

# **הודעה על החמרה (מידע בטיחות) בעלון לצרכן** **(מעודכן 3102.50)**

תאריך 29.7.2014

שם תכשיר באנגלית ומספר הרישום **MOTILIUM TABLETS (013-03-24314-00)**

שם בעל הרישום **J-C Health Care Ltd.**

**טופס זה מיועד לפרוט החמרות בלבד !**

ההחמרות המבוקשות		
פרק בעלון	טקסט נוכחי	טקסט חדש
למה מיועדת התרופה?	<p>מוטיליום הינו תכשיר גסטרוקינטי (המגביר תנועתיות או התכווצות מערכת העיכול)</p> <p>התכשיר משמש</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- טיפול בתופעות או אי נוחות הקשורות לריקון איטי של מערכת העיכול כגון: תחושת מלאות, נפוחות בבטן, בחילות, הקאות, גיהוק מוגזם, צרבת או כאב בבטן העליונה.</li> <li>- טיפול באי-נוחות הקשורה לחזרת התוכן החומצי של הקיבה לושט כגון גיהוק וצרבת.</li> <li>- טיפול בבחילות והקאות כתוצאה מסיבות שונות.</li> </ul>	<p>מוטיליום הינו תכשיר גסטרוקינטי (המגביר התכווצות מערכת העיכול)</p> <p>התכשיר משמש</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- טיפול בתופעות או אי נוחות הקשורות לריקון איטי של מערכת העיכול כגון: תחושת מלאות, נפוחות בבטן, בחילות, הקאות, גיהוק מוגזם, צרבת או כאב בבטן העליונה.</li> <li>- טיפול באי-נוחות הקשורה לחזרת התוכן החומצי של הקיבה לושט כגון גיהוק וצרבת.</li> <li>- טיפול בבחילות והקאות כתוצאה מסיבות שונות.</li> </ul>
אין להשתמש בתרופה אם	<p>אתה רגיש (אלרגי) לחומר הפעיל או לכל אחד מהמרכיבים הנוספים אשר מכילה התרופה) ראה סעיף 6 "מידע נוסף".</p> <p>הינך סובל מדימום בבטן, עוויתות קשות בבטן או מצואה שחורה לאורך זמן</p> <p>הינך סובל מחסימה או פרפורציה של המעי</p> <p>הינך מניקה</p> <p>הינך סובל מפרולקטינומה-הפרשת יתר של פרולקטין עקב מחלה בבלוטת יותרת המוח</p> <p>הינך נטל תרופות מסוימות העלולות להאט את קצב חילוף החומרים) מטבוליזם של תרופות אחרות ואף להשפיע על קצב הלב כגון: קטוקונזול במתן דרך הפה, פלוקונזול ווריקונזול (תכשירים לטיפול בזיהום פטרייתי), קלריתרומיצין, טליתרומיצין או אריתרומיצין (תכשירים אנטיביוטיים) (או אמידרון) לטיפול בהפרעות בקצב הלב.</p> <p>הינך סובל מדימום בבטן, עוויתות קשות בבטן או מצואה שחורה לאורך זמן</p> <p>הינך סובל מחסימה או פרפורציה של המעי</p> <p>הינך סובל או שסבלת בעבר ממחלות כבד אם במהלך הטיפול הינך מרגיש קצב לב חריג, הפסק ליטול מוטיליום ופנה לרופא.</p>	<p>אתה רגיש (אלרגי) לחומר הפעיל או לכל אחד מהמרכיבים הנוספים אשר מכילה התרופה) ראה סעיף 6 "מידע נוסף".</p> <p>הינך סובל מדימום בבטן, עוויתות קשות בבטן או מצואה שחורה לאורך זמן</p> <p>הינך סובל מחסימה או פרפורציה של המעי</p> <p>הינך מניקה</p> <p>הינך סובל מפרולקטינומה-הפרשת יתר של פרולקטין עקב מחלה גידול בבלוטת יותרת המוח</p> <p>הינך סובל או שסבלת בעבר ממחלות כבד</p> <p>יש לך א.ק.ג. אשר מעיד על בעיית לב המכונה "הארכה של מקטע QT".</p> <p>יש לך או היית לך בעייה בה הלב אינו יכול להזרים דם במידה מספקת לרקמות הגוף (מצב המכונה כשל לבבי).</p> <p>יש לך בעייה בגורמת לרמות נמוכות או גבוהות של אשלגן בדם.</p> <p>הינך נטל תרופות מסוימות (ראה מטה בסעיף "אם אתה לוקח, או אם לקחת לאחרונה, תרופות אחרות כולל תרופות ללא מרשם ותוספי מזון")</p> <p>העלולות להאט את קצב חילוף החומרים (מטבוליזם) של תרופות אחרות ואף להשפיע על קצב הלב כגון: קטוקונזול במתן דרך הפה, פלוקונזול ווריקונזול (תכשירים לטיפול בזיהום פטרייתי), קלריתרומיצין, טליתרומיצין או אריתרומיצין (תכשירים אנטיביוטיים) (או אמידרון) לטיפול בהפרעות בקצב הלב.</p> <p>הינך סובל מדימום בבטן, עוויתות קשות בבטן או מצואה שחורה לאורך זמן</p> <p>הינך סובל מחסימה או פרפורציה של המעי</p> <p>הינך סובל או שסבלת בעבר ממחלות כבד</p> <p>אם במהלך הטיפול הינך מרגיש קצב לב חריג, הפסק ליטול מוטיליום ופנה לרופא.</p>

**אזהרות מיוחדות**  
**הנוגעות לשימוש**  
**בתרופה**

- הטבליות אינן מתאימות לשימוש בילדים  
שמשקלם מתחת ל-35 ק"ג ובילדים מתחת ל-12 שנים  
- אם הינך רגיש למזון כלשהו או לתרופה כלשהי, עליך להודיע על כך לרופא לפני נטילת התרופה.  
- מוטיליום לא מומלצת לשימוש באנשים עם מחלות לב, ללא השגחת רופא.  
- מספר מחקרים הראו כי מוטיליום עלולה להיות קשורה בעלייה בסיכון להפרעות קצב או מוות לבבי פתאומי. סיכון זה עלול להיות גבוה יותר בחולים בגיל 60 ומעלה ובמינון יומי של 30 מ"ג ויותר. יש להשתמש במינון המינימלי האפשרי האפקטיבי בילדים ובמבוגרים. אם במהלך הטיפול הינך מרגיש קצב לב חריג, הפסק ליטול מוטיליום ופנה לרופא.  
תופעות הלוואי הבאות מופיעות בתדירות רבה יותר בילדים מאשר במבוגרים:  
- תנועות ללא שליטה כמו רעידות של השרירים, עוויתות או התקשחות, תחושת חוסר מנוחה או קושי לשבת במנוחה, תנועות איטיות  
- פירכוסים  
- תחושת חוסר שקט  
מנת מוטיליום הניתנת לילד צריכה להיות המנה הנמוכה ביותר הנדרשת ויש למדוד אותה בדיוקנות.  
- הטבליות מכילות לקטוז לכן אינן מתאימות לאנשים הסובלים מחסר באנזים המפרק את הלקטוז, הסוכר הנמצא בחלב ומוצריו (אי סבילות ללקטוז), או לאנשים הסובלים מגלקטוזמיה או במקרה של בעיה בספיגת גלוקוז-גלקטוז (חוסר יכולת לעכל פחממות וסוכרים הנמצאים בסוגי מזון שונים כולל עמילנים, חלב ומוצריו).

