram restritas e na Alemanha, Luxemburgo e Reino Unido as autorizações de introdução no mercado foram temporariamente suspensas.

Em 29 de Junho de 2000 a Alemanha desencadeou o procedimento previsto no artigo 12.º da Directiva n.º 75/319/CEE, do Conselho, com a última redacção que lhe foi dada, relativamente aos medicamentos contendo cisaprida, solicitando ao CPMP que emitisse um parecer sobre quais as indicações terapêuticas que ainda se justificavam para os medicamentos contendo cisaprida. A Alemanha considerou que o uso de medicamentos contendo cisaprida suscitava preocupações, pois poderiam exercer uma acção considerável de prolongamento do intervalo QT, causando, assim, arritmias cardíacas potencialmente fatais.

#### Eficácia

O CPMP discutiu a eficácia dos medicamentos contendo cisaprida, com base nos relatórios de avaliação do relator e dos co-relatores e nos dados apresentados pelos titulares das autorizações de introdução no mercado. Resumem-se a seguir as considerações feitas sobre este assunto.

#### Eficácia de cisaprida nas indicações para adultos

##### *Refluxo gastroesofágico (RGE):*

Cura da esofagite de refluxo e alívio sintomático do RGE. — Vários estudos publicados e não publicados sobre o uso de cisaprida nesta indicação, incluindo estudos controlados com placebo (em doses baixas, elevadas e normais) e estudos com comparadores activos, foram avaliados pelo CPMP.

Os estudos com comparadores activos avaliados pelo CPMP incluíam estudos que comparavam cisaprida com antagonistas H<sub>2</sub>, estudos que comparavam cisaprida com inibidores da bomba de prótons (PPI) e estudos que comparavam cisaprida com outros procinéticos. Após ter procedido à avaliação destes estudos, o CPMP chegou às seguintes conclusões:

Relativamente aos estudos que comparavam cisaprida com antagonistas H<sub>2</sub>, nenhum dos estudos, de pequena ou média dimensão, revelou uma diferença estatisticamente significativa entre cisaprida e cimetidina ou ranitidina, respectivamente;

Relativamente aos estudos que comparavam cisaprida com PPI, os estudos avaliados revelaram que cisaprida é, sem dúvida, menos eficaz que os PPI no que diz respeito à melhoria dos sintomas do RGE;

Relativamente aos estudos que comparavam cisaprida com outros procinéticos, não foi possível retirar nenhuma conclusão dos estudos avaliados, visto que nenhum dos comparadores usados (domperidona ou metoclopramida) pode ser considerado um agente terapêutico fiável no tratamento do RGE.

Além disso, estudou-se igualmente uma meta-análise de cisaprida, omeprazole e ranitidina no tratamento do RGE, publicada em 1998, por Iskedijan. Essa meta-análise constituiu um testemunho favorável ao uso de cisaprida no tratamento do RGE. Não obstante, o CPMP considerou que o significado dessa meta-análise é limitado, por apresentar incongruências nos resultados, por não se ter avaliado a resposta nos estudos com placebo e por existirem outros estudos com cisaprida que não foram incluídos.

Outros estudos, incluindo estudos com cisaprida em doentes com uma resposta fraca a outras terapêuticas, foram igualmente apresentados pelos titulares das autorizações de introdução no mercado. Concluiu-se que esses estudos eram muito heterogéneos relativamente aos seus critérios de inclusão, aos medicamentos de comparação e à dimensão das amostras. Não foi apresentado nenhum estudo que incluisse doentes com insucesso no tratamento, após tratamento com o padrão terapêutico os PPI. Por conseguinte, não é possível retirar nenhuma conclusão destes estudos.

Foram igualmente considerados estudos com cisaprida como terapêutica adicional aos PPI e aos bloqueadores H<sub>2</sub>. Os dados disponíveis dos estudos em que cisaprida foi usado, numa dose de 40 mg diários, como terapêutica adicional aos bloqueadores H<sub>2</sub> em doentes com RGE, revelaram resultados positivos. No entanto, a terapêutica combinada de bloqueadores H<sub>2</sub> com cisaprida continuou a ser inferior a outras alternativas terapêuticas, tais como a terapêutica com PPI. Nos estudos disponíveis que utilizaram cisaprida como terapêutica adicional aos PPI não se encontrou nenhuma diferença estatisticamente significativa entre o grupo com terapêutica a combinada comparativamente ao grupo com monoterapia.

Em conclusão, tendo em conta os dados acima referidos, cisaprida em monoterapia no tratamento do RGE não apresenta eficácia terapêutica: existe um número considerável de ensaios negativos documentados e o número de doentes correspondente aos ensaios que apresentaram uma resposta positiva, em comparação com o placebo, é semelhante ao dos ensaios que não revelaram diferenças estatisticamente significativas. Não foi revelada equivalência com os bloqueadores H<sub>2</sub>. O tratamento do RGE com cisaprida é claramente inferior à terapêutica com PPI e não ficou provada a maior eficácia da terapêutica combinada com PPI. Por conseguinte, de acordo com os dados disponíveis, a indicação para situações de refluxo gastroesofágico não se justifica, visto que não foi possível demonstrar a respectiva eficácia. Além disso, a cisaprida apresenta um risco suficientemente documentado que é preciso ter em conta, existindo outras terapêuticas alternativas equivalentes ou superiores.

Prevenção da recidiva do refluxo esofágico. — Os estudos controlados com placebo disponíveis não comprovaram a eficácia de cisaprida, em comparação com o placebo, na prevenção da recidiva do refluxo esofágico ou da recidiva dos sintomas do RGE. Além disso, fez-se a avaliação dos estudos com comparadores activos, mas o seu valor não é evidente nem apoia a eficácia de cisaprida para esta indicação.

A meta-análise de Iskedijan (1998) relativa à prevenção da recidiva foi também avaliada. Os resultados parecem ser favoráveis à cisaprida (sendo superiores aos da ranitidina). Contudo, o CPMP notou que apenas foram incluídos os estudos com resultados positivos e o mais pequeno dos ensaios negativos. Por isso, o CPMP considerou que esta meta-análise não é fiável.

Tendo em conta o acima exposto, cisaprida é ineficaz na prevenção da recidiva do refluxo esofágico.

*Gastroparesia.* — Relativamente à gastroparesia, os dados disponíveis sobre o uso de cisaprida foram estudados pelo CPMP.

