

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Gapulsid 1 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 1 mg de cinitaprida (como hidrógeno tartrato)

Excipiente con efecto conocido: 105 mg de lactosa.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimido redondo, biconvexos, de color amarillo, con un diámetro aproximado de 7,3 mm ± 0,5 mm.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Cinitaprida está indicado en pacientes adultos:

- 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

Posología

Adultos (mayores de 20 años de edad): 1 comprimido, 3 veces al día, 15 minutos antes de cada comida. No es más eficaz ni conveniente aumentar la dosis recomendada.

Población pediátrica

No se recomienda la administración de cinitaprida en niños y adolescentes, ya que no existe experiencia de su uso en estos grupos de edad.

Forma de administración.

Vía oral.

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:

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

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.

La cinitaprida 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 esta 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

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.

Fertilidad

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

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de este medicamento sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante. 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 ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

| Sistema de clasificación de órganos y sistemas | Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) | Frecuencia no conocida |
|---|--|-------------------------------|
| Trastornos del sistema nervioso | somnolencia | reacciones extrapiramidales * |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | | erupción, prurito, angioedema |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama | | ginecomastia, galactorrea |

* 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: Medicamentos para alteraciones funcionales gastrointestinales. Procinéticos, código ATC: A03FA08.

Mecanismo de acción

Cinitaprida es una ortopramida con actividad procinética 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.

Efectos farmacodinámicos

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.

Eficacia clínica y seguridad

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

Distribución

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.

Biotransformación

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

Eliminación

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

Lactosa
Celulosa microcristalina (E460)
Carboximetilalmidón sódico Tipo A
Sílice coloidal anhidra
Estearato de magnesio (E470b)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blísteres de PVC/PVDC/Al. Envase de 50 y 100 comprimidos.
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

Novatin Limited
230, Second Floor
Eucharistic Congress Road,
MST9039 Mosta, Malta

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Junio 2023

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Abril 2023

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es>.