

Pramin® Tablets - עדכון עלונים

אנו מבקשים להביא לידיעתכם שעודכנו העלון לרופא והעלון לצרכן

מרכיב פעיל: Metoclopramide hydrochloride

חוזק: 10 מ"ג

התוויה:

Metoclopramide is an antiemetic and stimulates GI motility.

Adult population:

Pramin is indicated in adults for:

- Prevention of postoperative nausea and vomiting (PONV)
- Prevention of delayed nausea and vomiting caused by chemotherapy (delayed CINV)
- Prevention of nausea and vomiting caused by radiation therapy
- Symptomatic treatment of nausea and vomiting, including nausea and vomiting caused by migraine attack. In migraine attacks, metoclopramide can be used concomitantly with oral analgesics to improve their absorption.
- Diabetic gastroparesis

Pediatric population:

Pramin is indicated in children aged 1 to 18 years for:

- Second line-therapy: Treatment of established postoperative nausea and vomiting (PONV)
- Second-line therapy: Prevention of delayed nausea and vomiting caused by chemotherapy (delayed CINV).

להלן מפורטים העדכונים בעלון לרופא:

- עודכן פרק 'היריון הנקה ופוריות'.
- בוצעו שינויי עריכה במסגרת הפרדה בין העלון לרופא של פראמין® טבליות לעלון לרופא של פראמין® זריקות. לא חל שינוי בהתוויה או במשטר המינון של פראמין® טבליות ופראמין® זריקות במסגרת נוטיפיקציה זו.
- בוצעו שינויי עריכה בהתאם לנוהל משרד הבריאות בנושא הנחיות להגשה ועדכון עלונים לרופא ולצרכן תאריך תוקף 01.01.2018 לרבות החוזרים הנוגעים לנוהל זה.

להלן מפורטים העדכונים בעלון לצרכן:

- עודכנו הפרקים הבאים: אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה, היריון הנקה ופוריות ותופעות לוואי.
- בוצעו שינויי עריכה בהתאם לנוהל משרד הבריאות בנושא הנחיות להגשה ועדכון עלונים לרופא ולצרכן תאריך תוקף 01.01.2018 לרבות החוזרים הנוגעים לנוהל זה.

להלן העלונים המעודכנים בהם מסומנים השינויים שבוצעו. שינויים מהותיים מסומנים בצהוב. העלונים נשלחו לפרסום במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות (www.health.gov.il), וניתן גם לקבלם מודפסים ע"י פניה לחברת מעבדות רפא בע"מ בטל: 02-5893939 או בכתובת דוא"ל RA@rafa.co.il.

בכבוד רב,
מגר' חנה הירש
רוקחת ממונה
מעבדות רפא בע"מ

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Pramin® Tablets

~~Pramin Injection~~

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

~~Pramin Tablets:~~ Each tablet contains: Metoclopramide hydrochloride 10 mg.

~~Pramin Injection:~~ Each ampoule contains: Metoclopramide hydrochloride 10 mg/2 ml.

Excipients with known effects:

Each tablet, Pramin tablets contains about 75 mg lactose and 0.7 mg Ponceau 4R lake, per tablet.

~~Pramin Injection contains about 6 mg sodium per 2 ml.~~

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

~~Pramin Tablets: Tablets for oral administration.~~

~~Pramin Injection: Solution for IV or IM injection. Round, pink scored tablets marked "RAFA".~~

The tablets may be cut in half using the scored line.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Metoclopramide is an antiemetic and stimulates GI motility.

Adult population

Pramin® Tablets are indicated in adults for:

- Prevention of postoperative nausea and vomiting (PONV)
- Prevention of delayed nausea and vomiting caused by chemotherapy (delayed CINV)
- Prevention of nausea and vomiting caused by radiation therapy
- Symptomatic treatment of nausea and vomiting, including nausea and vomiting caused by migraine attack. In migraine attacks, metoclopramide can be used concomitantly with oral analgesics to improve their absorption.
- Diabetic gastroparesis
- ~~To facilitate diagnostic procedures (i.e., to facilitate small bowel intubation and as an aid in radiological examinations) (injection only)~~

Pediatric population

Pramin® Tablets are indicated in children aged 1 to 18 years for:

- Second line-therapy: Treatment of established postoperative nausea and vomiting (PONV)
- Second-line therapy: Prevention of delayed nausea and vomiting caused by chemotherapy (delayed CINV)

~~—To facilitate diagnostic procedures (i.e., to facilitate small bowel intubation and as an aid in radiological examinations) (injection only)~~

4.2 Posology and method of administration

Posology

Adult patients

For all adult indications except diabetic gastroparesis ~~and facilitation of diagnostic procedures~~ (see below):

- The recommended dose is 10 mg, 1 to 3 times a day.
- The maximum recommended daily dose is 30 mg or 0.5 mg/kg bodyweight whichever is lower.
- The maximum recommended treatment period is usually 5 days.