No que diz respeito ao tratamento da gastroparesia diabética, foram avaliados vários estudos controlados com placebo e com comparadores (*versus* metoclopramida, domperidona ou eritromicina). Em estudos comparativos de curta duração na gastroparesia diabética, os resultados de cisaprida são comparáveis aos obtidos com domperidona, eritromicina e metoclopramida relativamente ao esvaziamento gástrico e sintomas. O CPMP concluiu que, embora os dados disponíveis sejam limitados (populações reduzidas), cisaprida tem alguma eficácia no tratamento da gastroparesia diabética aguda.

Os efeitos de cisaprida nos doentes com gastroparesia idiopática foram igualmente avaliados, com base num reduzido número de estudos. Apesar de não terem ficado claramente demonstradas melhorias significativas dos sintomas com cisaprida, quando comparado com o placebo, existem alguns indícios de que cisaprida pode aumentar a velocidade de esvaziamento gástrico. Corinaldesi *et al.* (1987) avaliaram doentes com dispepsia idiopática crónica e gastroparesia. Cisaprida produziu uma aceleração do esvaziamento gástrico em alguns doentes, tendo os autores encontrado um significado estatístico. Outros estudos não publicados revelaram resultados semelhantes (esvaziamento gástrico mais célere com cisaprida do que com placebo).

Quanto aos efeitos de cisaprida sobre doentes com «outras causas de gastroparesia», os dados disponíveis foram obtidos a partir de um número reduzido de doentes e não revelaram superioridade relativamente ao placebo, ou incluíram populações heterogéneas. Portanto, estes dados não conseguem demonstrar a eficácia de cisaprida nessas situações. O CPMP avaliou ainda algumas meta-análises envolvendo doentes com gastroparesia de diferentes causas, mas o seu significado foi considerado muito restrito.

Em conclusão, embora os dados disponíveis forneçam alguns argumentos a favor da eficácia de cisaprida no tratamento da gastroparesia diabética e idiopática, o CPMP considerou que persistem as preocupações relativamente à eficácia de cisaprida nessas situações e, portanto, decidiu restringir ainda mais as indicações (secção 4.1 do RCM), do seguinte modo:

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

Esta indicação foi aceite pelos titulares das autorizações de introdução no mercado, que apresentaram esclarecimentos orais ao CPMP em Novembro de 2001.

Além disso, o CPMP considerou que é preciso levar a cabo ensaios clínicos que possam permitir uma melhor definição da eficácia de cisaprida nas indicações restritas acima mencionadas. Os protocolos para esses ensaios clínicos com adultos que sofrem de gastroparesia deverão ser elaborados de acordo com as seguintes recomendações:

População definida pela indicação terapêutica constante do RCM;

Estudo aleatório controlado com placebo. O estudo não deve ser realizado segundo o denominado *enrichment design*;

Avaliação dos sintomas como parâmetro principal e parâmetros secundários fisiopatológicos de apoio.

As propostas para esses ensaios, enviadas pelos titulares das autorizações de introdução no mercado, serão objecto de discussão mais alargada na secção «Conclusão global sobre o benefício/risco».

**Dispepsia funcional (DF).** — O CPMP avaliou um número significativo de ensaios clínicos sobre o uso de cisaprida em DF. No entanto, a maioria desses estudos contava com uma amostra de tamanho reduzido ou com um tratamento de duração insuficiente e seguia uma metodologia inadequada. Isto é especialmente pertinente em relação ao uso de cisaprida em doses baixas. A eficácia superior de cisaprida, numa dose de 10 mg t. i. d., em relação ao placebo, no tratamento da DF, não ficou comprovada em estudos realizados de acordo com as normas estabelecidas.

Como não existe nenhum comparador estabelecido para o tratamento da dispepsia funcional não é possível retirar conclusões dos estudos controlados que compararam cisaprida com outros tratamentos alternativos. Por essa razão, as meta-análises na dispepsia funcional também não são relevantes. Não existem para esta indicação medicamentos alternativos fiáveis. Todavia, tendo em conta a falta de provas sobre a eficácia, a natureza da doença e o risco documentado, a indicação de dispepsia funcional não se justifica para os medicamentos contendo cisaprida.

**Pseudo-obstrução intestinal:**

Pseudo-obstrução intestinal aguda. — Relativamente à pseudo-obstrução intestinal aguda foram analisados vários estudos controlados com placebo. Esses estudos não provam que cisaprida seja eficaz nesta doença, pelas razões que se seguem:

Nenhum dos estudos teve uma abordagem confirmativa *lege artis*, dispondo, portanto, de amostras de dimensão muito reduzida; Todos os estudos investigaram parâmetros principais de relevância clínica desconhecida e definitivamente não validados (motilidade gastrointestinal, efeito sobre a intubação nasogástrica);

Doses orais mais elevadas de cisaprida (i. e., 20 mg q. i. d.) não revelaram superioridade sobre o placebo (Loick *et al.*, 1995);

O «maior» estudo mais recente (Brown *et al.*, 1999), que indicava que cisaprida podia ter uma vantagem sobre o placebo no que diz respeito ao tempo de hospitalização, usou uma dose oral elevada de cisaprida (20 mg q. i. d.) que não está aprovada. Além disso, os resultados do estudo não foram ajustados com a aplicação de testes estatísticos múltiplos e, por isso, a obtenção de uma diferença estatisticamente significativa tem apenas um valor hipotético.

Concluindo, com base nos dados disponíveis, os medicamentos contendo cisaprida são ineficazes no tratamento de doentes com pseudo-obstrução intestinal aguda.

Pseudo-obstrução intestinal crónica. — Os estudos controlados com placebo que foram avaliados não revelam que cisaprida seja superior ao placebo em doentes com pseudo-obstrução intestinal crónica. Por isso, o CPMP concluiu que cisaprida não é eficaz nesta indicação terapêutica.

**Obstipação.** — Os titulares das autorizações de introdução no mercado apresentaram vários estudos controlados de distribuição aleatória na obstipação funcional crónica, que foram analisados pelo CPMP, mas apenas três desses estudos incluíam, pelo menos, 15 doentes por grupo de tratamento. Os estudos incluíram 140 doentes que tomaram cisaprida em doses de 10 mg a 40 mg por dia. Esses estudos mostraram que cisaprida actua nos doentes com obstipação funcional, mas não foram apresentadas provas de acordo com os critérios de diagnóstico actualmente aceites.