- הטבליות אינן מתאימות לשימוש בילדים מתחת ל-12 שנים  
שמשקלם מתחת ל-35 ק"ג ובילדים מתחת ל-12 שנים  
-טרם נטילת התרופה צור קשר עם הרופא שלך אם:  
\*הינך סובל מבעיות כבד (בעיות תפקוד כבד או כשל כבדי) (ראה "אין להשתמש בתרופה אם")  
\*הינך סובל מבעיות בכליות (בעיות תפקוד כלייתי או כשל כלייתי). התייעץ עם הרופא במקרה של שימוש ממושך מאחר וייתכן ותצטרך לקחת מינון קטן יותר או לקחת את התרופה בתדירות נמוכה יותר. כמו כן ייתכן והרופא ירצה לבדוק אותך.  
- מספר מחקרים הראו כי מוטיליום עלולה להיות קשורה בעלייה בסיכון להפרעות קצב או מוות לבבי פתאומי (דום לב). סיכון זה עלול להיות גבוה יותר בחולים בגיל 60 ומעלה ובמינון יומי של 30 מ"ג ויותר.  
הסיכון גם עולה כאשר מוטיליום נלקח יחד עם תרופות מסוימות. יידע את הרופא במידה והינך לוקח תרופות לטיפול בזיהומים (פיטרייטים או חיידקים) ו/או אם יש לך בעיות לב או איידס (HIV) ראה מטה בסעיף "אם אתה לוקח, או אם לקחת לאחרונה, תרופות אחרות כולל תרופות ללא מרשם ותוספי מזון".  
יש להשתמש במינון המינימלי האפשרי האפקטיבי בילדים ובמבוגרים. אם במהלך הטיפול הינך מרגיש קצב לב חריג, הפסק ליטול מוטיליום ופנה לרופא.  
במהלך הטיפול במוטיליום במידה ואתה חווה הפרעות בקצב הלב כגון דפיקות לב, קשיי נשימה, איבוד הכרה, צור קשר עם הרופא. יש להפסיק טיפול עם מוטיליום.  
-אם הינך רגיש למזון כלשהו או לתרופה כלשהי, עליך להודיע על כך לרופא לפני נטילת התרופה.  
-מוטיליום לא מומלצת לשימוש באנשים עם מחלות לב, ללא השגחת רופא.  
-מספר מחקרים הראו כי מוטיליום עלולה להיות קשורה בעלייה בסיכון להפרעות קצב או מוות לבבי פתאומי. סיכון זה עלול להיות גבוה יותר בחולים בגיל 60 ומעלה ובמינון יומי של 30 מ"ג ויותר.  
יש להשתמש במינון המינימלי האפשרי האפקטיבי בילדים ובמבוגרים. אם במהלך הטיפול הינך מרגיש קצב לב חריג, הפסק ליטול מוטיליום ופנה לרופא.  
תופעות הלוואי הבאות מופיעות בתדירות רבה יותר בילדים מאשר במבוגרים:  
-תנועות ללא שליטה כמו רעידות של השרירים, עוויתות או התקשחות, תחושת חוסר מנוחה או קושי לשבת במנוחה, תנועות איטיות  
-פירכוסים  
-תחושת חוסר שקט  
מנת מוטיליום הניתנת לילד צריכה להיות המנה הנמוכה ביותר הנדרשת ויש למדוד אותה בדיוקנות.  
-הטבליות מכילות לקטוז לכן אינן מתאימות לאנשים הסובלים מחסר באנזים המפרק את הלקטוז, הסוכר הנמצא בחלב ומוצריו (אי סבילות ללקטוז), או לאנשים הסובלים מגלקטוזמיה או במקרה של בעיה בספיגת גלוקוז-גלקטוז (חוסר יכולת לעכל פחממות וסוכרים הנמצאים בסוגי מזון שונים כולל עמילנים, חלב ומוצריו).  
  
לפני הטיפול במוטיליום טבליות ספר לרופא אם:  
הנך סובל או סבלת בעבר מליקוי בתיפקוד הכליות. אם הינך נוטל את התרופה למשך תקופה ארוכה ייתכן ורופאך ירצה להתאים

		<p>את המינון.</p> <p>הנך סובל או שסבלת בעבר מבעיות בלב בכלל זה אי-ספיקת לב, התקף לב בעבר, אנגינה (כאבים בחזה), אי-סדירות בקצב הלב הכוללת קצב לב בלתי-סדיר איטי או מהיר.</p>
<p><b>אם אתה לוקח, או אם לקחת לאחרונה, תרופות אחרות כולל תרופות ללא מרשם ותוספי מזון, ספר על כך לרופא או לרוקח. במיוחד יש ליידע את הרופא או הרוקח אם אתה לוקח:</b></p>	<p>(X) תרופות המאיטות את פעילות הקיבה והמעי כגון תרופות אנטיכולינרגיות.</p> <p>(X) תרופות הנלקחות לטיפול בעודף חומצה בקיבה יכולות להלקח במהלך הטיפול במוטיליום אולם יש להפריד בין נטילת מוטיליום לנטילתן. יש לקחת מוטיליום <u>טבליות לפני</u> האוכל ואת התרופה לטיפול בעודף חומצה בקיבה לאחר האוכל.</p> <p>(X) תרופות לטיפול בפטרת מקבוצת האזולים כגון: איטרקונזול.</p> <p>(X) תרופות מסוימות לטיפול באיידס כגון: אמפרנאוור, אטזאנאוור, פוסאמפרנאוור, אינדינאוור, נלפינאוור, ריטונאוור וסקווינאוור.</p> <p>(X) תכשירים ממשפחת חוסמי תעלות הסידן לטיפול ביתר לחץ דם כגון דילטיאזם או ווראפמיל.</p> <p>(X) אפרפיטנט להפחתת בחילות הנובעות מטיפול כימותרפי נגד סרטן.</p> <p>(X) נפאזודון לטיפול בדיכאון.</p> <p>(X) אין לקחת מוטיליום אם הינך נוטל/ת תרופות מסוימות היכולות להאט את קצב חילוף החומרים (מטבוליזם) של תרופות אחרות כגון: קטוקונזול במתן דרך הפה פלוקונזול, ווריקונזול (תכשירים לטיפול בזיהום פטרייתי), קלריטרומיצין, טליתרומיצין או אריטרומיצין (תכשירים אנטיביוטיים) או אמידוזון (לטיפול בהפרעות בקצב הלב). יש להוועץ ברופא לפני התחלת הטיפול.</p> <p>(X) אין לקחת תכשירים המשפיעים על קצב הלב</p>	<p><b>אל תיקח מוטיליום במידה והינך לוקח תרופות לטיפול ב:</b></p> <p><b>-זיהומים פטרייתיים כגון אזולים אוני פטרייתיים, בייחוד קטוקונזול, פלוקונזול או וריקונזול במתן דרך הפה.</b></p> <p><b>-זיהומים בקטריילים, בייחוד אריטרומיצין, קלריטרומיצין, טליתרומיצין, מוקסיפילוקסצין, פנטמיד (אלו הן אנטיביוטיקות) -בעיות לב או לחץ דם גבוה (למשל: אמידוזון, דרונדרון, קווינידין, דיזופירמיד, דופטיליד, סוטלול, דילטיאזם, ורפמיל).</b></p> <p><b>-פסיכוזות (למשל הלופרידול, פימוזיד, סרטינזול)</b></p> <p><b>-דיכאון (למשל: ציטלופרם, אסציטלופרם)</b></p> <p><b>-בעיות מערכת עיכול ומעיים (למשל צספריד, דולסטרון, פרוקלופריד)</b></p> <p><b>-אלרגיה (למשל: מקיטזין, מיזולסטיין)</b></p> <p><b>-מלריה (בייחוד הלופנטרין)</b></p> <p><b>-איידס /HIV (מעכבי פרטאזות)</b></p> <p><b>-סרטן (למשל: טורמיפן, ונדטיב, וינקמין)</b></p> <p><b>אמור לרופא אם הינך נוטל תרופות לטיפול בזיהומים, בעיות לב או איידס /HIV.</b></p> <p>(X) תרופות המאיטות את פעילות הקיבה והמעי כגון תרופות אנטיכולינרגיות.</p> <p>(X) תרופות הנלקחות לטיפול בעודף חומצה בקיבה יכולות להלקח במהלך הטיפול במוטיליום אולם יש להפריד בין נטילת מוטיליום לנטילתן. יש לקחת מוטיליום <u>טבליות לפני</u> האוכל ואת התרופה לטיפול בעודף חומצה בקיבה לאחר האוכל.</p> <p>(X) תרופות לטיפול בפטרת מקבוצת האזולים כגון: איטרקונזול.</p> <p>(X) תרופות מסוימות לטיפול באיידס כגון: אמפרנאוור, אטזאנאוור, פוסאמפרנאוור, אינדינאוור, נלפינאוור, ריטונאוור וסקווינאוור.</p> <p>(X) תכשירים ממשפחת חוסמי תעלות הסידן לטיפול ביתר לחץ דם כגון דילטיאזם או ווראפמיל.</p> <p>(X) אפרפיטנט להפחתת בחילות הנובעות מטיפול כימותרפי נגד סרטן.</p> <p>(X) נפאזודון לטיפול בדיכאון.</p> <p>(X) אין לקחת מוטיליום אם הינך נוטל/ת תרופות מסוימות היכולות להאט את קצב חילוף החומרים (מטבוליזם) של תרופות אחרות כגון: קטוקונזול במתן דרך הפה פלוקונזול, ווריקונזול (תכשירים לטיפול בזיהום פטרייתי), קלריטרומיצין, טליתרומיצין או אריטרומיצין (תכשירים אנטיביוטיים) או אמידוזון (לטיפול בהפרעות בקצב הלב). יש להוועץ ברופא לפני התחלת הטיפול.</p> <p>(X) אין לקחת תכשירים המשפיעים על קצב הלב</p>
<p><b>שימוש בתרופה ומזון</b></p>	<p>מומלץ ליטול מוטיליום 15-30 דקות לפני הארוחה ואם יש צורך לפני השינה.</p>	<p>מומלץ ליטול מוטיליום 15-30 דקות לפני הארוחה ואם יש צורך לפני השינה.</p> <p><b>קח את המוטיליום לפני הארוחה, מאחר ואם נוטלים לאחר האוכל, הספיגה של התרופה מתעכבת מעט.</b></p>
<p><b>הריון והנקה</b></p>	<p>אם הינך בהריון או חושבת שהינך בהריון, ספרי לרופאך, אשר יחליט אם הינך יכולה ליטול מוטיליום טבליות.</p> <p>אין להניק בזמן השימוש במוטיליום טבליות מאחר וכמויות קטנות של מוטיליום נמצאו בחלב של אימהות מניקות.</p>	<p><b>לא ידוע האם שימוש במוטיליום מזיק במהלך הריון.</b> אם הינך בהריון או חושבת שהינך בהריון, ספרי לרופאך, אשר יחליט אם הינך יכולה ליטול מוטיליום טבליות.</p> <p>אין להניק בזמן השימוש במוטיליום טבליות מאחר וכמויות קטנות של מוטיליום נמצאו בחלב של אימהות מניקות. <b>מוטיליום יכול לגרום לתופעות לוואי לא רצויות המשפיעות על הלב בתינוק</b></p>

