

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

תאריך 20.03.14

שם תכשיר באנגלית ומספר הרישום Motilium 130324314

שם בעל הרישום J-C HEALTH CARE LTD

טופס זה מיועד לפרוט החמרות בלבד !

ההחמרות המבוקשות		
פרק בעלון	טקסט נוכחי	טקסט חדש
Indication		
contraindications		
Posology, dosage & administration		
Special Warnings and Special Precautions for Use	<p><i>Cardiac effects</i></p> <p>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. Domperidone should be used at the lowest effective dose in adults and children.</p>	<p><i>Cardiac effects</i></p> <p>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. Domperidone should be used at the lowest effective dose in adults and children.</p> <p>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.</p>
Interaction with Other Medicaments and Other Forms of Interaction	<p>Separate pharmacokinetic/pharmacodynamic interaction studies with oral ketoconazole or oral erythromycin in healthy subjects confirmed a marked inhibition of domperidone's CYP3A4 mediated first pass metabolism by these drugs.</p> <p>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. ,</p> <p>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.</p> <p>Both the C_{max} and AUC of domperidone at steady state were increased approximately three-fold in each of these interaction studies. (See Contraindications)</p> <p>The contribution of increased plasma concentrations of domperidone to the</p>	<p>Pharmacodynamic drug-drug interactions between domperidone and drugs that are strong CYP3A4 inhibitors have shown:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Domperidone C_{max} 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. <p>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 a marked inhibition of domperidone's CYP3A4 mediated first pass metabolism by these drugs.</p> <p>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</p>

<p>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)</p> <p>The contribution of increased plasma concentrations of domperidone to the observed effect on QTc is not known.</p> <p>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.</p> <p>In another multi-dose study in healthy subjects, no significant changes in QTc were noted during steady state treatment with domperidone monotherapy at 40 mg four times daily (total daily dose of 160 mg, which is double the maximum daily dose) at plasma concentrations of domperidone that were at least similar to those found in the combination arms of the interaction studies.</p>	<p>observed effect on QTc is not known.</p> <p>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.</p> <p>In another multi-dose study in healthy subjects, no significant changes in QTc were noted during steady state treatment with domperidone monotherapy at 40 mg four times daily (total daily dose of 160 mg, which is double the maximum daily dose) at plasma concentrations of domperidone that were at least similar to those found in the combination arms of the interaction studies.</p>	
<p>Breast-feeding</p> <p>The drug is excreted in breast milk of lactating rats (mostly as metabolites: peak concentration of 40 and 800 ng/ml after oral and i.v. administration of 2.5 mg/kg respectively). Domperidone concentrations in breast milk of lactating women are 10 to 50% of the corresponding plasma concentrations and expected not to exceed 10 ng/ml. 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. 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 women who are taking MOTILIMUM.</p>	<p>Breast-feeding</p> <p>The drug is excreted in breast milk of lactating rats (mostly as metabolites: peak concentration of 40 and 800 ng/ml after oral and i.v. administration of 2.5 mg/kg respectively). Domperidone concentrations in breast milk of lactating women are 10 to 50% of the corresponding plasma concentrations and expected not to exceed 10 ng/ml. 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 MOTILIMUM.</p>	<p>Fertility, pregnancy and Lactation</p>
<p>Nervous System Disorders</p> <p>Very rare Dizziness Extrapyrimal Disorder, Convulsion</p>		<p>Adverse events</p>
<p>Effect on QT/QTc Interval and Cardiac Electrophysiology</p> <p>In accordance with ICH—E14 guidelines, a thorough QT study was performed in healthy subjects. This study included a placebo, active comparator and positive control and was conducted using recommended therapeutic doses (10 or 20 mg</p>		<p>Pharmacodynamic properties</p>

administered 4 times a day). This study found a maximal difference of QTc between domperidone and placebo in LS-means in the change from baseline was 3.4 msec for 20 mg domperidone administered 4 times a day on Day 4, and the 2-sided 90% CI (1.0 to 5.9 msec) did not exceed 10 msec. The QT prolongation observed in this study when domperidone was administered according to the recommended dosing is not clinically relevant.