Além do mais, existem, pelo menos, dois estudos clínicos na síndrome de cólon irritável (IBS) com obstipação predominante, que incluíam, pelo menos, 15 doentes por grupo de tratamento e que foram tomados em consideração pelo CPMP. Esses dois estudos avaliaram 51 doentes que tomaram cisaprida em doses de 7,5 mg a 30 mg por dia. Os resultados dos outros estudos disponíveis não foram coerentes e, portanto, não contribuem para demonstrar a eficácia de cisaprida. Em conclusão, nos dois estudos acima mencionados a cisaprida revelou actividade em doentes com síndrome de cólon irritável (IBS) com obstipação predominante, mas não foram apresentadas provas de acordo com os critérios de diagnóstico actualmente aceites.

O CPMP analisou alguns estudos controlados de distribuição aleatória na obstipação crónica induzida neurologicamente, que incluíam apenas, cada um, menos de 11 doentes por grupo de tratamento. Esses estudos indicam uma tendência para a eficácia de cisaprida em doentes com obstipação crónica causada por distúrbios neurológicos, mas fica por estabelecer uma prova clara dessa eficácia.

Em conclusão, a eficácia de cisaprida no tratamento da obstipação crónica não ficou demonstrada de acordo com as actuais normas científicas.

## Eficácia de cisaprida em indicações pediátricas

**Refluxo gastroesofágico (RGE).** — A epidemiologia e a patofisiologia do RGE nas crianças são diferentes das do RGE nos adultos e diferem mesmo entre os diferentes grupos etários pediátricos. Os dados confirmam que o RGE nos recém-nascidos prematuros, nos lactentes e nas crianças até, aproximadamente, 36 meses de idade é, primariamente, um distúrbio motor. A patofisiologia do RGE em crianças mais velhas é semelhante à dos adultos.

Recém-nascidos prematuros (até 36 semanas de gestação). — O CPMP avaliou os seguintes estudos clínicos controlados publicados: Enriquez, 1998; McClure, 1999; Reddy, 1999; Craig, 1998, bem como outros estudos não publicados.

O mecanismo patofisiológico do RGE em prematuros é a motilidade imatura do esófago, o que significa que o tratamento *ad hoc* é um agente procinético. O objectivo de um tratamento procinético como o de cisaprida em recém-nascidos prematuros é aumentar rapidamente a tolerância ao aleitamento por via oral. Os estudos disponíveis não estabelecem a eficácia de cisaprida no tratamento do RGE nesta população. No entanto, de acordo com as actuais orientações médicas, tais como as orientações da ESPGHAN (European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) e da NASPGAN (North America Society for Paediatric Gastroenterology and Nutrition), a cisaprida é considerado a única opção medicinal em bebés prematuros com distúrbios da motilidade gastrointestinal. O CPMP notou que não existem estudos controlados com tratamentos alternativos para recém-nascidos prematuros e que não existe nenhum medicamento autorizado na EU para esta indicação, nesta classe etária.

Como os dados obtidos em estudos de segurança sugerem que esta subpopulação apresenta um maior risco de arritmia, o CPMP considerou que cisaprida não é recomendada para uso em recém-nascidos prematuros e, portanto, decidiu que o seguinte texto fosse incluído na secção 4.4, Advertências e precauções especiais de utilização — do RCM:

«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 a cisaprida deve ser administrada apenas com uma monitorização cardíaca constante. A dose máxima diária 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 36 meses de idade. — O RGE em lactentes e crianças pequenas resulta de um distúrbio da motilidade, que difere, na patofisiologia e no desenvolvimento clínico, do RGE nos adultos, e justifica o uso de agentes procinéticos em determinadas circunstâncias. O refluxo gastroesofágico nos lactentes deve ser tratado com eficácia, em virtude da sua associação a outras complicações e dos seus potenciais efeitos a longo prazo.

O CPMP analisou estudos controlados com placebo já publicados (Van Eygen, 1989; Vandenplas, 1991; Cucchiara, 1990; Cohen, 1999; Scott, 1997) e estudos que não foram publicados, assim como estudos controlados com comparadores como metoclopramida (Bravo Matus, 1995; Rode, 1987; Gonzalez, 1992; Mundo, 1990), espessantes dos alimentos (Greally, 1992; Moya, 1999; Rode, 1992) e cimetidina (Evans, 1990; Orenstein, 2000).

De entre os estudos controlados com placebo objecto de análise alguns obtiveram resultados positivos no parâmetro principal em crianças e revelaram melhorias em crianças que não tinham reagido a medidas dietéticas ou posturais, com uma dose média de cisaprida de 0,6 mg/kg/dia.

No entanto, o CPMP notou que, na maioria dos ensaios publicados, a distribuição aleatória se realizou com intenção de primeira linha, antes da garantia aos pais e da manipulação da dieta, contrariando as recomendações terapêuticas publicadas. Além disso, o CPMP também considerou um artigo recente que analisava todos os dados disponíveis em relação às crianças, efectuado para a Cochrane Collaboration [Gilbert RE *et al.*, «Cisaprida treatment for gastro-oesophageal reflux in children: A systematic review of randomized controlled trials», J. Paediatr., *Child Health* (2000) n.º 36, pp. 524-529]. Esta análise concluiu que não existem provas concretas de que cisaprida reduza os sintomas do refluxo gastroesofágico.

Relativamente aos estudos controlados com comparadores, as conclusões terão de ter em conta que cisaprida não foi comparada com os efeitos exercidos apenas pelos comparadores. Em comparação com metoclopramida a eficácia de cisaprida parece semelhante.

Além dos estudos clínicos, o CPMP tomou em consideração as recomendações das orientações internacionais e nacionais relativas ao tratamento do RGE em pediatria. A ESPGHAN (European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) e a NASP-

GAN (North America Society for Paediatric Gastroenterology and Nutrition), bem como outras associações pediátricas nacionais, consideram que cisaprida é útil para o tratamento do refluxo gastroesofágico em crianças até 3 anos de idade.