<p><b>כיצד תשתמש בתרופה</b></p>	<p>תמיד יש להשתמש לפי הוראות הרופא. עליך לבדוק עם הרופא או הרוקח אם אינך בטוח לגבי אופן השימוש. המינון ואופן הטיפול יקבעו על ידי הרופא בלבד. תמיד יש ליטול את המנה הנמוכה ביותר המשפיעה עליך ואין ליטול את התרופה מעבר לנדרש. על אף הכתוב מטה תחת מינון מקובל, ייתכן והרופא יתאים את המינון לפי צרכיך. מינון מקובל: מבוגרים ומתבגרים (מעל גיל 12 שנים ובמשקל 35 ק"ג ומעלה): יש ליטול 1-2 טבליות של 10 מ"ג 3 או 4 פעמים ביום. אין ליטול יותר מ 8 טבליות (המכילות 10 מ"ג) ליום (80 מ"ג ליום) יש לבלוע את הטבליות עם מעט מים או נוזל אחר. אין ללעוס את הטבליות. מומלץ ליטול מוטיליום 15-30 דקות לפני הארוחה ואם יש צורך לפני השינה. יש להקפיד ליטול תרופות לטיפול בעודף חומצה בקיבה לאחר האוכל בעוד שמוטיליום <u>טבליות</u> יש ליטול לפני האוכל. הטבליות אינן מיועדות לילדים מעל גיל 12 ובמשקל מתחת ל- 35 ק"ג <b>אין לעבור על המנה המומלצת</b> במקרה שהנך סובלת מבעיה בכליה ומטופלת במוטיליום לטווח ארוך, ייתכן ויש צורך שהרופא יתאים את המינון. אין להשתמש בתכשיר מעל 28 ימים מבלי לראות את הרופא. משך הטיפול הוא בדרך כלל 4 שבועות, לאחר מכן על הרופא להעריך אם יש צורך להמשיך הטיפול. <b>אם שכחת ליטול את התרופה</b>, נטול אותה ברגע שנזכרת. המשך לקחת את המנות הבאות כפי שהרופא ייעץ לך. אם נטלת מנות לנטילת המנה הבאה, אל תיקח את המנה שנשכחה, קח רק את המנה הבאה. <b>אם נטלת מינון גבוה יותר של מוטיליום, צור קשר עם הרופא או מרכז הרעלות באופן מיידי, בייחוד אם ילד נטל מינון גבוה מדי.</b> במקרה של נטילת מינון יתר, ייתכן ותצטרך טיפול סימפטומטי. <b>ייתכן ותצטרך מעקב א.ק.ג. עקב אפשרות של בעיית לב המכונה הארכת מקטע QT.</b> אם נטלת בטעות מינון גבוה יותר אתה עלול לחוש את אחת מהתופעות הבאות: חוסר מנוחה, שינוי במצב העירנות, פירכוסים, בילבול, ישנוניות, תנועות לא נשלטות כגון תנועות עיניים בלתי רצוניות, בעיות יציבה כגון התפתלות של הצוואר. אם נטלת מנת יתר או אם בטעות בלע ילד מן התרופה, פנה מיד לחדר מיון של בית-חולים והבא ארזת התרופה אתך. יש להתמיד בטיפול כפי שהומלץ על ידי הרופא אין ליטול תרופות בחושך! בדוק התווית</p>	<p><b>היונק. ניתן להשתמש במוטיליום בזמן הנקה אך ורק אם הרופא מחשיב את השימוש הכרחי.</b></p> <p>תמיד יש להשתמש לפי הוראות הרופא. עליך לבדוק עם הרופא או הרוקח אם אינך בטוח לגבי אופן השימוש. המינון ואופן הטיפול יקבעו על ידי הרופא בלבד. תמיד יש ליטול את המנה הנמוכה ביותר המשפיעה עליך ואין ליטול את התרופה מעבר לנדרש. על אף הכתוב מטה תחת מינון מקובל, ייתכן והרופא יתאים את המינון לפי צרכיך. משך טיפול: <b>הסימפטומים בדרך כלל נעלמים לאחר 3-4 ימים של נטילת התרופה. אל תיקח מוטיליום במשך יותר מ-7 ימים ללא התייעצות עם הרופא.</b> מינון מקובל: מבוגרים ומתבגרים (מעל גיל 12 שנים ובמשקל 35 ק"ג ומעלה): יש ליטול 1-2 טבליות של 10 מ"ג 3 או 4 פעמים ביום. אין ליטול יותר מ 8 טבליות (המכילות 10 מ"ג) ליום (80 מ"ג ליום) יש לבלוע את הטבליות עם מעט מים או נוזל אחר. אין ללעוס את הטבליות. מומלץ ליטול מוטיליום 15-30 דקות לפני הארוחה ואם יש צורך לפני השינה. יש להקפיד ליטול תרופות לטיפול בעודף חומצה בקיבה לאחר האוכל, הספיגה שלו מתעכבת מעט. יש לבלוע את הטבליות עם מעט מים או נוזל אחר. אין ללעוס את הטבליות. <b>אין ליטול יותר משלוש טבליות ביום.</b> מומלץ ליטול מוטיליום 15-30 דקות לפני הארוחה ואם יש צורך לפני השינה. יש להקפיד ליטול תרופות לטיפול בעודף חומצה בקיבה לאחר האוכל בעוד שמוטיליום <u>טבליות</u> יש ליטול לפני האוכל. הטבליות אינן מיועדות לילדים מעל גיל 12 ובמשקל מתחת ל- 35 ק"ג <b>אין לעבור על המנה המומלצת</b> במקרה שהנך סובלת מבעיה בכליה ומטופלת במוטיליום לטווח ארוך, ייתכן ויש צורך שהרופא יתאים את המינון. אין להשתמש בתכשיר מעל 28 ימים מבלי לראות את הרופא. משך הטיפול הוא בדרך כלל 4 שבועות, לאחר מכן על הרופא להעריך אם יש צורך להמשיך הטיפול. <b>אם שכחת ליטול את התרופה</b>, נטול אותה ברגע שנזכרת. המשך לקחת את המנות הבאות כפי שהרופא ייעץ לך. אם נטלת מנות לנטילת המנה הבאה, אל תיקח את המנה שנשכחה, קח רק את המנה הבאה. <b>אם נטלת מינון גבוה יותר של מוטיליום, צור קשר עם הרופא או מרכז הרעלות באופן מיידי, בייחוד אם ילד נטל מינון גבוה מדי.</b> במקרה של נטילת מינון יתר, ייתכן ותצטרך טיפול סימפטומטי. <b>ייתכן ותצטרך מעקב א.ק.ג. עקב אפשרות של בעיית לב המכונה הארכת מקטע QT.</b> אם נטלת בטעות מינון גבוה יותר אתה עלול לחוש את אחת מהתופעות הבאות: חוסר מנוחה, שינוי במצב העירנות, פירכוסים, בילבול, ישנוניות, תנועות לא נשלטות כגון תנועות עיניים בלתי רצוניות, בעיות יציבה כגון התפתלות של הצוואר. אם נטלת מנת יתר או אם בטעות בלע ילד מן התרופה, פנה מיד לחדר מיון של בית-חולים והבא ארזת התרופה אתך. יש להתמיד בטיפול כפי שהומלץ על ידי הרופא אין ליטול תרופות בחושך! בדוק התווית</p>