Pediatric population

Metoclopramide is contraindicated in children aged less than 1 year (see section 4.3).

Pediatric patients

For all pediatric indications ~~except facilitation of diagnostic procedures (see below)~~:

- The recommended dose is 0.1 mg to 0.15 mg/kg bodyweight, 1 to 3 times a day.
- The maximum recommended daily dose is 0.5 mg/kg bodyweight. The tablets are not suitable for use in children weighing less than 30 kg. Other pharmaceutical forms are more appropriate for use in this population group. (Note: The tablets may be cut in half using the scored line).
- The maximum recommended treatment period is usually 5 days.

Diabetic gastroparesis (adults): Use of **Pramin®** for diabetic gastroparesis may involve a treatment duration longer than 5 days. Therefore, use in this clinical setting should be limited to those patients for whom the potential benefit outweighs the risk according to the judgement of the treating physician. The recommended dose for diabetic gastroparesis is 10 mg half an hour before each meal (which is 10 mg X 3 daily) for 2-8 weeks, depending on the response and the likelihood of continued well-being on cessation of treatment. The initial route of administration depends on the severity of the observable symptoms. If only the earliest manifestations of gastric stasis are present, the oral route is indicated. However, if the symptoms are more severe, 10 mg i.v. therapy by slow injection should be instituted (for up to 10 days) until symptoms subside. After 10 days, oral administration should be used for maintenance. Since diabetic gastric stasis is frequently recurrent, **Pramin®** therapy should be reinstituted at the earliest manifestation. In patients with diabetic gastroparesis, the maximum recommended treatment period is usually 3 months. Treatment for longer than 3 months should be avoided in all but rare cases where therapeutic benefit is thought to outweigh the risk of developing tardive dyskinesia (see section 4.4).

~~Facilitation of diagnostic procedures (adults and pediatric patients)~~

- a) ~~—To Facilitate Small Bowel Intubation: If the tube has not passed the pylorus with conventional maneuvers in 10 minutes, a single dose of Pramin Injection 10 mg may be~~

administered slowly by the intravenous route over a 3-minute period, in adults. For single doses in pediatric patients, please refer to the pediatric dosage recommendations above.

b) ~~To Aid in Radiological Examinations: In patients where delayed gastric emptying interferes with radiological examination of the stomach and/or small intestine, a single dose of Pramin Injection 10 mg may be administered slowly by the intravenous route over a 3-minute period, in adults. For single doses in pediatric patients, please refer to the pediatric dosage recommendations above.~~

Method of administration:

~~For all presentations, a minimum interval of 6 hours must be observed between 2 doses, even in case of vomiting or rejection of the dose (see section 4.4).~~

~~Pramin Injection can be administered intravenously or intramuscularly. The intravenous dose must be administered as a slow bolus (over a duration of at least 3 minutes) in order to reduce the risk of adverse effects (e.g., low blood pressure, akathisia). The duration of treatment by injection must be as short as possible and treatment must be continued orally as soon as possible.~~

Special populations

Elderly

In elderly patients a dose reduction should be considered, based on renal and hepatic function and overall frailty.

Renal impairment

In patients with end stage renal disease (creatinine clearance ≤ 15 ml/min), the daily dose should be reduced by 75%. In patients with moderate to severe renal impairment (Creatinine clearance 15-60 ml/min), the dose should be reduced by 50% (see section 5.2).

Hepatic impairment

In patients with severe hepatic impairment, the dose should be reduced by 50% (see section 5.2).

Pediatric population

~~Metoclopramide is contraindicated in children aged less than 1 year (see section 4.3).~~

Other pharmaceutical forms/strengths may be more appropriate for administration to these populations.

Method of administration:

For oral use only.

A minimum interval of 6 hours must be observed between 2 doses, even in case of vomiting or rejection of the dose (see section 4.4).

4.3. Contraindications

- Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.
- Gastrointestinal haemorrhage, mechanical obstruction or gastro-intestinal perforation for which the stimulation of gastrointestinal motility constitutes a risk.

