

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

PREPULSID® ADULTES 1 mg/ml, suspension buvable en flacon PREPULSID® 10 mg, comprimé sécable PREPULSID® ENFANTS ET NOURRISSONS 1 mg/ml, suspension buvable en flacon

1. DENOMINATION

PREPULSID® Adultes 1 mg/ml, suspension buvable
PREPULSID® 10 mg, comprimé sécable.
PREPULSID® Enfants et Nourrissons 1 mg/ml, suspension buvable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Suspension buvable 1 mg/ml :

	<i>p. ml</i>	<i>p. 100 ml</i>
Cisapride (DCI)	1 mg	100 mg

(sous forme de monohydrate de cisapride : 1,039 mg/ml).

Comprimé :

Pour un comprimé :
Cisapride (DCI) : 10 mg (sous forme de monohydrate de cisapride : 10,370 mg).

Excipients : voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension buvable
Comprimé

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

ADULTES :

Traitement des manifestations aiguës et sévères de la gastroparésie chronique d'origine idiopathique ou diabétique prouvée, après échec des autres traitements.

NOURRISSONS ET ENFANTS :

Traitement du reflux gastro-oesophagien pathologique prouvé, après échec des autres traitements, chez le nouveau-né, le nourrisson et l'enfant jusqu'à 36 mois.

4.2. Posologie et mode d'administration

Les présentations Adultes 1 mg/ml, suspension buvable et 10 mg comprimés sont réservés à l'adulte.
La présentation Enfants et Nourrissons 1 mg/ml, suspension buvable est réservée à l'enfant;

Le traitement par cisapride est soumis à prescription initiale hospitalière et doit être suivi étroitement par des spécialistes expérimentés dans le traitement des pathologies indiquées.

Le cisapride doit être administré 15 minutes avant les repas et avant le coucher, en cas de besoin, (si une quatrième prise est nécessaire), accompagné d'une boisson.

Chez l'adulte :

La dose suivante est recommandée : 10 mg 3 fois par jour à 10 mg 4 fois par jour. La dose totale journalière de 40 mg ne doit pas être dépassée.

Le cisapride doit être utilisé uniquement pour un traitement à court terme.

Chez l'enfant :

Le cisapride est administré à l'aide d'une pipette doseuse.

La dose est de 0,2 mg/kg (soit 1 ml/5kg) par prise, 3 à 4 fois par jour, sans dépasser la dose quotidienne de 0,8 mg/kg/j. Chaque graduation de la pipette doseuse correspond à la dose à administrer pour 1 kg et par prise, par exemple, la graduation 4 correspond à la dose à administrer, par prise, à un enfant de 4 kg.

Le cisapride ne doit pas être administré avec du jus de pamplemousse (Cf. rubrique 4.5 « Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions »).

Sujets âgés

Chez le sujet âgé, les taux plasmatiques à l'équilibre sont généralement plus élevés, en raison d'un allongement modéré de la demi-vie d'élimination. Toutefois, les doses thérapeutiques sont similaires à celles utilisées chez les patients plus jeunes.

Troubles hépatiques et rénaux

Chez les insuffisants hépatiques et rénaux, il est recommandé de diminuer de moitié la dose quotidienne.

4.3. Contre-indications

PREPULSID est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- Hypersensibilité connue au cisapride ou aux excipients,
- Association aux formes orales et parentérales des médicaments inhibiteurs enzymatiques puissants du cytochrome P4503A4 (CYP3A4) (Cf. rubrique 4.5 « Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions»), notamment
 - antifongiques azolés ;
 - macrolides ;
 - antiprotéases ;
 - néfazodone.
- Association aux médicaments donnant des torsades de pointe et/ou prolongeant l'intervalle QT (Cf. rubrique 4.5 « Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions»),
- Hypokaliémie ou hypomagnésémie,
- Bradycardie cliniquement significative,
- Autres troubles du rythme cardiaque cliniquement significatifs,
- Décompensation cardiaque,
- QT long congénital connu ou antécédents familiaux de syndrome du QT long congénital,

Ce médicament ne doit pas être utilisé lorsque la stimulation de la motricité gastro-intestinale présente un danger : occlusions organiques.

