

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cidine 1 mg Comprimidos
Cidine 1 mg/5 ml Solución oral
Cidine 1 mg Granulado para suspensión oral en sobres

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cidine 1 mg Comprimidos:

Cada comprimido contiene 1 mg de cinitaprida (como tartrato ácido).
Excipiente con efecto conocido: 111 mg de lactosa.

Cidine 1 mg/5 ml Solución oral:

5 ml de solución oral contienen 1 mg de cinitaprida (como tartrato ácido).
Excipiente con efecto conocido: 2,975 g de sorbitol (E 420).

Cidine 1 mg Granulado para suspensión oral en sobres:

Cada sobre contiene 1 mg de cinitaprida (como tartrato ácido)
Excipiente con efecto conocido: 1,5393 g de sorbitol (E 420).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cidine 1mg Comprimidos

Comprimidos redondos, biselados, de color amarillo claro y ranurados en su cara superior.

Cidine 1 mg/5 ml Solución oral

Solución transparente homogénea, sin sedimentación, de color amarillo y con olor a mandarina.

Cidine 1 mg Granulado para suspensión oral en sobres

Granulado con aspecto a polvo fino y suelto de color amarillento y con olor a anís.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

- Tratamiento de la dispepsia tipo dismotilidad leve-moderada.
- Como tratamiento coadyuvante del reflujo gastroesofágico en pacientes en los que los inhibidores de la bomba de protones se hayan mostrado insuficientes.

4.2 Posología y forma de administración

Comprimidos:

Adultos (mayores de 20 años): 1 comprimido, 3 veces al día, 15 minutos antes de cada comida.

Solución oral:

Adultos (mayores de 20 años): Una medida de 5 ml, 3 veces al día, 15 minutos antes de cada comida. Emplear únicamente el vasito dosificador graduado contenido en el envase. Medir en el vasito dosificador la dosis indicada, beber directamente del vasito y lavarlo después de cada utilización.

Granulado para suspensión oral en sobres:

Adultos (mayores de 20 años): 1 sobre, 3 veces al día, 15 minutos antes de cada comida, dispersando su contenido en un vaso de agua.

No es más eficaz ni conveniente aumentar la dosis recomendada.

Población pediátrica:

No se aconseja la administración de cinitaprida en niños y adolescentes, por no disponer de experiencia de su uso en estos grupos de edades.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Cinitaprida no debe administrarse a pacientes en los que la estimulación de la motilidad gástrica pueda resultar perjudicial, ya sea por la presencia de hemorragias, obstrucciones o perforaciones, ni tampoco a pacientes con probada disquinesia tardía a neurolépticos.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

En pacientes de edad avanzada sometidos a tratamientos prolongados, pueden originarse disquinesias tardías.

Aunque estudios *in vitro* a concentraciones muy por encima de las concentraciones plasmáticas encontradas en la clínica sugieren que cinitaprida puede prolongar la repolarización cardíaca, estudios *in vivo*, tanto en animales como en humanos, han mostrado la ausencia de efecto sobre el electrocardiograma y en especial sobre el intervalo QT.

Advertencias sobre excipientes

Cidine 1 mg Comprimidos:

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Cidine 1 mg/5 ml Solución oral:

Este medicamento contiene sorbitol. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.

Cidine 1 mg Granulado para suspensión oral en sobres:

Este medicamento contiene sorbitol. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La estimulación del vaciado gástrico que produce cinitaprida puede alterar la absorción de algunos fármacos. El paciente debe indicar al médico si está en tratamiento con otros fármacos.

Potencia los efectos de las fenotiazinas y otros antidopaminérgicos sobre el Sistema Nervioso Central.

Puede disminuir el efecto de la digoxina mediante una reducción en su absorción.

Sus acciones sobre el tracto digestivo pueden reducirse por los anticolinérgicos atropínicos y los analgésicos opiáceos.

Su administración unida a alcohol, tranquilizantes, hipnóticos o narcóticos potencia los efectos sedantes.