- Confirmed or suspected pheochromocytoma, due to the risk of severe hypertension episodes.
- History of neuroleptic or metoclopramide-induced tardive dyskinesia.
- Epilepsy (increased crises frequency and intensity).
- Parkinson's disease.
- Combination with levodopa or dopaminergic agonists (see section 4.5)
- Known history of methemoglobinemia with metoclopramide or of NADH cytochrome-b5 reductase deficiency.
- Use in children less than 1 year of age due to an increased risk of extrapyramidal disorders (see section 4.4).
- Metoclopramide should not be used during the first three to four days following operations such as pyloroplasty or gut anastomosis as vigorous muscular contractions may adversely affect healing.
- Breast-feeding (see Section 4.6).

4.4 Special warnings and precautions for use

Precautions:

If vomiting persists the patient should be reassessed to exclude the possibility of an underlying disorder e.g. cerebral irritation.

Neurological Disorders

Extrapyramidal disorders may occur, particularly in children and young adults, and/or when high doses are used. These reactions occur usually at the beginning of the treatment and can occur after a single administration. Metoclopramide should be discontinued immediately in the event of extrapyramidal symptoms. These effects are generally completely reversible after treatment discontinuation, but may require a symptomatic treatment (benzodiazepines in children and/or anticholinergic anti-Parkinsonian medicinal products in adults).

The time interval of at least 6 hours specified in the section 4.2 should be respected between each metoclopramide administration, even in case of vomiting and rejection of the dose, in order to avoid overdose.

Prolonged treatment with metoclopramide may cause tardive dyskinesia, potentially irreversible, especially in the elderly. Treatment should not exceed 3 months because of the risk of tardive dyskinesia (see section 4.8). Treatment must be discontinued if clinical signs of tardive dyskinesia appear.

Neuroleptic malignant syndrome has been reported with metoclopramide in combination with neuroleptics as well as with metoclopramide monotherapy (see section 4.8). Metoclopramide should be discontinued immediately in the event of symptoms of neuroleptic malignant syndrome and appropriate treatment should be initiated.

Special care should be exercised in patients with underlying neurological conditions and in patients being treated with other centrally-acting drugs (see sections 4.3 and 4.5).

Symptoms of Parkinson's disease may also be exacerbated by metoclopramide.

Methemoglobinemia

Methemoglobinemia which could be related to NADH cytochrome b5 reductase deficiency has been reported. In such cases, metoclopramide should be immediately and permanently discontinued and appropriate measures initiated (such as treatment with methylene blue).

Cardiac disorders

There have been reports of serious cardiovascular undesirable effects ~~and abnormalities of cardiac conduction~~ including cases of circulatory collapse, severe bradycardia, cardiac arrest and QT prolongation following administration of metoclopramide by injection, particularly via the intravenous route (see section 4.8).

Special care should be taken when administering metoclopramide, particularly via the intravenous route to the elderly population, to patients with cardiac conduction disturbances (including QT prolongation), patients with uncorrected electrolyte imbalance, bradycardia and those taking other drugs known to prolong QT interval.

Special care should be taken when administering metoclopramide intravenously to patients with 'sick sinus syndrome' ~~or other cardiac conduction disturbances. There have been very rare reports of abnormalities of cardiac conduction with intravenous metoclopramide.~~

Metoclopramide should be used with care with other drugs affecting cardiac conduction.

Metoclopramide should be used with caution in patients with hypertension, since there is limited evidence that the drug may increase circulating catecholamines in such patients.

~~Intravenous doses should be administered as a slow bolus (at least over 3 minutes) in order to reduce the risk of adverse effects (e.g. hypotension, akathisia).~~

Renal and hepatic impairment

In patients with renal impairment or with severe hepatic impairment, a dose reduction is recommended (see section 4.2).

Other precautions

Metoclopramide may cause elevation of serum prolactin levels.

~~Care should be exercised when using metoclopramide in patients with a history of atopy (including asthma) or porphyria.~~

Because metoclopramide can stimulate gastro-intestinal mobility, the drug theoretically could produce increased pressure on the suture lines following gastro-intestinal anastomosis or closure (see section 4.3)

Exipients with known effect:

Pramin® Tablets contain lactose. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, -total lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicine.

Pramin® Tablets contain Ponceau 4R. ~~Take~~ which may cause allergic reactions.

~~Pramin Injection contains about 6 mg sodium per 2 ml.~~

~~Care should be exercised when using metoclopramide in patients with a history of atopy (including asthma) or porphyria. Metoclopramide should not be used in the immediate post-operative period (up to 3-4 days) following pyloroplasty or gut anastomosis, as vigorous gastrointestinal contractions may adversely affect healing.~~

4.5 Interactions with other medicinal products and other forms of interaction

Contraindicated combination

Levodopa or dopaminergic agonists and metoclopramide have a mutual antagonism (see section 4.3).