Ce médicament est généralement déconseillé chez le prématuré (Cf. rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi »).

Comprimé :

En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.

Suspension buvable :

En raison de la présence de saccharose, ce médicament est contre-indiqué en cas d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en sucrase-isomaltase.

4.4.Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

MISES EN GARDE :

Avant toute prescription de PREPULSID, il est indispensable de prendre en compte et d'évaluer le risque potentiel de troubles du rythme cardiaque pouvant être graves, voire mortels.

Le cisapride ne doit pas être utilisé comme « un traitement anti-régurgitation ».

Chez le prématuré :

Il est généralement déconseillé d'utiliser le cisapride chez le prématuré. Si cela est absolument nécessaire, le traitement chez le prématuré doit être limité aux unités de soins spécialisées et le cisapride doit être administré uniquement sous surveillance cardiaque constante. La posologie maximale quotidienne de 0,8 mg/kg/j ne doit pas être dépassée (utiliser la suspension buvable Enfants et Nourrissons 1 mg/ml). La dose quotidienne doit être fractionnée en plusieurs prises, chacune d'entre elles étant inférieure à 0,2 mg/kg.

Le rapport bénéfice-risque d'un traitement par cisapride doit être réévalué chez les patients présentant, ou susceptibles de présenter les facteurs favorisants de troubles du rythme cardiaque suivants : les patients à risque de troubles du rythme cardiaque sont des patients présentant des antécédents de maladie cardiaque (arythmie ventriculaire, bloc auriculo-ventriculaire du 2^{ème} ou du 3^{ème} degré, dysfonctionnement sinusal, ischémie cardiaque, insuffisance cardiaque), des antécédents familiaux de mort subite, une insuffisance rénale, une maladie pulmonaire grave ; une insuffisance respiratoire ; des facteurs favorisant la survenue de désordres électrolytiques (particulièrement chez les patients recevant des diurétiques hypokaliémians et les patients traités par insuline en situation d'urgence), des vomissements prolongés et/ou une diarrhée prolongée.

Chez tous les patients traités par cisapride, un ECG et un bilan électrolytique doivent être effectués avant et pendant le traitement.

Pendant le traitement, tous les patients doivent être étroitement surveillés afin d'identifier l'apparition de situations à risque, tels que des vomissements ou une diarrhée prolongée.

Le cisapride ne doit pas être prescrit chez les patients présentant un intervalle QTc > 450 msec ou des désordres électrolytiques non corrigés (Cf. rubrique 4.3 « Contre-Indications »).

Comprimé :

En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.

Suspension buvable :

En raison de la présence de saccharose, ce médicament est contre-indiqué en cas d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en sucrase-isomaltase.

Précautions d'emploi :

En cas d'insuffisance rénale ainsi qu'en cas d'insuffisance hépatique, il est recommandé de diminuer de moitié la dose quotidienne.

Pour la suspension buvable :

En cas de diabète ou de régime hypoglucidique, tenir compte de l'apport en saccharose : 5 ml contient 1 g de saccharose.

Ce médicament contient environ 0.5 mg/ml de sodium, en tenir compte chez les personnes suivant un régime hyposodé strict.

La prudence est également recommandée en cas d'administration chez des patients traités par des anticoagulants oraux (Cf. rubrique 4.5 « Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions »).

Les patients sous cisapride doivent être clairement informés qu'ils doivent prévenir leur médecin ou leur pharmacien de tout changements dans leur traitement, incluant l'automédication, du fait des interactions potentielles. (Cf. rubrique 4.5 « Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions »).

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Le cisapride n'a pas d'influence sur la pharmacocinétique de la digoxine et du propranolol.