In vitro, cinitaprida se metaboliza mayoritariamente a través del CYP3A4 (y en menor medida del CYP2C8), por lo que el uso concomitante, oral o parenteral, de fármacos que inhiben significativamente este isoenzima podría alterar su farmacocinética; ejemplos de tales fármacos son:

- Azoles antifúngicos como ketoconazol, itraconazol, miconazol y fluconazol. De todos modos un estudio en humanos a dosis repetidas de cinitaprida en ausencia y en presencia de ketoconazol ha mostrado que la interacción farmacocinética no es grande, ya que el promedio de los valores del área bajo la curva de cinitaprida aumentó aproximadamente 2 veces (rango: 0,9 – 4,3; I.C. 95%: 1,5 – 2,4).
- VIH inhibidores de la proteasa, principalmente indinavir y ritonavir.
- Antibióticos macrólidos como eritromicina, claritromicina o troleandomicina.
- El antidepresivo nefazodona.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

No se dispone de datos de fertilidad con el uso de cinitaprida en humanos.

Embarazo

No hay datos relativos al uso de cinitaprida en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de cinitaprida durante el embarazo.

En caso de ser necesaria su utilización el médico debe valorar la relación riesgo/beneficio.

Lactancia

Se desconoce si cinitaprida se excreta en la leche materna. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de cinitaprida durante la lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Durante el tratamiento con cinitaprida deben evitarse situaciones que requieran un estado especial de alerta, como la conducción de vehículos o el manejo de maquinaria peligrosa.

4.8 Reacciones adversas

Cinitaprida ha sido ampliamente estudiada en voluntarios sanos adultos y en pacientes con trastornos de la motilidad gastrointestinal, tanto en ensayos controlados con placebo como en otros ensayos clínicos de diseño abierto comparativos y no comparativos. También se dispone de experiencia post-comercialización desde la primera autorización de cinitaprida en 1989.

En la tabla siguiente se enumeran las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos y en la experiencia post-comercialización de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes (de $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras (de $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$).

Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes: somnolencia Frecuencia no conocida*: reacciones extrapiramidales**
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuencia no conocida*: erupción, prurito, angioedema
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuencia no conocida*: ginecomastia, galactorrea

*Frecuencia desconocida (no puede ser estimado a partir de los datos disponibles)

**Pueden originarse reacciones extrapiramidales con espasmos de los músculos de la cara, cuello y lengua, que desaparecen suspendiendo el tratamiento

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9 Sobredosis

Por sobredosificación pueden aparecer somnolencia, desorientación y reacciones extrapiramidales que normalmente desaparecen al suspender el tratamiento. De persistir los síntomas se practicará lavado de estómago y se administrará medicación sintomática. Las reacciones extrapiramidales se controlan con la administración de antiparkinsonianos, anticolinérgicos o antihistamínicos con propiedades anticolinérgicas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Procinéticos, código ATC: A03FA

Cinitaprida es una ortopramida con actividad procinéctica a nivel del tracto gastrointestinal que posee una marcada acción procolinérgica. Mediante el bloqueo de los receptores presinápticos para la serotonina, aumenta la liberación de la misma resultando en una mayor actividad serotoninérgica. Su actividad antidopaminérgica, aunque discreta, contribuye al efecto terapéutico.

La administración de cinitaprida en animales de experimentación ha demostrado que ejerce su acción procinética desde el esfínter esofágico inferior hasta el intestino grueso. Cinitaprida favorece la evacuación gástrica de semisólidos en la rata; estimula la motilidad en íleon aislado de cobayo; incrementa la presión intraluminal en el estómago, duodeno e íleon en el perro consciente; e incrementa la presión del esfínter esofágico inferior y la actividad mecánica del duodeno y colon en el perro anestesiado. Acelera el tránsito intestinal en el ratón.

En ensayos clínicos efectuados en pacientes y en voluntarios sanos, cinitaprida ha demostrado que antagoniza la gastroparesia y los vómitos inducidos por L-dopa.

En un estudio comparativo con placebo la cinitaprida aceleró de forma significativa el tiempo de evacuación gástrica en pacientes con retraso patológico del vaciamiento gástrico. Cinitaprida mejora la sintomatología clínica de los pacientes con dispepsia asociada a enlentecimiento del vaciamiento gástrico y retraso del tránsito gastrointestinal.

En pacientes afectados de reflujo gastroesofágico, cinitaprida reduce el número y la duración de los episodios de reflujo, así como el tiempo con pH esofágico inferior a 4, mejorando notablemente la sintomatología propia de esta enfermedad. La eficacia en este último caso puede deberse no sólo al incremento de la presión del esfínter esofágico inferior sino también a la facilitación del vaciamiento gástrico.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de la cinitaprida en ratas, tras su administración endovenosa, se ajustó mejor a un modelo bicompartimental, con un volumen de distribución amplio (9,9 l/kg) y una velocidad de eliminación relativamente lenta (51-83 min). No se detectaron metabolitos en plasma al utilizar esta vía de administración.