Combination to be avoided

Alcohol potentiates the sedative effect of metoclopramide.

Combination to be taken into account

Due to the prokinetic effect of metoclopramide, the absorption of certain drugs may be modified.

Anticholinergics and morphine derivatives

Anticholinergics and morphine derivatives may have both ~~have~~ a mutual antagonism with metoclopramide on the digestive tract motility.

Central nervous system depressants (morphine derivatives, anxiolytics, sedative H1-antihistamines, sedative antidepressants, barbiturates, clonidine and related)

Sedative effects of Central Nervous System depressants and metoclopramide are potentiated.

Neuroleptics

Metoclopramide may have an additive effect with other neuroleptics on the occurrence of extrapyramidal disorders.

Serotonergic drugs

The use of metoclopramide with serotonergic drugs such as SSRIs may increase the risk of serotonin syndrome.

Digoxin

Metoclopramide may decrease digoxin bioavailability. Careful monitoring of digoxin plasma concentration is required.

Cyclosporin

Metoclopramide increases cyclosporin bioavailability (C_{max} by 46% and exposure by 22%). Careful monitoring of cyclosporin plasma concentration is required. The clinical consequence is uncertain.

Mivacurium and suxamethonium

Metoclopramide injection may prolong the duration of neuromuscular block (through inhibition of plasma cholinesterase).

Strong CYP2D6 inhibitors

Metoclopramide exposure levels are increased when co-administered with strong CYP2D6 inhibitors such as fluoxetine and paroxetine. Although the clinical significance is uncertain, patients should be monitored for adverse reactions.

Central stimulants

The effects of certain other drugs with potential central stimulant effects, e.g. monoamine oxidase inhibitors and sympathomimetics, may be modified when prescribed with metoclopramide and their dosage may need to be adjusted accordingly.

Aspirin, paracetamol

The effect of metoclopramide on gastric motility may modify the absorption of other concurrently administered oral drugs from the gastro-intestinal tract either by diminishing absorption from the stomach or by enhancing the absorption from the small intestine (e.g. the effects of paracetamol and aspirin are enhanced).

Atovaquone

Metoclopramide may reduce plasma concentrations of atovaquone.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

A large amount of data on pregnant women (more than 1000 pregnancy-exposed outcomes) indicates no malformative toxicity nor foeto/neonatal toxicity of metoclopramide hydrochloride. Metoclopramide can be used during pregnancy if clinically needed. Due to

pharmacological properties (as other neuroleptics), in case of metoclopramide administration at the end of pregnancy, extrapyramidal syndrome in ~~the~~ newborn cannot be excluded.

Metoclopramide should be avoided at the end of pregnancy. If metoclopramide is used, neonatal monitoring should be undertaken.

Breast-feeding~~Lactation~~

Metoclopramide is excreted in breast milk at low level. Adverse reactions in the breast-fed baby cannot be excluded. Therefore, metoclopramide is not recommended during breast-feeding. Discontinuation of metoclopramide in breast-feeding women should be considered.

Fertility

No data available.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

~~Metoclopramide has moderate influence on the ability to drive and use machines.~~

Metoclopramide may cause drowsiness, dizziness, dyskinesia and dystonias -which could affect the vision and also interfere with the ability to drive and operate machinery.

4.8 Undesirable effects

Adverse reactions listed by System Organ Class. Frequencies are defined using the following convention: very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$, $<1/10$); uncommon ($\geq 1/1000$, $<1/100$); rare ($\geq 1/10,000$, $<1/1000$); very rare ($<1/10,000$); not known (cannot be estimated from the available data).

System Organ Class	Frequency	Adverse reactions
Blood and lymphatic system disorders		
	Not known	Methemoglobinemia, which could be related to NADH cytochrome-b5 reductase deficiency, particularly in neonates in whom the use is contraindicated (see section 4.4). Sulfhemoglobinemia, mainly with concomitant administration of high doses of sulfur-releasing medicinal products
Cardiac disorders		
	Uncommon	Bradycardia, particularly with <u>intravenous formulation</u> the Injection
	Not known	Cardiac arrest, occurring shortly after injectable use, and which can be subsequent to bradycardia (see section 4.4); Atrioventricular block, Sinus arrest particularly with