Embora os dados publicados forneçam alguns argumentos favoráveis à eficácia de cisaprida no RGE em crianças e apesar de existirem várias recomendações clínicas para o uso de cisaprida nesta indicação para esta classe etária, o CPMP considerou que subsistem preocupações relativamente à eficácia de cisaprida e, por isso, propõe a restrição das indicações de cisaprida do modo que se segue (secção 4.1 do RCM):

«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.»

Esta indicação foi aceite pelos titulares das autorizações de introdução no mercado, que apresentaram esclarecimentos orais ao CPMP em Novembro de 2001.

Além disso, o CPMP considerou que é preciso efectuar ensaios clínicos que definam melhor a eficácia de cisaprida para a indicação restrita acima mencionada. O protocolo para um ensaio clínico em recém-nascidos com RGE deve ser elaborado de acordo com as seguintes recomendações:

População definida pela indicação terapêutica constante do RCM;  
Estudo aleatório controlado com placebo;  
Tempo até à alimentação enteral total como parâmetro principal.

O ensaio clínico em crianças com RGE até 36 meses de idade deve efectuar-se em conformidade com as seguintes recomendações:

População definida pela indicação terapêutica constante do RCM;  
Estudo aleatório controlado com placebo;  
Avaliação dos sintomas como parâmetro clínico principal.

As propostas para esses ensaios, enviadas por alguns titulares das autorizações de introdução no mercado, serão objecto de discussão mais alargada na secção «Conclusão global sobre o benefício/risco».

Crianças com mais de 36 meses. — Relativamente a este grupo etário, analisaram-se alguns ensaios controlados com placebo. Na maioria deles cisaprida não se revelou superior ao placebo. Além disso, é de registar que, relativamente às crianças com mais de 36 meses de idade, o RGE já não é um distúrbio da motilidade. Nesta população, a persistência do RGE provoca esofagite erosiva, sendo indicadas outras alternativas terapêuticas, como medidas dietéticas e posturais com antagonistas H2 e inibidores da bomba de prótons. Um agente procinético não é indicado para este nível etário. Por isso, o CPMP, tendo em conta a ausência de eficácia neste nível etário e a disponibilidade de outras alternativas terapêuticas, considera que cisaprida não deve ser usado no tratamento do RGE em crianças com mais de 36 meses.

*Dispepsia funcional.* — Com base nos dados disponíveis, o CPMP concluiu que não há fundamento para usar cisaprida na indicação de dispepsia funcional em crianças.

*Pseudo-obstrução intestinal.* — Com base nos dados disponíveis, o CPMP concluiu que não há fundamento para usar cisaprida na indicação de pseudo-obstrução intestinal em crianças.

*Obstipação.* — Com base nos dados disponíveis, o CPMP concluiu que não há fundamento para usar cisaprida na indicação de obstipação em crianças.

### Segurança

O perfil global da segurança dos medicamentos contendo cisaprida foi analisado pelo CPMP. O principal problema de segurança identificado foi o efeito cardiovascular e a sua avaliação baseou-se na informação disponível fornecida por dados electrofisiológicos, estudos clínicos, notificações espontâneas de reacções adversas medicamentosas (RAM) e estudos farmacoepidemiológicos. Apresentam-se, em seguida, as conclusões do CPMP.

*Dados electrofisiológicos.* — Foram avaliados pelo CPMP os dados disponíveis de estudos electrofisiológicos *in vitro*. Através destes estudos ficou claro que cisaprida é um bloqueador muito potente dos canais HERG, com uma potência semelhante à do agente antiarrítmico de classe III, o dofetilide. Cisaprida possui, portanto, propriedades antiarrítmicas de classe III, sendo as suas propriedades arritmogénicas acentuadamente potenciadas em condições de inibição metabólica (inibição concomitante do CYP3A4, por exemplo por antifúngicos imidazole, antibióticos macrólidos, inibidores da protease do HIV), o que provoca um aumento das concentrações plasmáticas de cisaprida (até 1,6 µM). Na ausência de inibição metabólica as concentrações plasmáticas de cisaprida terapêuticamente livre encontram-se dentro dos limites nanomolares (cerca de 2,4-3,4 nM), sendo, por isso, ligeiramente inferiores comparadas com as concentrações inibitórias semi-

-máximas de cisaprida para bloquear os canais IKr e HERG (6,5-44,5 nM). Cisaprida parece possuir propriedades arritmogénicas, mesmo na ausência de inibição metabólica, em especial quando há condições favoráveis à ocorrência de *torsade de pointe* (TdP), arritmias (por exemplo, hipocalcemia, bradicardia, síndrome congénita de QT prolongado, bem como administração concomitante de outros medicamentos que prolongam o intervalo QT).

*Estudos clínicos.* — Na maioria dos estudos em seres humanos, os medicamentos contendo cisaprida provocaram um aumento médio do QTc. O efeito é mais pronunciado quando cisaprida é administrado concomitantemente com medicamentos inibidores do metabolismo ou que prolongam o QTc. Sabe-se que há muitos medicamentos que interagem com cisaprida, a maioria dos quais são muito utilizados e de grande importância na prática clínica diária.

Relativamente às crianças, o potencial arritmogénico de cisaprida está amplamente substanciado através de estudos clínicos específicos e sugere que as crianças pequenas podem correr um maior risco de prolongamento do QT. Nesses estudos foram claramente identificados como factores de risco a sobredosagem e a associação com o uso de medicação concomitante contra-indicada. Embora o número de medicamentos contra-indicados mais frequentemente usados em crianças (macrólidos, antifúngicos) seja provavelmente inferior aos usados em adultos, na prática clínica a necessidade de prescrever antibióticos a crianças a quem já anteriormente tinha sido prescrito cisaprida é provavelmente comum. A prematuridade foi também identificada como um factor de risco. Além disso, dever-se-á ter em conta que o perfil farmacocinético é variável nesta população infantil, tratando-se, assim, de outra razão a considerar.

*Notificações espontâneas de reacções adversas cardíacas.* — As principais notificações espontâneas analisadas pelo CPMP referiam-se à segurança cardíaca, sobretudo no que diz respeito ao prolongamento do QT, arritmias cardíacas e morte cardíaca súbita. Foram analisados os casos de arritmia ventricular grave, morte súbita e grave prolongamento do QT (notificações desde o lançamento até 30 de Junho de 2000). Foram ainda analisados outros dados de segurança fornecidos por alguns titulares das autorizações de introdução no mercado e que abrangiam um período de notificação até 31 de Março de 2001.