Associations contre-indiquées :

Le cisapride est métabolisé principalement par le CYP3A4. L'administration concomitante, par voie orale ou parentérale, de médicaments inhibiteurs puissants de ce cytochrome peut entraîner une élévation des concentrations plasmatiques de cisapride et ainsi majorer le risque d'allongement de l'intervalle QT et de troubles du rythme cardiaque graves, incluant tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire, torsades de pointe. En conséquence, l'administration concomitante des médicaments suivants est contre-indiquée avec le cisapride (Cf. rubrique 4.3 « Contre-indications »)

- Antifongiques azolés par voie orale ou parentérale : kétoconazole, itraconazole, miconazole, fluconazole,
- Macrolides par voie orale ou parentérale : en particulier azithromycine, érythromycine, clarithromycine, troléandomycine,
- Antiprotéases : par analogie avec le ritonavir et l'indinavir pour lesquels les études *ire vitro* retrouvent un puissant effet inhibiteur du CYP3A4, alors que le saquinavir apparaît plus faiblement inhibiteur,
- Néfazodone,
- Médicaments donnant des torsades de pointe et/ou allongeant l'intervalle QT : antiarythmiques de Classe IA (quinidine, hydroquinidine, disopyramide, procainamide) et de Classe III (amiodarone, sotalol) ; bépridil, halofantrine, certaines

quinolones (en particulier sparfloxacine, grépafloracine, gatifloxacine, moxifloxacine), antidépresseurs tricycliques et tétracycliques (amitriptyline, maprotiline) ; vincamine ; neuroleptiques (notamment phénothiazines, pimozide, sertindole, halopéridol, dropéridol, sultopride) ; zypasidone ; diphémanil ; certains anti-histaminiques (tels que astémizole et terféfadine).

Associations déconseillées :

Lors d'un traitement par cisapride, des prises répétées de jus de pamplemousse sont déconseillées en raison d'une augmentation possible de la biodisponibilité du cisapride (Cf. rubrique 4.2 « Posologie et mode d'administration »).

Associations nécessitant des précautions d'emploi :

Anticoagulants oraux (décrit pour l'acénocoumarol) : un traitement concomitant peut entraîner une augmentation de l'effet anticoagulant et du risque hémorragique. Un contrôle plus fréquent du taux de prothrombine et une surveillance de l'INR sont nécessaires. Une adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par cisapride et 8 jours après son arrêt doit être envisagée.

Associations à prendre en compte

Une majoration transitoire de l'effet sédatif du diazépam par augmentation de sa vitesse d'absorption peut apparaître.

Cimétidine : légère augmentation de la biodisponibilité du cisapride considérée comme non cliniquement significative.

Les effets sédatifs de l'alcool peuvent être augmentés.

4.6. Grossesse et allaitement

Chez l'animal, il n'y a pas d'effet sur la fertilité, ni d'effet embryotoxique ni d'effet primaire tératogène. Dans une étude chez l'homme portant sur une large population, le cisapride n'a pas montré d'augmentation d'anomalies foetales. Toutefois, le bénéfice thérapeutique attendu doit être évalué par rapport au risque potentiel avant que PREPULSID ne soit administré pendant la grossesse, particulièrement durant le premier trimestre.

Bien que l'excrétion dans le lait maternel soit faible, la femme allaitante doit être avertie de ne pas allaiter lors d'un traitement sous PREPULSID.

4.7. Effets sur la capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines

PREPULSID n'affecte pas les fonctions psychomotrices et n'induit pas de sédation ou de somnolence. PREPULSID peut, toutefois, accélérer l'absorption des dépresseurs du système nerveux central, tels que les barbituriques et l'alcool. La prudence doit donc être recommandée lorsque PREPULSID est administré avec ces médicaments.

4.8. Effets indésirables

Des cas d'allongement du QT ont été rapportés chez des prématurés, pour des doses dépassant habituellement 0,8 mg/kg/jour.