		intravenous formulation the Injection ; Electrocardiogram QT prolonged; Torsade de pointes
Endocrine disorders*		
	Uncommon	Amenorrhea, Hyperprolactinemia
	Rare	Galactorrhea
	Not known	Gynecomastia
Gastrointestinal disorders		
	Common	Diarrhea
General disorders and administration site conditions		
	Common	Asthenia
	Not Known	Injection site inflammation and local phlebitis (injection only)
Immune system disorders		
	Uncommon	Hypersensitivity
	Not known	Anaphylactic reaction (including anaphylactic shock) particularly with intravenous formulation the Injection .
Nervous system disorders		
	Very common	Somnolence
	Common	Extrapyramidal disorders (particularly in children and young adults and/or when the recommended dose is exceeded, even following administration of a single dose of the drug) (see section 4.4), Parkinsonism, Akathisia
	Uncommon	Dystonia (including visual disturbances and oculogyric crisis), Dyskinesia, Depressed level of consciousness
	Rare	Convulsion especially in epileptic patients
	Not known	Tardive dyskinesia which may be persistent, during or after prolonged treatment, particularly in elderly patients (see section 4.4), Neuroleptic malignant syndrome (see section 4.4)
Psychiatric disorders		

	Common	Depression
	Uncommon	Hallucination
	Rare	Confusional state
Vascular disorders		
	Common	Hypotension, particularly with <u>intravenous formulation</u> the Injection
	Not known	Shock, syncope after injectable use. Acute hypertension in patients with pheochromocytoma (see section 4.3) Transient increase in blood pressure
Skin disorders		
	Not known	Skin reactions such as rash, pruritus, angioedema and urticaria

* Endocrine disorders during prolonged treatment in relation with hyperprolactinemia (amenorrhea, galactorrhea, gynecomastia).

The following reactions, sometimes associated, occur more frequently when high doses are used:

- Extrapyramidal symptoms: acute dystonia and dyskinesia, parkinsonian syndrome, akathisia, even following administration of a single dose of the medicinal product, particularly in children and young adults (see section 4.4).
- Drowsiness, decreased level of consciousness, confusion, hallucinations.

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.

Any suspected adverse events should be reported to the Ministry of Health according to the National Regulation by using an online form:

<https://sideeffects.health.gov.il>

4.9. Overdose

Symptoms

Extrapyramidal disorders, drowsiness, decreased level of consciousness, confusion, hallucinations, and cardio-respiratory arrest may occur.

Management

In case of extrapyramidal symptoms related or not to overdose, the treatment is only symptomatic (benzodiazepines in children and/or anticholinergic anti-parkinsonian medicinal products in adults).

A symptomatic treatment and a continuous monitoring of the cardiovascular and respiratory functions should be carried out according to clinical status.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Drugs for functional gastrointestinal disorders, propulsives. ~~Agents stimulating gastro-intestinal motility~~

ATC code: A03FA01 ~~(Propulsives)~~

Mechanism of action

The action of metoclopramide is closely associated with parasympathetic nervous control of the upper gastro-intestinal tract, where it has the effect of encouraging normal peristaltic action. This provides for a fundamental approach to the control of those conditions where disturbed gastro-intestinal motility is a common underlying factor.

~~Metoclopramide stimulates activity of the upper gastro-intestinal tract and restores normal co-ordination and tone. Gastric emptying is accelerated and the resting tone of the gastrooesophageal sphincter is increased. Metoclopramide is a dopamine receptor antagonist with a direct anti-emetic effect on the medullary chemoreceptor trigger zone.~~

5.2 Pharmacokinetic properties

Metoclopramide is metabolised in the liver and the predominant route of elimination of metoclopramide and its metabolites is via the kidney.

Absorption

~~Metoclopramide is rapidly absorbed from the gastrointestinal tract and undergoes variable first-pass metabolism in the liver.~~

Biotransformation and Elimination

~~Metoclopramide is metabolised in the liver and the predominant route of elimination of metoclopramide and its metabolites is via the kidney. It crosses the placenta and is excreted in breast milk. The elimination half-life is about 6 hours.~~

Renal impairment

The clearance of metoclopramide is reduced by up to 70% in patients with severe renal impairment, while the plasma elimination half-life is increased (approximately 10 hours for a creatinine clearance of 10-50 mL/minute and 15 hours for a creatinine clearance <10 mL/minute).

Hepatic impairment

In patients with cirrhosis of the liver, accumulation of metoclopramide has been observed, associated with a 50% reduction in plasma clearance.

5.3. Preclinical safety data

~~No additional data available. Not applicable.~~

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

~~Tablets: Lactose (about 75 mg), cellulose microcrystalline-cellulose, corn starch, Ponceau 4R Lake, colloidal silicone dioxide, colloidal, magnesium stearate.~~

~~Injection: Sodium chloride, hydrochloric acid (to adjust PH), water for injection.~~

6.2 Incompatibilities

~~Injection: Compatability studies with Pramin Injection have not been performed. According to the literature, metoclopramide injection is compatible for dilution with 5% Dextrose, normal saline, Ringer's injection, and Lactated Ringer's injection.~~

~~Tablets: Not applicable.~~

6.3 Shelf life

~~_____~~ The expiry date of the product is indicated on the packaging materials.