	<p>והמנה בכל פעם שהינך נוטל תרופה. הרכב משקפיים אם הינך זקוק להם. אם יש לך שאלות נוספות בנוגע לשימוש בתרופה, היוועץ ברופא או ברוקח.</p>	
<p>כמו לכל תרופה, השימוש במוטיליום טבליות עלול לגרום לתופעות לוואי בחלק מהמשתמשים. אל תיבהל למקרא רשימת תופעות הלוואי. יתכן ולא תסבול מאף אחת מהן.</p> <p><u>תופעות לוואי נדירות (דווחו לפחות במשתמש אחד מתוך 10,000 משתמשים)</u></p> <p><u>פירכוסים</u></p> <p><u>תופעות לוואי מאוד נדירות (דווחו בפחות ממשתמש אחד מתוך 10,000 משתמשים)</u></p> <p>יש להפסיק טיפול עם מוטיליום באופן מיידי במידה ואתה חש באחת מהתופעות הלוואי הבאות:</p> <p>תנועות ללא שליטה כמו רעידות של השרירים, עוויתות או התקשחות, תחושת חוסר מנוחה או קושי לשבת במנוחה, תנועות איטיות.</p> <p>– תגובה העלולה להתרחש בסמיכות למתן ומאופיינת בפריחה בעור, גירוד, קוצר נשימה, ו/או פנים נפוחות.</p> <p>בחרלת (מחלת עור), גרד, הסמקה, עילפון וקשיי נשימה ובלעיה, נפיחות בפנים, בלשון ובגרונ. כל אלה הינם חלק מהסימפטומים האפשריים. אלה הם סימנים לתגובה אלרגית למוטיליום.</p> <p>– קצב לב לא תקין.</p> <p>– מוות לא צפוי כתוצאה מאיבוד פתאומי של תפקוד הלב באדם שיתכן שיש או שאין לו מחלת לב.</p> <p>תופעות לוואי נוספות עם מוטיליום:</p> <p><u>תופעות לוואי שכיחות (דווחו לפחות במשתמש אחד מתוך 100 משתמשים אך פחות מ 1 מתוך 10 משתמשים)</u></p> <p>דיכאון, חרדה, ירידה בחשק המיני או חוסר חשק מיני, כאב ראש, ישנוניות, חוסר שקט, שילשול, פריחה, גרד, הגדלת שדיים, כאב או רגישות בשדיים, הפרשת חלב או קושי להניק, חוסר סדירות או הפסקת המחזור החודשי בנשים, תחושת חולשה כללית, יובש בפה, תחושת סחרחורת.</p> <p><u>תופעות לוואי לא נפוצות (דווחות לפחות במשתמש אחד מתוך 1000 משתמשים אך פחות מ 1 מתוך 100 משתמשים)</u></p> <p>תגובה אלרגית, חרלת (מחלת עור), שדיים נפוחים, הפרשות מהשדיים, תחושת חוסר שקט, עצבנות, חוסר יכולת להטיל שתן, שינויים בתוצאות בדיקות מעבדה מסוימות.</p> <p><u>תופעות לוואי בלדים:</u></p> <p>תופעות הלוואי הבאות מופיעות בתדירות רבה יותר בילדים מאשר במבוגרים:</p> <p>– תנועות ללא שליטה כמו רעידות של השרירים, עוויתות או התקשחות, תחושת חוסר מנוחה או קושי לשבת במנוחה, תנועות איטיות</p> <p>– פירכוסים</p> <p>– תחושת חוסר שקט</p> <p>מוטיליום עלולה להיות קשורה בעלייה בסיכון להפרעות קצב או מוות לבבי פתאומי. סיכון זה עלול להיות גבוה יותר בחולים בגיל 60 ומעלה ובמינון יומי של 30 מ"ג ויותר. יש להשתמש במינון</p>	<p>כמו לכל תרופה, השימוש במוטיליום טבליות עלול לגרום לתופעות לוואי בחלק מהמשתמשים. אל תיבהל למקרא רשימת תופעות הלוואי. יתכן ולא תסבול מאף אחת מהן.</p> <p><u>תופעות לוואי נדירות (דווחו לפחות במשתמש אחד מתוך 10,000 משתמשים)</u></p> <p><u>פירכוסים</u></p> <p><u>תופעות לוואי מאוד נדירות (דווחו בפחות ממשתמש אחד מתוך 10,000 משתמשים)</u></p> <p>יש להפסיק טיפול עם מוטיליום באופן מיידי במידה ואתה חש באחת מהתופעות הלוואי הבאות:</p> <p>תנועות ללא שליטה כמו רעידות של השרירים, עוויתות או התקשחות, תחושת חוסר מנוחה או קושי לשבת במנוחה, תנועות איטיות.</p> <p>– תגובה העלולה להתרחש בסמיכות למתן ומאופיינת בפריחה בעור, גירוד, קוצר נשימה, ו/או פנים נפוחות.</p> <p>בחרלת (מחלת עור), גרד, הסמקה, עילפון וקשיי נשימה ובלעיה, נפיחות בפנים, בלשון ובגרונ. כל אלה הינם חלק מהסימפטומים האפשריים. אלה הם סימנים לתגובה אלרגית למוטיליום.</p> <p>– קצב לב לא תקין.</p> <p>– מוות לא צפוי כתוצאה מאיבוד פתאומי של תפקוד הלב באדם שיתכן שיש או שאין לו מחלת לב.</p> <p>תופעות לוואי נוספות עם מוטיליום:</p> <p><u>תופעות לוואי שכיחות (דווחו לפחות במשתמש אחד מתוך 100 משתמשים אך פחות מ 1 מתוך 10 משתמשים)</u></p> <p>דיכאון, חרדה, ירידה בחשק המיני או חוסר חשק מיני, כאב ראש, ישנוניות, חוסר שקט, שילשול, פריחה, גרד, הגדלת שדיים, כאב או רגישות בשדיים, הפרשת חלב או קושי להניק, חוסר סדירות או הפסקת המחזור החודשי בנשים, תחושת חולשה כללית, יובש בפה, תחושת סחרחורת.</p> <p><u>תופעות לוואי לא נפוצות (דווחות לפחות במשתמש אחד מתוך 1000 משתמשים אך פחות מ 1 מתוך 100 משתמשים)</u></p> <p>תגובה אלרגית, חרלת (מחלת עור), שדיים נפוחים, הפרשות מהשדיים, תחושת חוסר שקט, עצבנות, חוסר יכולת להטיל שתן, שינויים בתוצאות בדיקות מעבדה מסוימות.</p>	

<p>המינימלי האפשרי האפקטיבי בילדים ובמבוגרים. אם במהלך הטיפול הינך מרגיש קצב לב חריג, הפסק לטול מוטיליום ופנה לרופא.</p> <p>אם אחת מתופעות הלוואי מחמירה, או כאשר אתה סובל מתופעת לוואי שלא הזכרה בעלון, עליך להתייעץ עם הרופא.</p> <p><b>תופעות לוואי נדירות ביותר (עלולות להשפיע על משתמש אחד מתוך 10,000):</b></p> <p>-פירכוסים</p> <p>-תנועות לא רצוניות של הפנים, זרועות ורגליים, רעד מוגזם, קישיון שרירים מוגזם או התכווצות שרירים.</p> <p>-סוג תגובה העלול להתרחש מייד לאחר הנטילה וניתן לזהותו על ידי פריחה עורית, גרד, קוצר נשימה ו/או נפיחות של הפנים.</p> <p>-תגובות רגישות יותר חמורה העלולה לקרות מייד לאחר נטילת התרופה ומאופיינת בחרלת(מחלת עור), גרד, הסמקה, עילפון וקשיי נשימה כחלק מסימפטומים אפשריים נוספים.</p> <p><b>תופעות לוואי שכיחות לא ידועה</b></p> <p>בעיות של המערכת הקרדיווסקולרית: בעיות של קצב לב (קצב לב מהיר או לא רגיל) דווחו, במידה והדבר קורה, עליך להפסיק טיפול באופן מיידי. מוטיליום עלול להיות קשור עם עלייה בסיכוי לבעיות קצב לב ודום לב. הסיכון עלול להיות גבוה יותר באנשים מעל גיל 60 או באנשים הנולים מינונים גבוהים מ-30 מ"ג ליום, יש להשתמש במינון הנמוך ביותר האפקטיבי של מוטיליום ילדים ומבוגרים.</p> <p><b>הפסק טיפול עם מוטיליום וצור קשר עם הרופא באופן מיידי</b> אם הינך חווה את אחת מתופעות הלוואי המתוארות למעלה.</p> <p>תופעות לוואי נוספות שדווחו בשימוש במוטיליום מצויינות למטה:</p> <p><b>תופעות לוואי שכיחות (עלולות להשפיע על משתמש אחד מתוך 10):</b></p> <p>יובש בפה</p> <p><b>תופעות לוואי לא שכיחות (עלולות להשפיע על משתמש אחד מתוך 100):</b></p> <p>חרדה</p> <p>איבוד עינין במין או ירידה בעניין במין</p> <p>כאב ראש</p> <p>ישנוניות</p> <p>שילשול</p> <p>פריחה</p> <p>גרד</p> <p>שדיים כואבים או רגישים</p> <p>הפרשת חלב מהשדיים</p> <p>תחושת חולשה כללית</p> <p><b>תופעות נדירות (עלולות להשפיע על משתמש אחד מתוך 1000):</b></p> <p>הפסקת מחזור חודשי בנשים</p> <p><b>תופעות נדירות מאוד (עלולות להשפיע על משתמש אחד מתוך 10000):</b></p>	<p>תופעות לוואי בילדים:</p> <p>תופעות הלוואי הבאות מופיעות בתדירות רבה יותר בילדים מאשר במבוגרים:</p> <p>- תנועות ללא שליטה כמו רעידות של השרירים, עוויתות או התקשחות, תחושת חוסר מנוחה או קושי לשבת במנוחה, תנועות איטיות</p> <p>- פירכוסים</p> <p>- תחושת חוסר שקט</p> <p>מוטיליום עלולה להיות קשורה בעלייה בסיכון להפרעות קצב או מוות לבבי פתאומי. סיכון זה עלול להיות גבוה יותר בחולים בגיל 60 ומעלה ובמינון יומי של 30 מ"ג ויותר. יש להשתמש במינון המינימלי האפשרי האפקטיבי בילדים ובמבוגרים. אם במהלך הטיפול הינך מרגיש קצב לב חריג, הפסק ליטול מוטיליום ופנה לרופא.</p> <p>אם אחת מתופעות הלוואי מחמירה, או כאשר אתה סובל מתופעת לוואי שלא הזכרה בעלון, עליך להתייעץ עם הרופא.</p>	
--	---	--