Des cas d'allongement de l'intervalle QT et/ou de survenue de troubles du rythme ventriculaire graves parfois mortels, à type de torsades de pointes, tachycardie ventriculaire et fibrillation ventriculaire ont été rapportés. Dans la plupart des cas, les patients étaient polymédiqués, recevaient des inhibiteurs du CYP3A4 et/ou étaient porteurs de pathologies cardiaques préexistantes ou de facteurs favorisant la survenue de ce type de troubles du rythme (Cf. rubrique 4.5 « Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions », 4.3 « Contre-indications » et 4.4 « Mises en garde »).

Les effets indésirables suivants ont aussi été rapportés :

Fréquents (>1/100<1/10)

En raison de l'action pharmacologique du produit, des crampes abdominales passagères, des borborygmes et une diarrhée peuvent survenir.

Peu fréquents (>1/1000<1/100)

Ont été occasionnellement rapportées des réactions d'hypersensibilité, incluant rash, urticaire et prurit, des céphalées légères et passagères ou des sensations de tête vide. Une augmentation dose-dépendante de la fréquence des mictions a également été rapportée.

Très rares (<1/10 000)

Quelques cas isolés de convulsions et de syndromes extra-pyramidaux. Des rares cas réversibles de gynécomastie et de galactorrhée, parfois associés à une hyperprolactinémie, ont également été rapportés. Des anomalies réversibles de la fonction hépatique avec ou sans cholestase ont été rapportées. Bronchospasme.

4.9. Surdosage

Symptômes: Les symptômes survenant lors d'un surdosage sont des crampes abdominales et une augmentation de la fréquence des selles. Un allongement de l'intervalle QT est possible ainsi que des troubles du rythme ventriculaire graves notamment à type de torsades de pointes.

Traitement: En cas de surdosage, l'hospitalisation est nécessaire. L'administration de charbon activé et une surveillance clinique et électrocardiographique sont recommandés. Les facteurs favorisant la prolongation de l'intervalle QT tels qu'un déséquilibre électrolytique (en particulier hypokaliémie ou hypomagnésémie) et une bradycardie doivent être recherchés et corrigés.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : stimulant de la motricité digestive.

Code ATC : A03F A02.

Les études *in vitro* ont montré que le cisapride est un agoniste des récepteurs de la sérotonine (5-HT₄).

Le cisapride augmente la motricité gastro-intestinale.

Le mécanisme d'action du cisapride est essentiellement lié à une stimulation de la libération physiologique d'acétylcholine à partir des plexus myentériques.

Le cisapride ne stimule pas les récepteurs muscariniques ou nicotiniques et n'inhibe pas l'activité acétylcholinestérasique.

Le cisapride est dépourvu d'activité bloquante au niveau des récepteurs dopaminergiques aux doses thérapeutiques.

Effets sur la motilité gastro-intestinale :

- Oesophage : le cisapride augmente l'activité péristaltique oesophagienne ; le cisapride augmente la pression du sphincter inférieur de l'oesophage chez le volontaire sain comme chez le sujet atteint de reflux gastro-oesophagien et améliore la clairance oesophagienne.
- Estomac : le cisapride augmente la contractilité gastrique et duodénale ; le cisapride améliore la vidange gastrique et duodénale.
- Intestin : le cisapride augmente l'activité propulsive intestinale et accélère le transit de l'intestin grêle et du côlon.

Le début de l'action pharmacologique du cisapride survient entre 30 et 60 minutes environ après administration par voie orale.

Autres effets :

- En raison de son absence d'effets cholinomimétiques directs, le cisapride n'augmente pas la sécrétion gastrique basale ou stimulée par la pentagastrine.
- En raison de sa faible affinité pour les récepteurs dopaminergiques, le cisapride n'entraîne que rarement des augmentations du taux de prolactine.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Après administration par voie orale chez l'homme, le cisapride est rapidement et complètement absorbé, mais, en raison d'un important métabolisme au niveau intestinal et d'un effet de premier passage hépatique, sa biodisponibilité absolue est de 40 à 50 %. Le pic plasmatique est atteint entre 1 et 2 heures.