~~The ampoule is for single use.~~

6.4 Special precautions for storage

~~Tablets: Store below 25°C. Keep in the original package.~~

~~Injection: Store below 25°C, protect from light.~~

6.5 Nature and contents of outer packaging

~~Tablets: Boxes of 30 tablets in blisters.~~

~~Injection: Boxes of 5, 25, 50, 100 of 2 ml ampoules.~~

~~Not all package sizes may be marketed.~~

6.6 Special precautions for disposal and other handling

~~Not applicable. No specific requirements.~~

7. MARKETING AUTHORIZATION HOLDER AND MANUFACTURER

Rafa Laboratories Ltd., P.O.Box 405, Jerusalem 9100301

8. MARKETING AUTHORIZATION NUMBER(S)

~~— Pramin Tablets: 051 49 24302~~

~~Pramin Injection: 051 52 24303~~

Revised in ~~October~~ March 20232 according to MOH's guidelines.

04901009-I

עלון לצרכן לפי תקנות הרוקחים (תכשירים) התשמ"ו-1986

התרופה משווקת על פי מרשם רופא בלבד

פראמין® טבליות

החומר הפעיל:

כל טבליה מכילה: 10 מ"ג מטוקלופראמיד הידרוכלוריד (Metoclopramide hydrochloride) לרשימת המרכיבים הנוספים ראה סעיף 6. ראה גם 'מידע חשוב על חלק מהמרכיבים של התרופה' בסעיף 2. **קרא בעיון את העלון עד סופו בטרם תשתמש בתרופה.** עלון זה מכיל מידע תמציתי על התרופה. אם יש לך שאלות נוספות, פנה אל הרופא או אל הרוקח. תרופה זו נרשמה לטיפול במצבך. אל תעביר אותה לאחרים. היא עלולה להזיק להם אפילו אם נראה לך כי מצבם הרפואי דומה.

1. למה מיועדת התרופה?

התרופה מיועדת למניעת בחילות והקאות ולהמרצת תנועות מערכת העיכול. התרופה ניתנת במצבים ספציפיים, לפי קביעת הרופא.

קבוצה תרופתית: תרופות להפרעות בתפקוד מערכת העיכול. תרופות פרופולסיביות.

תרופות החוסמות רצפטור לדופאמין.

2. לפני השימוש בתרופה

אין להשתמש בתרופה אם:

- אתה רגיש (אלרגי) לחומר הפעיל או לכל אחד מהמרכיבים הנוספים אשר מכילה התרופה (לרשימת המרכיבים הנוספים, ראה סעיף 6).
- אתה סובל ממצבים בהם המרצת מערכת העיכול עלולה לגרום לנזק, כגון: דימום במערכת העיכול, חסימה או חירור (פרפורציה) במערכת העיכול (לדוגמא במעיין או בקיבה).
- אתה סובל או יש חשד שאתה סובל מפאוקרומוציטומה (גידול נדיר של בלוטת האדרנל/יותרת הכליה).
- אתה סובל או סבלת בעבר מתנועות שרירים חוזרות בלתי רצוניות (tardive dyskinesia/דיסקינזיה מאוחרת), לאחר נטילה של תרופות מסוימות (כגון תרופות נוירולפטיות או תרופות המכילות מטוקלופראמיד).
- אתה סובל מפרקינסון או אפילפסיה.
- אתה נוטל לבדופה, או תרופות דופאמינרגיות אחרות. ראה גם סעיף 'תגובות בין תרופתיות'.
- עברת ניתוח במערכת העיכול ב-3-4 הימים האחרונים.
- אתה סובל או סבלת בעבר ממטהמולובינמיה (כחלת-תסמונת של תאי דם אדומים) או ממחסור באנזים NADH ציטוכרום b5.
- אין להשתמש בילדים מתחת לגיל שנה - ראה גם סעיף 'ילדים ומתבגרים'.

אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה:

לפני התחלת הטיפול בפראמין® טבליות (ובמהלכו) ספר לרופא אם:

- אתה סובל או סבלת בעבר מהפרעות בקצב הלב (לדוגמא הארכת מקטע QT), מבעיות אחרות בלב, מיתר לחץ דם, או משתמש בתרופות שעלולות להשפיע על פעימות הלב.
- אתה סובל מבעיות ברמות המלחים בדמך (כגון: אשלגן, נתרן, מגנזיום).
- אתה סובל או סבלת בעבר מבעיות נוירולוגיות.
- אתה סובל או סבלת בעבר מבעיות בכליות או בכבד.
- אתה סובל או סבלת בעבר מאטופיה (כולל אסטמה) או מפורפרייה.