<p>חרלת (מחלה עורית)</p> <p>חרדה</p> <p>עצבנות</p> <p>חוסר יכולת לתת שתן</p> <p>שינוי בתוצאות בדיקות מעבדה מסויימות</p> <p>מספר חולים שנטלו מוטייליום למצבים ובמינונים הדורשים</p> <p>השגחה רפואית חוו את תופעות הלואי הבאות:</p> <p>חוסר שקט, שדיים מוגדלים או נפוחים, הפרשה לא רגילה</p> <p>מהשדיים, מחזור חודשי לא רגיל בנשים, בעיות הנקה, דיכאון,</p> <p>רגישות יתר.</p>		
--	--	--

מצ"ב העלון, שבו מסומנות ההחמרות המבוקשות על רקע צהוב שינויים שאינם בגדר החמרות סומנו (בעלון) בצבע שונה. יש לסמן רק תוכן מהותי ולא שינויים במיקום הטקסט.

הועבר בדואר אלקטרוני בתאריך.... 29-07-2014

**הודעה על החמרה (מידע בטיחות) בעלון לרופא**  
**(מעודכן 3102.50)**

תאריך 29.7.2014

**MOTILIUM TABLETS (013-03-24314-00) שם תכשיר באנגלית ומספר הרישום**

**J-C Health Care Ltd. שם בעל הרישום**

**טופס זה מיועד לפרוט החמרות בלבד !**

ההחמרות המבוקשות		
פרק בעלון	טקסט נוכחי	טקסט חדש
indications	<p>Dyspeptic complaints associated with slow gastric evacuation or esophageal reflux such as epigastric sense of fullness, feeling of abdominal distention, upper abdominal pain, eructation, flatulence, nausea and vomiting, heartburn, with or without regurgitation of gastric contents into the mouth.</p> <p>Nausea, vomiting and hiccups of various origin such as functional, organic, infectious, dietetic, following radiotherapy or as a result of drug therapy, in particular when induced by dopamine agonists like in Parkinson's disease.</p>	<p>Dyspeptic complaints associated with slow gastric evacuation or esophageal reflux such as epigastric sense of fullness, feeling of abdominal distention, upper abdominal pain, eructation, flatulence, nausea and vomiting, heartburn, with or without regurgitation of gastric contents into the mouth.</p> <p>Nausea, vomiting and hiccups of various origin such as functional, organic, infectious, dietetic, following radiotherapy or as a result of drug therapy, in particular when induced by dopamine agonists like in Parkinson's disease.</p> <p><b>Motilium is indicated for the relief of the symptoms of nausea and vomiting.</b></p>
Dosage and administration	<p>It is recommended to take oral MOTILIUM before meals. If taken after meals, absorption of the drug is somewhat delayed.</p> <p>Adults and adolescents <math>\geq 12</math> years of age and weighing <math>\geq 35</math> kg, and children weighing <math>\geq 35</math> kg</p> <p>The dose of Motilium should be the lowest effective dose for the individual situation (typically 30 mg/day) and can be increased if necessary to a maximum daily oral dose of 80 mg. The initial duration of treatment is up to four weeks. If treatment exceeds four weeks, patients should be reevaluated and the need for continued treatment reassessed.</p> <p>Film-coated tablets (10mg/tablet)</p> <p>1 to 2 of the 10 mg tablets three to four</p>	<p><b>Motilium should be used at the lowest effective dose for the shortest duration necessary to control nausea and vomiting.</b></p> <p>It is recommended to take oral MOTILIUM before meals. If taken after meals, absorption of the drug is somewhat delayed.</p> <p><b>Patients should try to take each dose at the scheduled time. If a scheduled dose is missed, the missed dose should be omitted and the usual dosing schedule resumed. The dose should not be doubled to make up for a missed dose.</b></p> <p><b>Usually, the maximum treatment duration should not exceed one week.</b></p> <p><b>Adults and adolescents <math>\geq 12</math> years of age and weighing <math>\geq 35</math> kg;</b></p> <p><b>Adults, and adolescents (12 years of age and older and weighing 35 kg or more) and children weighing <math>\geq 35</math> kg</b></p> <p><b>The dose of Motilium should be the lowest effective dose for the individual situation (typically 30 mg/day) and can be increased if necessary to a maximum daily oral dose of 80 mg. The initial duration of treatment is</b></p>



~~up to four weeks. If treatment exceeds four weeks, patients should be reevaluated and the need for continued treatment reassessed.~~

#### Film-coated tablets (10mg/tablet)

One ~~1 to 2 of the~~ 10 mg tablets ~~up to~~ three ~~to four~~ times per day, with a maximum daily dose of ~~80 mg (8 X 10mg tablets).~~ 30 mg per day.

~~Infants and children < 12 years of age and weighing < 35 kg, and adults and adolescents weighing < 35 kg~~

Neonates, infants, children (less than 12 years of age) and adolescents weighing less than 35 kg

~~Due to the need for accurate dosing,~~ Film-coated tablets, are unsuitable for use in children, ~~adults~~ and adolescents weighing less than 35 kg.

#### Hepatic impairment

Motilium is contraindicated in moderate or severe hepatic impairment (see section 4.3). Dose modification in mild hepatic impairment is however not needed (see section 5.2).

#### Renal impairment

Since the elimination half-life of domperidone is prolonged in severe renal impairment, on repeated administration, the dosing frequency of Motilium should be reduced to once or twice daily depending on the severity of the impairment, and the dose may need to be reduced.

times per day, with a maximum daily dose of 80 mg (8 X 10mg tablets).

Infants and children < 12 years of age and weighing < 35 kg, and adults and adolescents weighing < 35 kg

Film-coated tablets, are unsuitable for use in children, adults and adolescents weighing less than 35 kg.

MOTILIUM is contraindicated in the following situations:

- Known hypersensitivity to domperidone or any of the excipients.
- Prolactin-releasing pituitary tumor (prolactinoma).
- ~~• Co-administration with oral ketoconazole erythromycin, or other potent CYP3A4 inhibitors which prolong the QTc interval such as fluconazole, voriconazole, clarithromycin, amiodarone, and telithromycin (see Interaction).~~
- ~~whenever~~ stimulation of gastric motility ~~could be harmful might be dangerous~~, e.g. in the presence of gastro-intestinal hemorrhage, mechanical obstruction or perforation.
- In patients with moderate or severe hepatic impairment (~~See Pharmacokinetic Properties~~)

MOTILIUM is contraindicated in the following situations:

- Known hypersensitivity to domperidone or any of the excipients.
- Prolactin-releasing pituitary tumor (prolactinoma).
- Co-administration with oral ketoconazole erythromycin, or other potent CYP3A4 inhibitors which prolong the QTc interval such as fluconazole, voriconazole, clarithromycin, amiodarone, and telithromycin (see Interaction).
- whenever stimulation of gastric motility might be dangerous, e.g. in the presence of gastro-intestinal

#### Contraindications

(see section 5.2).

- in patients who have known existing prolongation of cardiac conduction intervals, particularly QTc, patients with significant electrolyte disturbances or underlying cardiac diseases such as congestive heart failure (see section 4.4)
  - co-administration with QT-prolonging drugs (see section 4.5)
- co-administration with potent CYP3A4 inhibitors (regardless of their QT-prolonging effects), (see section 4.5)

hemorrhage, mechanical obstruction or perforation.