La meilleure biodisponibilité est obtenue par une prise 15 minutes avant un repas. Le cisapride est principalement métabolisé au niveau du cytochrome P450 3A4 ; il est principalement métabolisé par N-déalkylation oxydative et hydroxylation aromatique. Le norcisapride est l'un des principaux métabolites. La demi-vie d'élimination plasmatique du cisapride est d'environ 10 heures.

L'excrétion s'effectue en proportions presque égales dans les urines et les fèces, essentiellement sous forme de métabolites. L'excrétion dans le lait maternel est très faible.

La cinétique du cisapride est linéaire pour des doses entre 5 et 20 mg. A l'état d'équilibre, les concentrations plasmatiques, mesurées à la première prise du matin et aux pics du soir, fluctuent entre 10-20 ng/ml et 30-60 ng/ml pour une dose de 5 mg 3 fois par jour et entre 20-40 ng/ml et 50-100 ng/ml pour une dose de 10 mg 3 fois par jour. Après administrations répétées, il n'y a pas d'accumulation ni de modification du métabolisme.

L'insuffisance rénale n'entraîne pas de modification des paramètres cinétiques en dehors de l'accumulation de norcisapride.

Chez les insuffisants hépatiques, on peut observer un allongement de la demi-vie d'élimination plasmatique sans modification de la biodisponibilité.

Chez les patients âgés, les taux plasmatiques à l'équilibre sont généralement plus élevés (augmentation modérée de la biodisponibilité). Cependant, les doses thérapeutiques sont similaires à celles utilisées chez les patients plus jeunes.

Le cisapride est fortement lié aux protéines plasmatiques (97,5 %).

5.3. Données de sécurité précliniques

Des études d'électrophysiologie cardiaque *in vitro* et *in vivo* ont montré que le cisapride peut, dans certaines conditions, prolonger la repolarisation cardiaque. Un allongement de l'intervalle QT peut, dans ces conditions, en résulter.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Suspension buvable :

Saccharose, cellulose microcristalline et carmellose sodique, hypromellose, polysorbate 20, chlorure de sodium, parahydroxybenzoates de méthyle et de propyle, arôme cerise, eau purifiée.

La suspension contient 200 mg de saccharose par ml.

Comprimé :

Lactose, amidon de maïs, cellulose microcristalline, polyvidone, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre, polysorbate 20.

6.2. Incompatibilités

Aucune incompatibilité majeure chimique ou physique n'est connue à ce jour.

6.3. Durée de conservation

3 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

Conserver à une température inférieure à 40 ° C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Suspension buvable 1 mg/ml Adultes:

Flacon (verre brun) de 200 ml avec cuillère-mesure

Comprimé :

Boîtes de 40 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium).

Suspension buvable 1 mg/ml Enfants et Nourrissons :

Flacon (verre brun) de 100 ml avec une mesurette graduée

6.6. Instructions pour l'utilisation et la manipulation et l'élimination

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

JANSSEN-CILAG

1, rue Camille Desmoulins

TSA 91003

92787 ISSY LES MOULINEAUX

CEDEX 9

8. PRESENTATION ET NUMERO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE

Suspension buvable 1 mg/ml Adultes :

330 895.1 : Flacon de 200 ml de suspension buvable

Comprimé :

330 828.2 : 40 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/PE/PVDC/Aluminium).

Suspension buvable 1 mg/ml Enfants et Nourrissons :

330 894.5 : Flacon de 100 ml de suspension buvable

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/ DE RENOUVELLEMENT DE L' AUTORISATION

10. DATE DE REVISION DU TEXTE

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

Prescription initiale hospitalière annuelle.

Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en gastro-entérologie, pédiatrie, endocrinologie et médecine interne.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.