אזהרות נוספות:

- אם ההקאות ממשיכות, יש לפנות לרופא כדי לשלול בעיות אחרות.
- שימוש ממושך (במיוחד מעל 3 חודשים) מעלה את הסיכון לתנועות שרירים חוזרות בלתי רצוניות (tardive dyskinesia/דיסקינזיה מאוחרת), לכן אין להשתמש בתרופה מעל 3 חודשים אלא בהוראת רופא בלבד.
- תסמיני מחלת הפרקינסון עלולים להחמיר בשימוש בתרופה (ראה למעלה 'אין להשתמש בתרופה אם:')

ילדים ומתבגרים:

- אין להשתמש בילדים מתחת לגיל שנה (ראה למעלה 'אין להשתמש בתרופה אם:').
- התרופה אינה מיועדת לילדים השוקלים מתחת ל-30 ק"ג. בכל מקרה המינון ייקבע על ידי הרופא.

- הסיכון לתסמינים חוץ פירמידליים (כגון תנועות בלתי רצוניות) גבוה יותר באוכלוסייה זו. ראה סעיף 'תופעות לוואי'.

שימוש בקשישים ובמטופלים עם בעיות בכבד ו/או בכליות:

- יש לפנות לרופא. ייתכן ויידרש מינון מופחת. קשישים במקרה של בעיות בכבד, בעיות בכליות ובהתאם לבריאות הכללית.
- קשישים עלולים להיות רגישים יותר לתופעות הלוואי של התרופה. שימוש ממושך עלול לגרום להתכווצויות שרירים/תנועות בלתי רצוניות (דיסקינזיה מאוחרת), בעיקר באוכלוסייה זו.

מטופלים עם בעיות בכבד ו/או בכליות: יש לפנות לרופא. ייתכן ויידרש מינון מופחת.

בדיקות ומעקב: ייתכן והרופא ימליץ על בדיקות דם מסוימות. למשל בדיקות לגילוי מטהמולובינמיה. בהתאם לתוצאות יתכן והרופא ימליץ על הפסקת הטיפול.

אינטראקציות/תגובות בין תרופתיות:

אם אתה לוקח או אם לקחת לאחרונה, תרופות אחרות, כולל תרופות ללא מרשם ותוספי תזונה, ספר על כך לרופא או לרוקח. במיוחד יש לידע את הרופא או הרוקח אם אתה לוקח את התרופות הבאות (יש לציין כי הרשימה שלהלן מציגת את החומרים הפעילים בתרופות. אם אינך בטוח האם אתה משתמש באחת מהתרופות הללו אנא התייעץ עם הרופא או הרוקח):

- לבדופה או תרופות דופאמינרגיות (אגוניסטיות לדופאמין המשמשות בין השאר לטיפול בפרקינסון): אין להשתמש בשילוב עם **פראמין® טבליות (ראה סעיף 'אין להשתמש בתרופה אם:')**.
- תרופות המדכאות את מערכת העצבים המרכזית (כגון: משככי כאבים אופיאידים, תרופות נוגדות חרדה, להרגעה, לשינה, תרופות מסוימות נגד דיכאון, אנטיהיסטמינים מסוימים נגד אלרגיות, ברביטורטים, קלונדין): שילוב תרופות אלה עם **פראמין® טבליות** עלול להגביר את ההשפעה הסדטיבית של התרופות.
- תרופות סרטונינגיות כגון תרופות נוגדות דיכאון מקבוצת ה-SSRIs (לדוגמה פלואוקסטין, פארוקסטין).
- נגזרות של מורפין (משככי כאבים חזקים) אופיאידים (כגון מורפין, קודאין) ותרופות אנטיכולינרגיות (כגון תכשירים נגד עוויתות/התכווצויות בבטן). מאחר שהם משפיעים על תנועות מערכת העיכול.
- תרופות המעוררות את מערכת העצבים המרכזית כגון מעכבי האנזים מונואמין אוקסידאז ותרופות סימפומימטיות.
- תרופות לטיפול בבעיות נפשיות כולל תרופות נוירולפטיות: השילוב עלול להגביר את הסיכון לתסמינים חוץ פירמידליים (הפרעה בשליטה בשרירים ובתנועה).
- מיבקוריום וסוקסאמתוניום (תרופות המשמשות להרפיית שרירים).
- תרופות שמשפיעות על פעימות הלב.
- דיגוקסין (לטיפול בבעיות מסוימות בלב), ציקלוספורין (לטיפול בבעיות מסוימות במערכת החיסון).
- אטובקוון (תרופה למלריה).
- **פראמין® טבליות עלולות לגרום** להשפיע על הספיגה של מספר רב של תרופות אחרות (כולל אספירין ופאראצטמול).