Cisaprida é comercializado na UE desde 1988 e nos EUA desde 1993; existem diferenças significativas nas incidências das notificações entre os EUA e a UE, com uma incidência de notificações 10 vezes maior nos EUA. Até Junho de 2000 foi notificado um total de 386 notificações espontâneas de arritmias ventriculares graves (AV) com o uso de cisaprida (EUA: 267; UE: 63). Em 125 casos os resultados foram fatais. Foi notificada morte súbita em 50 casos e um prolongamento confirmado do QT em 221 casos. Relativamente às notificações de AV grave e de morte súbita, verificou-se que nos EUA foram muito mais frequentemente usadas doses elevadas de cisaprida (> 40 mg por dia) do que na UE (28,7% para 14,2%). Cerca de um quarto dos doentes com AV grave (n=89) dos EUA receberam medicação concomitante com uma substância inibidora da actividade do CYP 3A4. Nos casos notificados, a medicação concomitante com substâncias que prolongam o QT foi mais frequente na UE (25%) do que nos EUA (14%). As notificações em que o prolongamento do QT foi documentado foram analisadas separadamente. 126 notificações eram provenientes dos EUA e 61 da UE. Em cinco dos casos ocorridos nos EUA o resultado da reacção foi fatal; não foi notificado nenhum caso fatal na UE.

Uma análise direccionada para crianças revelou que, em todo o mundo, desde o lançamento e até 30 de Junho de 2000, foi notificado um total de 120 casos de AV grave (n=25), morte súbita (n=15) e prolongamento do QT (n=80). Entre os 25 casos de AV grave, 8 recuperaram, 4 ainda não recuperaram e 13 foram fatais. Entre os 80 casos de prolongamento do QT foi notificado um caso fatal devido a sepsia, num recém-nascido prematuro. 98/120 (82%) destas notificações descrevem crianças com factores de risco identificados para estes acontecimentos. No entanto, o prolongamento do QT e a arritmia foram também notificados em crianças sem qualquer factor de risco identificado. Na UE, 41% dos casos de prolongamento do QT, de AV grave e de morte súbita notificados desde o lançamento até 30 de Junho de 2000 ocorreram em crianças com menos de 16 anos. Na maioria dos casos tratava-se de prolongamento do QT (n=42/56).

Para além do acima exposto, os dados mais recentes fornecidos pelos titulares das autorizações de introdução no mercado (abrangendo o período entre 1 de Abril de 2000 e 31 de Março de 2001) sugeriam que a taxa de notificação espontânea de arritmias ventriculares e de morte súbita tinha quadruplicado. Durante esse período, o número total de mortes confirmadas, devidas a paragem cardíaca ou a arritmia cardíaca grave, foi de 25 casos. O número total de outros casos de morte em que se considerou possível a arritmia como causa foi de 13. No total, foram notificados 64 casos de arritmia ventricular grave (*torsade de pointes*, taquicardia ventricular, fibrilhação ventricular, paragem cardíaca, assistole), que foram todos clinicamente confirmados, mas que não resultaram em morte.

O CPMP reconheceu que as verdadeiras incidências de RAM cardíacas, AV, prolongamento do QT ou morte em doentes expostos a cisaprida não podem ser expressas pelo número de notificações espontâneas, nem pela incidência de notificação.

Em conclusão, o estudo das notificações espontâneas de RAM cardíacas confirma a informação proveniente dos estudos electrofisiológicos e clínicos formais, de que cisaprida possui um forte potencial para prolongar o intervalo QT. Cisaprida, por si só, pode provocar graves arritmias ventriculares, que podem ser perigosas ou mesmo fatais. Este efeito é dependente da dose e vários factores, por exemplo, a medicação concomitante ou a condição individual do doente pode aumentar consideravelmente o risco. O CPMP registou que muitas destas situações de contra-indicação (por exemplo, diabetes, tratamento agudo com insulina, desequilíbrio electrolítico — hipomagnesemia, hipocalcemia, hipocalcemia, vômitos, história de doença isquémica cardíaca, etc.), são frequentes e não são imediatamente diagnosticadas, constituindo importantes entidades co-mórbidas nas indicações para as quais cisaprida é usado (por exemplo, RGE, gastroparesia, pseudo-obstrução intestinal).

#### Estudos farmacoepidemiológicos:

Estudo de monitorização de reacções adversas após prescrição (PEM — Prescription Event Monitoring Study). — Cisaprida foi estudada através da monitorização de reacções adversas após prescrição (PEM), em 13 234 doentes que tinham sido medicados por clínicos gerais em Inglaterra, entre Outubro de 1990 e Abril de 1991. Estes casos foram comparados com dados reunidos a partir de uma população de 332 402 doentes em 33 estudos PEM, incluindo os de omeprazole, nizatidina e de famotidina, os quais foram usados para fornecer taxas estimadas de referência. Este estudo PEM (Inman, 1993) não foi especificamente concebido para avaliar o risco de arritmia ventricular grave (AV) com cisaprida, mas para fornecer mais dados sobre a segurança global do medicamento, após a sua introdução no mercado em Inglaterra. Foram notificados distúrbios do ritmo cardíaco em 2,8/1000 doentes expostos a cisaprida e em 3,3/1000 doentes que tinham tomado os outros medicamentos, que já anteriormente tinham sido estudados pelo sistema PEM. Ocorreu paragem cardíaca em 3,8/10 000 doentes expostos a cisaprida. Este estudo utilizou o sistema PEM, que não é concebido para detectar acontecimentos raros. Por esse motivo, é muito limitada a capacidade para detectar um aumento do risco de um acontecimento tão raro como a arritmia ventricular grave. A definição de «disritmia cardíaca» é demasiado lata para fornecer resultados significativos, uma vez que inclui um conjunto de distúrbios não ventriculares do ritmo cardíaco, nomeadamente fibrilhação atrial e taquicardias supraventriculares. A incorrecta classificação daí resultante pode encobrir um risco aumentado. Em conclusão, dadas as suas limitações, o CPMP considerou que este estudo não fornece informações significativas relativamente ao nível de aumento do risco e de arritmia ventricular associada a cisaprida.