Cuando se administró por vía oral se demostró que existe un importante metabolismo de primer paso. Un 30% de la dosis administrada se recuperó en bilis de 48 horas.

Estudios realizados in vitro en microsomas recombinantes sugieren que cinitaprida se metaboliza a través del CYP3A4 y en menor medida del CYP2C8.

Los estudios farmacocinéticos realizados en el hombre se han efectuado después de la administración oral e intramuscular con dosis superiores a las terapéuticas, debido a la ausencia de un método analítico con la suficiente sensibilidad para detectar las concentraciones plasmáticas que se alcanzan con la dosis recomendada.

Dichos estudios han demostrado que tras la administración oral de cinitaprida se alcanzan niveles plasmáticos máximos a las dos horas. La semivida de eliminación es de 3 a 5 horas durante las primeras 8 horas, con una semivida residual superior a las 15 horas a partir de este momento, aunque con unos niveles plasmáticos extremadamente bajos.

Dicho perfil farmacocinético aconseja, como régimen posológico más adecuado, la administración fraccionada tres veces al día. No se ha observado acumulación tras la administración repetida de cinitaprida.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Cinitaprida posee una baja toxicidad y un elevado índice terapéutico. Los estudios de toxicidad subcrónica y crónica, tanto en ratas como en perros, no han dado lugar a efectos inesperados confirmando la inocuidad de cinitaprida a largo plazo.

Los estudios de toxicidad reproductiva y mutagenicidad no han puesto de manifiesto ninguna anomalía. Estudios electrofisiológicos in vitro muestran que cinitaprida, bajo ciertas condiciones, puede prolongar la repolarización cardíaca. A concentraciones mayores de 100 veces la concentración plasmática encontrada en humanos a la dosis terapéutica, cinitaprida bloquea de forma dosis-dependiente los canales HERG expresados en células HEK-293 y prolonga la duración del potencial de acción en fibras aisladas de Purkinje de cerdo. Por el contrario, a dosis muy altas (30 mg/kg por vía oral) carece de efecto sobre el intervalo QT en estudios electrofisiológicos in vivo en cobayos conscientes.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Comprimidos

Carboximetilalmidón de sodio (de patata).

Celulosa en polvo.

Lactosa anhidra.

Sílice coloidal.

Estearato de magnesio (E470b).

Solución oral

Sorbitol (E420).

Propilenglicol.

Ácido benzoico (E210).

Esencia de mandarina.

Agua purificada.

Edetato disódico.

Granulado para suspensión oral en sobres

Manitol (E421).

Povidona (E1201).

Sorbitol (E420).

Metilcelulosa (E461).

Sacarina de sodio (E954).

Dióxido de titanio (E171).

Anetol.

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Período de validez

Comprimidos: 5 años.

Granulado para suspensión oral en sobres: 3 años.

Solución oral: 2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

Mantener en el interior de su estuche, al abrigo del calor y humedad excesivos.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Cidine 1 mg Comprimidos: Blister de PVC/Aluminio. Envase de 50 comprimidos.

Cidine 1 mg/5 ml Solución oral: Frasco de vidrio topacio, con cápsula Pilfer-Proof y obturador de polietileno. Frasco de 250 ml con vasito dosificador graduado.

Cidine 1 mg Granulado para suspensión oral en sobres: Sobres rectangulares de complejo papel/aluminio/polietileno. Envase de 50 sobres.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

ALMIRALL, S.A.

General Mitre, 151

08022 – Barcelona

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Cidine 1 mg Comprimidos: 58.459

Cidine 1 mg/5 ml Solución oral: 58.460

Cidine 1 mg Granulado para suspensión oral en sobres: 59.683

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Cidine 1 mg Comprimidos:

Primera autorización: 1/diciembre/1989

Renovación de la autorización: 28/septiembre/2007

Cidine 1 mg/5 ml Solución oral:

Primera autorización: 1/diciembre/1989

Renovación de la autorización: 28/septiembre/2007

Cidine 1mg Granulado para suspensión oral en sobres:

Primera autorización: 1/marzo/1993

Renovación de la autorización: 28/septiembre/2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre 2014