- In patients with moderate or severe hepatic impairment (See Pharmacokinetic Properties)

#### Renal impairment

Since the elimination half-life of domperidone is prolonged in severe renal impairment, on repeated administration, the dosing frequency of Motilium should be reduced to once or twice daily depending on the severity of the impairment, and the dose may need to be reduced.

#### Cardiovascular effects

Domperidone has been associated with prolongation of the QT interval on the electrocardiogram. During post-marketing surveillance, there have been very rare cases of QT-prolongation and *torsades de pointes* in patients taking domperidone. These reports included patients with confounding risk factors, electrolyte abnormalities and concomitant treatment which may have been contributing factors (see section 4.8).

Epidemiological studies showed that domperidone was associated with an increased risk of serious ventricular arrhythmias or sudden cardiac death (see section 4.8). A higher risk was observed in patients older than 60 years, patients taking daily doses greater than 30 mg, and patients concurrently taking QT-prolonging drugs or CYP3A4 inhibitors.

Domperidone should be used at the lowest effective dose in adults and children.

Domperidone is contraindicated in patients with known existing prolongation of cardiac conduction intervals, particularly QTc, in patients with significant electrolyte disturbances (hypokalaemia, hyperkalaemia, hypomagnesaemia), or bradycardia, or in patients with underlying cardiac diseases such as congestive heart failure due to increased risk of ventricular arrhythmia (see section 4.3). Electrolyte disturbances (hypokalaemia, hyperkalaemia, hypomagnesaemia) or bradycardia are known to be conditions increasing the proarrhythmic risk.

Treatment with domperidone should be stopped if signs or symptoms occur that may be associated with cardiac arrhythmia, and the patients should consult their physician.

Patients should be advised to promptly report any cardiac symptoms.

#### Paediatric population

Although neurological side effects are rare (see section 4.8), the risk of neurological side effects is higher in young children since metabolic functions and the blood-brain barrier are not fully developed in the first months of life. Therefore, it is recommended that the dose be determined accurately and strictly followed in neonates, infants and children (see section 4.2). Due to the need for accurate dosing, tablets and suppositories are unsuitable for use in children and adolescents weighing less than 35 kg. Use of the oral suspension is recommended in these patients.

Overdosing may cause extrapyramidal disorders in children, but other causes should be taken into consideration.

#### Precautions for use

The film-coated tablets contain lactose and may be unsuitable for patients with lactose intolerance, galactosemia or glucose/galactose malabsorption.

#### Cardiac effects

Motilium should be used with caution in older patients or those with current or a history of cardiac disease. Some epidemiological studies have shown domperidone

#### Cardiac effects

Motilium should be used with caution in older patients or those with current or a history of cardiac disease. Some epidemiological studies have shown domperidone may be associated with an increased risk of serious ventricular arrhythmias or sudden cardiac death (see Adverse Reactions). Those studies suggest this increased risk may be higher in patients older than 60 years of age or in patients taking oral doses greater than 30 mg per day. Treatment with domperidone should be stopped if signs or symptoms occur that may be associated with cardiac arrhythmia, and the patient should consult their physician. Domperidone should be used at the lowest effective dose in adults and children.

Use of domperidone and other drugs which prolong QTc intervals requires that caution be exercised in patients who have existing prolongation of cardiac conduction intervals, particularly QTc, patients with significant electrolyte disturbances or underlying cardiac diseases such as congestive heart failure.

Antacids or antisecretory agents should not be taken simultaneously with MOTILIUM as they lower the oral bioavailability of domperidone (see Interactions). When used concomitantly, MOTILIUM should be taken before meals and antacids or antisecretory agents after meals.

#### Excipients

The film-coated tablets contain lactose and may be unsuitable for patients with lactose intolerance, galactosemia or glucose/galactose malabsorption.

#### Use with Potent CYP3A4 Inhibitors

Co-administration with oral ketoconazole, erythromycin or other potent CYP3A4 inhibitors that prolong the QTc interval should be avoided

#### WARNINGS AND PRECAUTIONS

may be associated with an increased risk of serious ventricular arrhythmias or sudden cardiac death (see Adverse Reactions). Those studies suggest this increased risk may be higher in patients older than 60 years of age or in patients taking oral doses greater than 30 mg per day. Treatment with domperidone should be stopped if signs or symptoms occur that may be associated with cardiac arrhythmia, and the patient should consult their physician. Domperidone should be used at the lowest effective dose in adults and children.

Use of domperidone and other drugs which prolong QTc intervals requires that caution be exercised in patients who have existing prolongation of cardiac conduction intervals, particularly QTc, patients with significant electrolyte disturbances or underlying cardiac diseases such as congestive heart failure.

Antacids or antisecretory agents should not be taken simultaneously with MOTILUM as they lower the oral bioavailability of domperidone (see Interactions). When used concomitantly, MOTILUM should be taken before meals and antacids or antisecretory agents after meals.

#### *Excipients*

The film-coated tablets contain lactose and may be unsuitable for patients with lactose intolerance, galactosemia or glucose/galactose malabsorption.

#### *Use with Potent CYP3A4 Inhibitors*

Co-administration with oral ketoconazole, erythromycin or other potent CYP3A4 inhibitors that prolong the QTc interval should be avoided (see).

#### *Use during lactation*

The total amount of domperidone excreted in human breast milk is expected to be less than 7 µg per day at the highest recommended dosing regimen. It is not known whether this is harmful to the newborn. Therefore breast-feeding is not recommended for mothers who are taking MOTILUM.

#### *Use in infants*

Motilium is unsuitable for use in children weighing less than 35 kg. (See Dosage and Administration.)

Since metabolic functions and the blood-brain barrier are not fully developed in the first months of life, the risk of neurological side effects is higher in young children (see adverse reactions). Therefore, it is

(see).

#### *Use during lactation*

The total amount of domperidone excreted in human breast milk is expected to be less than 7 µg per day at the highest recommended dosing regimen. It is not known whether this is harmful to the newborn. Therefore breast-feeding is not recommended for mothers who are taking MOTILUM.

#### *Use in infants*

Motilium is unsuitable for use in children weighing less than 35 kg. (See Dosage and Administration.)

Since metabolic functions and the blood-brain barrier are not fully developed in the first months of life, the risk of neurological side effects is higher in young children (see adverse reactions). Therefore, it is recommended that the dose be determined accurately and followed strictly in neonates, infants, toddlers and small children. Overdosing may cause nervous system disorders in children, but other causes should be taken into consideration.

#### *Use in renal insufficiency:*

Since the elimination half-life of domperidone is prolonged in severe renal impairment on repeated administration, the dosing frequency should be reduced to once or twice daily, depending on the severity of the impairment, and the dose may need to be reduced. Such patients on prolonged therapy should be reviewed regularly (See Pharmacokinetic Properties.).

recommended that the dose be determined accurately and followed strictly in neonates, infants, toddlers and small children. Overdosing may cause nervous system disorders in children, but other causes should be taken into consideration.

*Use in renal insufficiency:*

Since the elimination half-life of domperidone is prolonged in severe renal impairment on repeated administration, the dosing frequency should be reduced to once or twice daily, depending on the severity of the impairment, and the dose may need to be reduced. Such patients on prolonged therapy should be reviewed regularly (See Pharmacokinetic Properties.).

Antacids or antisecretory agents should not be given simultaneously with MOTILIMUM tablets as they lower the oral bioavailability of domperidone (see warnings precautions).

Concomitant administration of anticholinergic drugs may antagonize the anti-dyspeptic effect of MOTILIMUM.

When antacids or antisecretory drugs are used concomitantly, they should not be taken simultaneously with oral formulations of Motilium (domperidone base), i.e., they should be taken after meals and not before meals.

The main metabolic pathway of domperidone is through CYP3A4. *In vitro* and human data suggest show that the concomitant use of drugs that significantly inhibit this enzyme may result in increased plasma levels of domperidone.

Increased risk of occurrence of QT interval prolongation, due to pharmacodynamic and/or pharmacokinetic interactions.

**Concomitant use of the the following substances is contraindicated**

- QTc-prolonging medicinal products
- anti-arrhythmics class IA (e.g., disopyramide, hydroquinidine, quinidine)
- anti-arrhythmics class III (e.g., amiodarone, dofetilide, dronedarone, ibutilide, sotalol)
- certain antipsychotics (e.g., haloperidol, pimozide, sertindole)
- certain antidepressants (e.g., citalopram, escitalopram)
- certain antibiotics (e.g., erythromycin, levofloxacin, moxifloxacin, spiramycin)
- certain antifungal agents (e.g., pentamidine)
- certain antimalarial agents (in particular halofantrine, lumefantrine)
- certain gastro-intestinal medicines (e.g., cisapride, dolasetron, prucalopride)
- certain antihistaminics (e.g., mequitazine, mizolastine)
- certain medicines used in cancer (e.g., toremifene, vandetanib, vincamine)
- certain other medicines (e.g., bepridil,

Antacids or antisecretory agents should not be given simultaneously with MOTILIMUM tablets as they lower the oral bioavailability of domperidone (see warnings precautions).