Estudos da base de dados de investigação em clínica geral (GPRD) e da base de dados sanitários de Saskatchewan. — Os resultados de dois estudos de coorte com análise de caso-controle aninhada sobre a associação entre cisaprida e arritmias ventriculares (AV) foram apresentados conjuntamente como resultados combinados num artigo publicado. Um dos estudos de coorte foi efectuado na Grã-Bretanha, com a base de dados GPRD, e o outro em Saskatchewan, com a respectiva base de dados sanitários. Em cada estudo, foram incluídos os doentes que tinham tido, pelo menos, uma prescrição (GPRD) ou aos quais tinha sido dispensado (Saskatchewan) cisaprida, entre 1990 e 1995 (período do estudo). O grupo do GPRD incluiu 18 571 doentes e o grupo correspondente de Saskatchewan 18 172 doentes. Ambos os estudos parecem ter sido bem concebidos. Foram efectuados com bases de dados que, em vários estudos de validação, tinham comprovadamente fornecido informação de boa qualidade. No entanto, apenas se publicou uma meta-análise conjunta dos resultados dos dois estudos. Trata-se de uma situação inaceitável, uma vez que, com uma meta-análise, os resultados individuais de cada um dos estudos são um elemento importante para decidir se os estudos se podem ou não combinar. Trata-se de um problema de particular pertinência nesta meta-análise, dado que os efeitos foram significativamente diferentes nos dois países ( $p=0,03$ , segundo consta do último parágrafo da secção sobre resultados). O estudo tem uma potência limitada para que se possa excluir um aumento do risco. Foi impossível interpretar estes dados relativamente a um possível aumento do risco com cisaprida e medicamentos que com ele eventualmente interagem.

Foram também analisados pelo CPMP outros estudos farmacoepidemiológicos não publicados.

Contudo, como conclusão global, os estudos farmacoepidemiológicos efectuados para avaliar os riscos foram, na generalidade, de potência limitada, pelo que não puderam retirar-se conclusões rigorosas.

*Conclusão global sobre segurança.* — Considerando os dados globais disponíveis sobre a segurança cardíaca de cisaprida, o CPMP concluiu que cisaprida está associado ao risco de toxicidade cardíaca:

Cisaprida está associado a um risco de prolongamento do QTc, a arritmias ventriculares graves e a morte súbita cardíaca, na prática clínica normal.

Cisaprida possui um mecanismo de acção plausível ao produzir uma repolarização cardíaca anormal e ao induzir o prolongamento do QTc. Provavelmente, isto deve-se ao envolvimento de correntes rectificadoras de potássio e a potência deste efeito pode ser semelhante a um agente anti-arrítmico reconhecido.

O risco de prolongamento do QTc e de arritmia ventricular grave foi evidenciado, não apenas através de dados de notificações espontâneas, mas também de estudos clínicos.

O risco de toxicidade cardíaca aumenta com a administração concomitante de outros medicamentos que tenham uma interacção conhecida com cisaprida e com a administração a doentes com outros factores de risco conhecidos.

Cisaprida pode ainda induzir graves arritmias cardíacas em doentes sem factores de risco conhecidos, sendo improvável que o exame ou a monitorização por ECG possa constituir uma opção preventiva de sucesso.

Consequentemente, o CPMP decidiu introduzir várias alterações, sobretudo na secção 4.2, por forma a restringir a prescrição do medicamento e à sua iniciação em meio hospitalar, o tratamento com cisaprida deverá ser cuidadosamente monitorizado por especialistas com experiência no tratamento das condições indicadas, e na secção 4.4 do RCM dos medicamentos contendo cisaprida.

Para além disso, com base no perfil de segurança acima apresentado, o CPMP considerou que todos os doentes tratados com cisaprida deveriam, ser estreitamente vigiados e, portanto, deveriam ser incluídos num estudo sobre segurança clínica visando a segurança cardiovascular dos doentes, ou num registo de doentes tratados, ou ainda nos ensaios clínicos sobre eficácia exigidos pelo CPMP.

#### Conclusões gerais sobre benefício/risco

Relativamente à eficácia, cisaprida carece de eficácia terapêutica nas indicações de RGE, dispepsia funcional, pseudo-obstrução intestinal e obstipação em adultos. No que diz respeito à eficácia de cisaprida no tratamento de gastroparesia, o CPMP considerou que, de acordo com os dados disponíveis, cisaprida é indicado no tratamento da exacerbação aguda e grave da gastroparesia idiopática crónica ou gastroparesia diabética documentadas, após insucesso de outras opções terapêuticas. Relativamente à eficácia de cisaprida no tratamento de crianças, o CPMP considerou que, de acordo com os dados disponíveis (estudos clínicos e orientações consensuais), cisaprida pode ser eficaz no 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. No entanto, uma vez que o CPMP tem ainda algumas dúvidas sobre a eficácia de cisaprida, os titulares das autorizações de introdução no mercado deverão proceder a novos ensaios clínicos sobre o uso do medicamento em doentes adultos e crianças na indicação restrita recomendada.

Relativamente à segurança, os dados dos estudos electrofisiológicos, dos ensaios clínicos, das notificações espontâneas e dos estudos epidemiológicos demonstraram que cisaprida está associado ao risco de prolongamento do QTc, arritmia ventricular grave e morte súbita cardíaca. O prolongamento do QTc é dependente da dose. O risco de toxicidade cardíaca também aumenta com a administração de medicação concomitante que interaja com cisaprida e com a administração a doentes com outros factores de risco conhecidos. Dadas estas preocupações relativas à segurança, o CPMP concluiu que todos os doentes tratados com medicamentos contendo cisaprida deveriam ser incluídos num estudo sobre segurança clínica visando a segurança cardiovascular dos doentes, ou num registo de doentes tratados, ou ainda nos ensaios clínicos sobre eficácia exigidos pelo CPMP.