This lack of clinical relevance is corroborated by pharmacokinetics and QTc interval data from two older studies which involved a 5-day treatment of 20 mg and 40 mg domperidone administered 4 times a day. ECGs were recorded prior to the study, on Day 5 at 1 hour (approximately at tmax) after the morning dose, and 3 days later. In both studies, no difference between QTc after active treatment and placebo was observed. It was therefore concluded that concentrations of domperidone after 80 and 160 mg daily had no clinically significant effect on QTc in healthy subjects.

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.

.....

הודעה על החמרה (מידע בטיחות) בעלון לצרכן

(מעודכן 3102.50)

תאריך 20.03.14

שם תכשיר באנגלית ומספר הרישום Motilium 130324314

שם בעל הרישום J-C HEALTH CARE LTD

טופס זה מיועד לפרוט ההחמרות בלבד !

ההחמרות המבוקשות		
פרק בעלון	טקסט נוכחי	טקסט חדש
התוויות	- טיפול בבחילות והקאות כתוצאה מסיבות שונות.	- טיפול בבחילות והקאות כתוצאה מסיבות אחרות שונות .
מתי אין להשתמש בתכשיר?	- הינך סובל, עוויתות קשות בבטן או מצוה שחורה לאורך זמן	- הינך סובל מדימום בבטן , עוויתות קשות בבטן או מצוה שחורה לאורך זמן אם במהלך הטיפול הינך מרגיש קצב לב חריג, הפסק ליטול מוטיליום ופנה לרופא.
אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה:	- 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. - ילדים צעירים עלולים לפתח את התסמינים הבאים – תנועות בלתי נשלטות כמו תנועות עיניים בלתי רצוניות, תנוחת גוף לא רגילה כגון התפתלות של הצוואר, רעד ונוקשות שרירים. תסמינים אלה יעלמו עם הפסקת הטיפול במוטיליום יש לדייק במתן המינון הנכון לילדים.	- 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. - ילדים צעירים עלולים לפתח את התסמינים הבאים – תנועות בלתי נשלטות כמו תנועות עיניים בלתי רצוניות, תנוחת גוף לא רגילה כגון התפתלות של הצוואר, רעד ונוקשות שרירים. תסמינים אלה יעלמו עם הפסקת הטיפול במוטיליום תופעות הלואי 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. יש לדייק במתן המינון הנכון לילדים.
אין להשתמש בתרופה מבלי להיוועץ ברופא לפני התחלת הטיפול:		
תגובות בין תרופתיות:		(X) אין לקחת תכשירים המשפיעים על קצב הלב
הריון והנקה:		
כיצד תשתמש בתרופה:	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)	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 ליום (80 מ"ג ליום)

תופעות לוואי:	<p>תופעות לוואי מאוד נדירות (דווחו בפחות ממשתמש אחד מתוך 10,000 משתמשים)</p> <p>יש להפסיק טיפול עם מוטיליום באופן מיידי במידה ואתה חש באחת מהתופעות לוואי הבאות:</p> <p>- תנועות לא רצוניות של הפנים, הזרועות והרגליים, רעד מוגזם, קשיחות מוגזמת של השרירים או התכווצות של השרירים.</p> <p>בחרלת (מחלת עור), גרד, הסמקה, עילפון וקשיי נשימה ובליעה, נפיחות בפנים, בלשון ובגרון. כל אלה הינם חלק מהסימפטומים האפשריים. אלה הם סימנים לתגובה אלרגית למוטיליום.</p> <p>- הפרעות בקצב לב.</p> <p>- מוות לא צפוי כתוצאה מאיבוד פתאומי של תפקוד הלב באדם שייתכן 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 שדדים, כאב או רגישות בשדדים, 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 (דווחו לפחות במשתמש אחד מתוך 1000 אך פחות מ 1 מתוך 100 משתמשים)</u></p> <p>תגובה אלרגית, חרלת (מחלת עור), שדדים נפוחים, הפרשות מהשדדים, תחושת חוסר שקט חדה, 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 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 הזכרתי בעלון, עליך להתייעץ עם הרופא.</p>
---------------	---

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

.....