Concomitant administration of anticholinergic drugs may antagonize the anti-dyspeptic effect of MOTILIMUM .

The main metabolic pathway of domperidone is through CYP3A4. *In vitro* and human data show that the concomitant use of drugs that significantly inhibit this enzyme may result in increased plasma levels of domperidone.

Examples of potent CYP3A4 inhibitors include:

- Azole antifungals, such as fluconazole\*, itraconazole, ketoconazole\*, and voriconazole\*;
- Macrolide antibiotics, such as clarithromycin\* and erythromycin\*;
- HIV protease inhibitors, such as amprenavir, atazanavir,

INTERACTIONS

diphenamil, methadone)  
(see section 4.3).  
Potent CYP3A4 inhibitors (regardless of their QT-prolonging effects), i.e.,:

- protease inhibitors
- systemic azole antifungals
- some macrolides (erythromycin, clarithromycin, telithromycin)

(see section 4.3).

**Concomitant use of the following substances is not recommended**

- Moderate CYP3A4 inhibitors i.e., diltiazem, verapamil and some macrolides.

**Concomitant use of the following substances requires caution with use**

Caution with bradycardia and hypokalaemia-inducing drugs, as well as with the following macrolides involved in QT interval prolongation: azithromycin and roxithromycin (clarithromycin is contraindicated as it is a potent CYP3A4 inhibitor).

The above list of substances is representative and not exhaustive.

Examples of potent CYP3A4 inhibitors include:

- — Azole antifungals, such as fluconazole\*, itraconazole, ketoconazole\*, and voriconazole\*;
- — Macrolide antibiotics, such as clarithromycin\* and erythromycin\*;
- — HIV protease inhibitors, such as amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, and saquinavir;
- — Calcium antagonists, such as diltiazem and verapamil;
- — Amiodarone\*
- — Aprepitant
- — Nefazodone
- — Telithromycin\*

(\*also prolong the QTc interval; see Contraindications)

Pharmacodynamic drug-drug interactions between domperidone and drugs that are strong CYP3A4 inhibitors have shown:

- — Domperidone C<sub>max</sub> increases <3 fold under maximal CYP3A4 inhibition.

fosamprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, and saquinavir;

- Calcium antagonists, such as diltiazem and verapamil;
- Amiodarone\*
- Aprepitant
- Nefazodone
- Telithromycin\*

(\*also prolong the QTc interval; see Contraindications)

Pharmacodynamic drug-drug interactions between domperidone and drugs that are strong CYP3A4 inhibitors have shown:

- Domperidone C<sub>max</sub> increases <3 fold under maximal CYP3A4 inhibition.
- No pharmacokinetic interaction with mild CYP3A4 inhibitors.
- QTc increase (mean ≤10 msec) with combined use of ketoconazole or erythromycin. Ketoconazole and erythromycin are strong CYP3A4 inhibitors that are known to prolong QTc.

Separate pharmacokinetic/pharmacodynamic interaction studies with oral ketoconazole or oral erythromycin in healthy subjects confirmed domperidone C<sub>max</sub> increases <3 fold under maximal CYP3A4 inhibition by these drugs

In these studies, domperidone monotherapy at 10 mg four times daily resulted in increases in mean QTc of 1.6 msec (ketoconazole study) and 2.5 msec

- No pharmacokinetic interaction with mild CYP3A4 inhibitors.
- QTc increase (mean  $\leq 10$  msec) with combined use of ketoconazole or erythromycin. Ketoconazole and erythromycin are strong CYP3A4 inhibitors that are known to prolong QTc.

Separate pharmacokinetic/pharmacodynamic interaction studies with oral ketoconazole or oral erythromycin in healthy subjects confirmed domperidone  $C_{max}$  increases  $<3$  fold under maximal CYP3A4 inhibition by these drugs.

In these studies, domperidone monotherapy at 10 mg four times daily resulted in increases in mean QTc of 1.6 msec (ketoconazole study) and 2.5 msec (erythromycin study), while ketoconazole monotherapy (200 mg twice daily) and erythromycin monotherapy (500 mg three times daily) led to increases in mean QTc of 3.8 and 4.9 msec, respectively, over the observation period. With the combination of domperidone 10 mg four times daily and ketoconazole 200 mg twice daily, a mean QTc prolongation of 9.8 msec was seen over the observation period, with changes at individual time points ranging from 1.2 to 17.5 msec. With the combination of domperidone 10 mg four times daily and erythromycin 500 mg three times daily, mean QTc over the observation period was prolonged by 9.9 msec, with changes at individual time points ranging from 1.6 to 14.3 msec. Both the  $C_{max}$  and AUC of domperidone at steady state were increased approximately three-fold in each of these interaction studies. (See Contraindications)

Theoretically, since MOTILUM has gastro-kinetic effects it could influence the absorption of concomitantly orally administered drugs, particularly those with sustained release or enteric coated formulations. However, in patients already stabilized on digoxin or paracetamol, concomitant administration of domperidone did not influence the blood levels of these drugs.

MOTILUM may also be given with:

- neuroleptics, the action of which it does not potentiate,
- dopaminergic agonists (bromocriptine, L-dopa), whose unwanted peripheral effects

(erythromycin study), while ketoconazole monotherapy (200 mg twice daily) and erythromycin monotherapy (500 mg three times daily) led to increases in mean QTc of 3.8 and 4.9 msec, respectively, over the observation period. With the combination of domperidone 10 mg four times daily and ketoconazole 200 mg twice daily, a mean QTc prolongation of 9.8 msec was seen over the observation period, with changes at individual time points ranging from 1.2 to 17.5 msec. With the combination of domperidone 10 mg four times daily and erythromycin 500 mg three times daily, mean QTc over the observation period was prolonged by 9.9 msec, with changes at individual time points ranging from 1.6 to 14.3 msec. Both the  $C_{max}$  and AUC of domperidone at steady state were increased approximately three-fold in each of these interaction studies. (See Contraindications)

Theoretically, since MOTILUM has gastro-kinetic effects it could influence the absorption of concomitantly orally administered drugs, particularly those with sustained release or enteric coated formulations. However, in patients already stabilized on digoxin or paracetamol, concomitant administration of domperidone did not influence the blood levels of these drugs.

MOTILUM may also be given with:

- neuroleptics, the action of which it does not potentiate,
- dopaminergic agonists (bromocriptine, L-dopa), whose unwanted peripheral effects such as digestive disorders, nausea and vomiting it suppresses without counteracting their central properties.

<p>such as digestive disorders, nausea and vomiting it suppresses without counteracting their central properties.</p>		
<p><b>pregnancy</b> There are limited post-marketing data on the use of domperidone in pregnant women. A study in rats has shown reproductive toxicity at a high, maternally toxic dose. The potential risk for humans is unknown. Therefore, MOTILIUM should only be used during pregnancy when justified by the anticipated therapeutic benefit.</p> <p><b>Breast-feeding</b></p> <p>The amount of domperidone that could be ingested by an infant through breast milk is extremely low. The maximal relative infant dose (%) is estimated to be about 0.1% of the maternal weight-adjusted dosage.. It is not known whether this is harmful to the newborn. Therefore, breast-feeding is not recommended for women who are taking MOTILIUM.</p> <p>Domperidone is excreted in human milk and breast-fed infants receive less than 0.1% of the maternal weight-adjusted dose. Occurrence of adverse effects, in particular cardiac effects cannot be excluded after exposure via breast milk. A decision should be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue/abstain from domperidone therapy taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman. Caution should be exercised in case of QTc-prolongation risk factors in breast-fed infants.</p>	<p><b>pregnancy</b> There are limited post-marketing data on the use of domperidone in pregnant women. A study in rats has shown reproductive toxicity at a high, maternally toxic dose. The potential risk for humans is unknown. Therefore, MOTILIUM should only be used during pregnancy when justified by the anticipated therapeutic benefit.</p> <p><b>Breast-feeding</b></p> <p>The amount of domperidone that could be ingested by an infant through breast milk is extremely low. The maximal relative infant dose (%) is estimated to be about 0.1% of the maternal weight-adjusted dosage.. It is not known whether this is harmful to the newborn. Therefore, breast-feeding is not recommended for women who are taking MOTILIUM.</p>	<p><b>PREGNANCY AND BREAST-FEEDING</b></p>
<p><i>Symptoms and signs</i></p> <p>Overdose has been reported primarily in infants and children. Symptoms of overdose may include, agitation, altered consciousness, convulsion, disorientation somnolence and extrapyramidal reactions.</p> <p><i>Treatment</i></p> <p>There is no specific antidote to domperidone, but in the event of a large overdose, standard symptomatic treatment should be given immediately. ECG monitoring should be undertaken, because of the possibility of QTc interval prolongation. Gastric lavage within one hour of ingestion as well as the administration of activated charcoal may be useful. Close medical supervision and supportive therapy is recommended. Anticholinergic or anti-Parkinson drugs may be helpful in controlling the extrapyramidal disorder reactions.</p>	<p><i>Symptoms and signs</i></p> <p>Overdose has been reported primarily in infants and children. Symptoms of overdose may include, agitation, altered consciousness, convulsion, disorientation somnolence and extrapyramidal reactions.</p> <p><i>Treatment</i></p> <p>There is no specific antidote to domperidone, but in the event of a large overdose gastric lavage within one hour of ingestion as well as the administration of activated charcoal may be useful. Close medical supervision and supportive therapy is recommended. Anticholinergic or anti-Parkinson drugs may be helpful in controlling the extrapyramidal reactions.</p>	<p><b>Overdose</b></p>