Por estas razões, o CPMP considerou que o perfil benefício/risco dos medicamentos contendo cisaprida, nas indicações restritas recomendadas para adultos e crianças, é favorável e que as autorizações de introdução no mercado deverão ser mantidas, de acordo com:

1) Os resumos das características dos medicamentos, incluídos no anexo III do parecer do CPMP, com especial incidência no seguinte:

#### Indicações terapêuticas:

Doentes adultos, no tratamento da exacerbação aguda e grave da gastroparesia idiopática crónica ou gastroparesia diabética documentadas, após insucesso de outras opções terapêuticas;

Crianças, no 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;

Posologia e método de administração — o tratamento com cisaprida deve apenas ser iniciado em meio hospitalar e deve ser cuidadosamente monitorizado por um especialista experiente no tratamento das condições indicadas;

Advertências especiais — reforço das advertências relativamente à monitorização do risco cardíaco;

2) Exigências do CPMP estabelecidas no anexo IV do parecer do CPMP, em relação a:

Estudos clínicos — os titulares das autorizações de introdução no mercado deverão realizar estudos clínicos sobre o uso do medicamento em adultos e crianças nas indicações restritas. Esses ensaios deverão ser concebidos de acordo com as recomendações do CPMP. Alguns titulares das autorizações de introdução no mercado apresentaram um esboço de protocolo para esses estudos. O CPMP considerou que esses esboços obedeciam às suas exigências. Os protocolos finais dos estudos deverão ser submetidos à aprovação do CPMP no prazo de seis meses, devendo uma actualização provisória ser apresentada nos três meses seguintes à emissão do parecer do CPMP;

Estudo da segurança clínica — os titulares das autorizações de introdução no mercado deverão levar a cabo um estudo sobre segurança clínica, visando a segurança cardiovascular. Alguns titulares das autorizações de introdução no mercado apresentaram um esboço de protocolo para esse estudo. O CPMP considerou aceitável o esboço proposto. O protocolo final do estudo deverá ser submetido à aprovação do CPMP no prazo de seis meses, devendo uma actualização provisória ser apresentada nos três meses seguintes à emissão do parecer do CPMP;

Registo de doentes tratados — os titulares das autorizações de introdução no mercado deverão criar um registo de doentes tratados com cisaprida. Alguns titulares das autorizações de introdução no mercado apresentaram já algumas propostas de registo que o CPMP considerou como aceitáveis.

O CPMP concluiu que todos os doentes tratados com medicamentos contendo cisaprida deveriam ser incluídos no estudo sobre segurança clínica, no registo dos doentes tratados ou nos ensaios clínicos sobre eficácia.

Deverão ser apresentadas ao CPMP actualizações semestrais dos progressos de todos os estudos clínicos e registos:

Dados pós-comercialização — deverão ser apresentados ao CPMP, com periodicidade semestral, relatórios periódicos de segurança. Delos deverão constar os seguintes dados referentes ao estudo da segurança clínica e ao registo de doentes tratados: número de doentes incluídos e de doentes em *follow-up*, dados demográficos iniciais, indicação de uso, estimativa da exposição global ao uso de cisaprida em doentes/mês acumulados e número de doentes tratados, dados sobre os resultados, taxa de resposta avaliada pelo médico, informações de segurança, tabela da frequência de todos os efeitos adversos graves acumulados, número e natureza das arritmias cardíacas graves, prolongamentos do QT e mortes súbitas, número e causas da hospitalização, número e causas de morte, bem como uma tabela com as razões da suspensão da administração de cisaprida durante o estudo.

#### Fundamentos para a alteração das autorizações de introdução no mercado

Considerando que:

- O Comité considerou o procedimento previsto no artigo 12.º da Directiva n.º 75/319/CEE, do Conselho, na última redacção que lhe foi dada, para os medicamentos que contêm cisaprida;
- O Comité concordou que os medicamentos que contêm cisaprida carecem de eficácia terapêutica para o tratamento do RGE, dispepsia funcional, pseudo-obstrução intestinal e obstipação em adultos;
- O Comité concordou que o uso dos medicamentos contendo cisaprida se justifica no tratamento da exacerbação aguda e grave da gastroparesia idiopática crónica ou gastroparesia diabética documentadas, após insucesso de outras opções terapêuticas em adultos, assim como no 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;
- O Comité concordou que subsistem sérias preocupações relativamente à segurança cardiovascular dos medicamentos contendo cisaprida e que cisaprida está associado a um risco, dependente da dose, de prolongamento do QT, arritmia ventricular grave e morte súbita cardíaca;

O Comité, conseqüentemente, considerou que a relação benefício/risco dos medicamentos contendo cisaprida é favorável em doentes adultos, no tratamento da exacerbação aguda e grave da gastroparesia idiopática crónica ou gastroparesia diabética documentadas, após insucesso de outras opções terapêuticas e em doentes pediátricos, no 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, tendo, por esse motivo, concluído que as autorizações de introdução no mercado para estes medicamentos deveriam ser mantidas em conformidade com a versão alterada do resumo das características do medicamento constante do anexo III e nas condições estabelecidas no anexo IV;

o CPMP recomendou a manutenção das autorizações de introdução no mercado para os medicamentos contendo cisaprida (v. anexo I), em conformidade com a versão alterada do resumo das características do medicamento constante do anexo III e nas condições estabelecidas no anexo IV.

### ANEXO III

#### Resumos 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 mono-hidratado: ... (completar conforme adequado)].

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

Excipientes, v. 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 quinze minutos antes das refeições e ao deitar, nos casos em que é necessária uma 4.ª 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), três a quatro 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 kg (como ex.; completar conforme adequado).

Cisaprida não deve ser administrado com sumo de toranja (v. 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 (v. 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 (v. secção 4.5, «Interações 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 gastrointestinal pode ser prejudicial: oclusões orgânicas.

A utilização deste fármaco não é geralmente aconselhada em recém-nascidos prematuros (v. 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 nóculo 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 msec ou com alterações electrolíticas não corrigidas (v. 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 (v. secção 4.3, «Contra-indicações») (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 açúcares, deve ter-se em consideração o teor em sacarose: . . . ml de suspensão oral contém . . . mg 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 (v. secção 4.5, «Interações medicamentosas e outras formas de interacção»).

#### 4.5 — Interações 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, fibrilhação ventricular e *torsade de pointes*. Assim, está contra-indicada a administração simultânea de cisaprida com os seguintes fármacos (v. 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 sparflaxacina, grepafloxacina, gatifloxacina, moxifloxacina), antidepressivos tri- e tetracíclicos (amitriptilina, maprotilina); vincamina; neurolépticos (tais como fenotiazinas, pimozide, sertindol, haloperidol, droperidol, sultopride); ziprasidona; difemanil; alguns anti-histamínicos (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 (v. 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 oito 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 1.º 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 (v. secção 4.5, «Interações 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. 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 cefálico. 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:

Síntomas: 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 hipocalcemia 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-HT<sub>4</sub>).

Cisaprida aumenta a motilidade gastrointestinal.

O mecanismo de acção do cisaprida encontra-se principalmente associado a um aumento da libertação 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 gastrointestinal:

Esófago: cisaprida aumenta o peristaltismo esofágico; cisaprida aumenta o tónus do esfíncter 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 trinta a sessenta 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 uma a duas horas.

Obtém-se uma maior biodisponibilidade quando se toma o medicamento quinze 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 semivida de eliminação do cisaprida é de cerca de dez 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 mg 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 semivida 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 — Números 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).

#### 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 mono-hidratado: ... (completar conforme adequado)];

Cisaprida a 10 mg [sob a forma de cisaprida mono-hidratado: ... (completar conforme adequado)].

Suspensão oral: Cisaprida 1 mg/ml.

Cisaprida ... mg [sob a forma de cisaprida mono-hidratado: ... (completar conforme adequado)].

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

Excipientes, v. 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 crónica 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 quinze minutos antes das refeições e, quando apropriado, ao deitar (nos casos em que é necessária uma 4.ª dose), juntamente com uma bebida.

Recomenda-se a seguinte dose: 10 mg três vezes por dia 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 (v. secção 4.5, «Interações 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 semivida 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 (v. secção 4.5, «Interações medicamentosas e outras formas de interacção»);

Antifúngicos azóis;  
Antibióticos macrólidos;  
Inibidores da protease HIV;  
Nefazodona;

Associação com fármacos que reconhecidamente induzem *torsade de pointes* e ou prolongam o intervalo QT (v. secção 4.5, «Interações medicamentosas e outras formas de interacção»);

Hipocaliemia ou hipomagnesiemia;

Bradycardia 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 gastrointestinal 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 nóculo 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 msec ou com alterações electrolíticas não corrigidas (v. 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 açúcares, deve ter-se em consideração o teor em sacarose: ... ml de suspensão oral contém ... g 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 (v. secção 4.5, «Interações 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

automedicação, no que respeita a possíveis interacções (v. secção 4.5, «Interações medicamentosas e outras formas de interacção»).

4.5 — Interações 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, fibrilhação ventricular e *torsade de pointes*. Assim, está contra-indicada a administração simultânea de cisaprida com os seguintes fármacos (v. 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 sparfloxacin, grepafloxacin, gatifloxacin, moxifloxacin), antidepressivos tri- e tetracíclicos (amitriptilina, maprotilina); vincamina; neurolépticos (tais como fenotiazinas, pimozida, sertindol, haloperidol, droperidol, sultopride); ziprasidona; difemanil; alguns anti-histamínicos (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 (v. 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 oito 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 ... (*tradenome*) durante a gravidez, especialmente durante o 1.º 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 (v. secção 4.5, «Interações 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 cefálico. 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 hipocalcemia 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-HT<sub>4</sub>).

Cisaprida aumenta a motilidade gastrointestinal.

O mecanismo de acção do cisaprida encontra-se principalmente associado a um aumento da libertação 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 gastrointestinal:

Esófago: cisaprida aumenta o peristaltismo esofágico; cisaprida aumenta o tónus do esfíncter 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 trinta a sessenta minutos após administração oral.

Outros efeitos:

Com base na inexistência de efeitos colinómicos 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 uma a duas horas.

Obtém-se uma maior biodisponibilidade quando se toma o medicamento quinze 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 semivida de eliminação do cisaprida é de cerca de dez 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 mg 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 semivida 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 — Números 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).

## ANEXO IV

### Condições das autorizações de introdução no mercado

#### Exigências do CPMP relativamente aos estudos clínicos e ao registo de doentes

Estudos clínicos. — Os titulares das autorizações de introdução no mercado deverão efectuar ensaios clínicos sobre as indicações restritas para adultos e crianças. Estes ensaios deverão ser concebidos de acordo com as recomendações do CPMP. Os protocolos finais dos estudos deverão ser submetidos à apreciação do CPMP no prazo de seis meses, devendo uma actualização provisória ser apresentada nos três meses seguintes à emissão do parecer do CPMP.

Estudo sobre segurança clínica (CSS). — Os titulares das autorizações de introdução no mercado deverão efectuar um CSS visando a segurança cardiovascular. O protocolo final do estudo deverá ser apresentado ao CPMP no prazo de seis meses, devendo uma actualização provisória ser apresentada nos três meses seguintes à emissão do parecer do CPMP.

Registo de doentes tratados. — Os titulares das autorizações de introdução no mercado deverão criar um registo de doentes tratados com cisaprida.

Todos os doentes tratados com medicamentos contendo cisaprida deverão ser incluídos no estudo sobre segurança clínica, ou no registo de doentes tratados, ou ainda nos ensaios de eficácia clínica.

Deverão ser fornecidos ao CPMP relatórios semestrais dos progressos de todos os estudos clínicos e do registo.

Dados de pós-comercialização. — Deverão ser apresentados ao CPMP, com periodicidade semestral, relatórios periódicos de segurança.

Deles deverão constar os seguintes dados referentes ao estudo da segurança clínica e ao registo de doentes tratados: número de doentes incluídos e de doentes em *follow-up*, dados demográficos iniciais, indicação de uso, estimativa da exposição global ao uso de cisaprida em doentes/mês acumulados e número de doentes tratados, dados sobre os resultados, taxa de resposta avaliada pelo médico, informações de segurança, tabela cumulativa da frequência de todos os efeitos adversos graves, número e natureza das arritmias cardíacas graves, prolongamentos do QT e mortes súbitas, número e causas da hospitalização, número e causas de morte, bem como uma tabela com as razões da suspensão da administração de cisaprida durante o estudo.

**Deliberação n.º 1403/2002.** — A Portaria n.º 78/96, de 11 de Março, classifica as alterações de uma autorização de introdução no mercado (AIM) de medicamento de uso humano em:

- Alterações de tipo I ou alterações menores, constituídas pelas alterações descritas no anexo I da referida portaria;
- Alterações de tipo II ou alterações maiores, constituídas pelas alterações não abrangidas no âmbito do anexo I nem no do anexo II da referida portaria, de que faz parte integrante;
- Alterações de valor equivalente a uma nova autorização constituídas pelas alterações descritas no anexo II da referida portaria.