## Adverse events:

### Clinical Trial Data

The safety of MOTILIUM was evaluated in 1221 patients with gastroparesis, dyspepsia, gastro-oesophageal reflux disorder (GERD), or other related conditions in 45 clinical trials included in the safety database. All patients were  $\geq 15$  years old and received at least one dose of oral domperidone base. Slightly fewer than one-half (553/1221) of patients were diabetic. The median total daily dose was 80 mg (range 10 to 160 mg), with 230 patients receiving a dose greater than 80 mg. Median duration of exposure was 56 days (range 1 to 2248 days).

ADRs reported by  $\geq 1\%$  of patients treated with Domperidone in these 45 clinical trials are shown in Table 1.

Table 1. Adverse Drug Reactions Reported by $\geq 1\%$ of Domperidone-Treated Patients in 45 Clinical Trials	
System/Organ-Class Adverse-Reaction	Domperidone (n=1221) %
<b>Psychiatric Disorders</b>	
Depression	2.5
Anxiety	1.6
Libido-Decreased/Loss of Libido	1.5
<b>Nervous System Disorders</b>	
Headache	5.6
Somnolence	2.5
Akathisia	1.0
<b>Gastrointestinal Disorders</b>	
Diarrhea	5.2
<b>Skin and Subcutaneous Tissue Disorders</b>	
Rash	2.8
Pruritus	1.7
<b>Reproductive System and Breast Disorders</b>	
Breast-Enlargement/Gynaecomastia	5.3
Breast-Tenderness	4.4
Galaetorrhoea	3.3
Amenorrhoea	2.9
Breast Pain	2.3
Menstruation Irregular	2.0
Lactation Disorder	1.6
<b>General Disorders and Administration Site Conditions</b>	
Asthenia	1.9

ADRs that occurred in  $<1\%$  of Domperidone-treated patients in the 45 clinical trials (n=1221) are listed below in Table 2.

Table 2. Adverse Drug Reactions Reported by $<1\%$ Domperidone-Treated Patients in 45 Clinical Trials	
System/Organ-Class Adverse-Reaction	Domperidone (n=1221) %
<b>Immune System Disorders</b>	
Hypersensitivity	0.2
<b>Skin and Subcutaneous Tissue Disorders</b>	
Urticaria	0.7
<b>Reproductive System and Breast Disorders</b>	
Breast Discharge	0.8
Breast Swelling	0.5

The following adverse reaction has been reported with over-the-counter use: dry mouth.

### Postmarketing

In addition to the ADRs reported during clinical studies and listed above, the following ADRs have been reported during postmarketing experience (Tables 3). The frequencies are provided according to the following convention:

Very common  $\geq 1/10$   
Common  $\geq 1/100$  and  $< 1/10$   
Uncommon  $\geq 1/1,000$  and  $< 1/100$   
Rare  $\geq 1/10,000$  and  $< 1/1,000$   
Very rare  $< 1/10,000$ , including isolated reports.

In Table 3, ADRs are presented by frequency category based on spontaneous reporting rates,

**Table 3.— Adverse Drug Reactions Identified During Postmarketing Experience with Domperidone by Frequency Category Estimated from Spontaneous Reporting Rates**

<b>Immune System Disorders</b>	
<i>Very rare</i>	Anaphylactic Reaction (including Anaphylactic Shock)
<b>Psychiatric Disorders</b>	
<i>Very rare</i>	Agitation, Nervousness
<b>Nervous System Disorders</b>	
<i>Very rare</i>	Dizziness-Extrapyramidal Disorder, Convulsion
<b>Cardiac Disorders</b>	
<i>Very rare</i>	Sudden Cardiac Death*, Serious Ventricular Arrhythmias* (see <i>Warnings and Precautions</i> )
<b>Skin and Subcutaneous Tissue Disorders</b>	
<i>Very rare</i>	Angioedema
<b>Renal and Urinary Disorders</b>	
<i>Very rare</i>	Urinary Retention
<b>Investigations</b>	
<i>Very rare</i>	Liver Function Test Abnormal, Blood Prolactin Increased

\*Based on epidemiologic data. See *Pediatric population* (below)

Additional Adverse events with unknown frequency:

Eye disorders: Oculogyric crisis

Cardiac disorders: QTc prolongation

Skin and subcutaneous tissue disorders: urticaria

Reproductive system and breast disorders: Gynaecomastia, amenorrhoea

#### **Pediatric population:**

In postmarketing experience, there were no differences in the safety profile of adults and children, with the exception of extrapyramidal disorder which occurred primarily in neonates and infants (up to one year of age) and other central nervous system-related effects of convulsion and agitation which were reported primarily in infants and children.

The safety of domperidone was evaluated in 1,275 patients with dyspepsia, gastro-oesophageal reflux disorder (GERD), Irritable Bowel Syndrome (IBS), nausea and vomiting or other related conditions in 31 double-blind, placebo-controlled studies. All patients were at least 15 years old and received at least one dose of Motilium (domperidone base). The median total daily dose was 30 mg (range 10 to 80 mg), and median duration of exposure was 28 days (range 1 to 28 days). Studies in diabetic gastroparesis or symptoms secondary to chemotherapy or parkinsonism were excluded.

The following terms and frequencies are applied: very common ( $\geq 1/10$ ), common ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ), uncommon ( $\geq 1/1000$  to  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1000$ ), and very rare ( $< 1/10,000$ ). Where frequency can not be estimated from clinical trials data, it is recorded as "Not known".

System Organ Class	Adverse Drug Reaction Frequency	
	Common	Uncommon
<b>Psychiatric disorders</b>		Loss of libido Anxiety
<b>Nervous system disorders</b>		Somnolence Headache
<b>Gastrointestinal disorders</b>	Dry mouth	Diarrhoea
<b>Skin and subcutaneous tissue disorders</b>		Rash Pruritus
<b>Reproductive system and breast disorders</b>		Galactorrhoea Breast pain Breast tenderness
<b>General disorders and administration site conditions</b>		Asthenia

In 45 studies where domperidone was used at higher dosages, for longer duration and for additional indications including diabetic gastroparesis, the frequency of adverse events (apart from dry mouth) was considerably higher. This was particularly evident for pharmacologically predictable events related to increased prolactin. In addition to the reactions listed above, akathisia, breast discharge, breast enlargement, breast swelling, depression, hypersensitivity, lactation disorder, and irregular menstruation were also noted.

#### **Post-marketing experience**

In addition to the adverse effects reported during clinical studies and listed above, the following adverse drug reactions have been reported during post-marketing experience:

<b>Immune system disorders</b>	
<i>Not known</i>	Anaphylactic reaction (including anaphylactic shock)

<b>Psychiatric disorders</b>	
Not known	Agitation, nervousness
<b>Nervous system disorders</b>	
Not known	Convulsion, extrapyramidal disorder
<b>Eye disorders</b>	
Not known	Oculogyric crisis
<b>Cardiac disorders</b>	
Not known	Ventricular arrhythmias, sudden cardiac death, QTc-prolongation, Torsade de Pointes (see section 4.4)
<b>Skin and subcutaneous tissue disorders</b>	
Not known	Urticaria, angioedema
<b>Renal and urinary disorders</b>	
Not known	Urinary retention
<b>Reproductive system and breast disorders</b>	
Not known	Gynaecomastia, amenorrhoea
<b>Investigations</b>	
Not known	Liver function test abnormal, blood prolactin increased

Extrapyramidal disorder occurs primarily in neonates and infants. Other central nervous system-related effects of convulsion and agitation also are primarily reported in infants and children.

#### Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions.

**מצ"ב העלון, שבו מסומנות החמרות המבוקשות על רקע צהוב**  
שינויים שאינם בגדר החמרות סומנו (בעלון) בצבע שונה. יש לסמן רק תוכן מהותי ולא שינויים במיקום הטקסט.

הועבר בדואר אלקטרוני בתאריך.....29.7.14.....

.....