שימוש בתרופה ומזון:

בחולי סוכרת הסובלים מגסטרופרזיס (diabetic gastroparesis) יש להשתמש בתרופה כחצי שעה לפני הארוחה.

שימוש בתרופה וצריכת אלכוהול: אין לשתות אלכוהול בתקופת הטיפול בתרופה. אלכוהול עלול לעשוי להגביר את ההשפעה המרדימה של **פראמין® טבליות**.

היריון הנקה ופוריות:

היריון

הנקה:

אין להשתמש בתרופה אם את בהיריון, חושבת שאת בהיריון או מתכננת היריון, בלי להתייעץ עם הרופא. במידת הצורך הרופא יורה על שימוש בתרופה בהיריון. יש להימנע משימוש בתרופה בסוף ההיריון היות שתיתכן השפעה על התינוק.

הנקה

השימוש בתרופה אינו מומלץ בהנקה, היות שהתרופה עוברת בחלב האם ועלולה להשפיע על התינוק.

פוריות

נהיגה ושימוש במכונות: השימוש בתרופה זו עלול לפגום בערנות, לגרום לישנוניות, לגרום לסחרחורת, להשפעה על השרירים והתנועות (כגון תנועות שרירים בלתי רצוניות) ולהשפיע על הראייה. תופעות אלה עלולות לפגום ביכולת לנהוג או להפעיל מכונות. באשר לילדים יש להזהירם מרכיבה על אופניים או ממשחקים בקרבת הכביש וכדומה.

מידע חשוב על חלק מהמרכיבים של התרופה:

- כל טבליה מכילה כ-75 מ"ג לקטוז. אם יש לך אי סבילות לסוכרים מסוימים, יש להתייעץ עם הרופא לפני נטילת התרופה.
- כל טבליה מכילה טבליות מפילות-0.7 מ"ג את-חומר הצבע-: Ponceau 4R lake, שעלול לגרום לתגובות אלרגיות.

3. כיצד תשתמש בתרופה?

תמיד יש להשתמש לפי הוראות הרופא. עליך לבדוק עם הרופא או הרוקח אם אינך בטוח בנוגע למינון ואופן הטיפול בתכשיר.

המינון ואופן הטיפול ייקבעו על ידי הרופא בלבד. יש להשתמש בתרופה זו בזמנים קצובים כפי שנקבע על ידי הרופא המטפל. תרופה זו אינה מומלצת בדרך כלל לשימוש ממושך (מעל 3 חודשים).

המינון המקובל בדרך כלל הוא:

המינון ייקבע על ידי הרופא בלבד. התרופה נלקחת בדרך כלל עד 3 פעמים ביום. יש להקפיד שבין מנה למנה יהיה הפרש של לא פחות משש שעות (גם במקרה של הקאת המנה).

אין לעבור על המנה המומלצת.

משך הטיפול:

-משך הטיפול בתרופה מוגבל בדרך כלל ל-5 ימים. בחולי סוכרת הסובלים מגסטרופרזיס (diabetic gastroparesis) משך הטיפול מוגבל בדרך כלל ל-3 חודשים.

אין לעבור על המנה המומלצת.

אופן השימוש:

יש לבלוע את הטבליה עם מים. אין מידע לגבי כתישה או לעיסה של הטבליות. ניתן לחצות את הטבליה על פי קו החצייה.

אם נטלת בטעות מינון גבוה יותר: אם נטלת מנת יתר או אם בטעות בלע ילד מן התרופה, פנה מיד לרופא או לחדר מיון של בית חולים, והבא את אריזת התרופה איתך. תסמיני מינון יתר עלולים לכלול: תנועות בלתי רצוניות (תסמינים חוץ פירמידליים), נמנום, ירידה ברמת ההכרה, בלבול, הזיות, בעיות בלב ובנשימה העלולות להיות מסכנות חיים.

אם שכחת ליטול את התרופה בזמן המיועד קצו: יש לקחת מנה מיד כשנזכרת, אך בשום אופן אין לקחת שתי מנות ביחד! בכל מקרה יש להקפיד על הפרש של לא פחות משש שעות בין מנה למנה.

אם אתה מפסיק את נטילת התרופה: גם אם חל שיפור במצב בריאותך, אין להפסיק את הטיפול בתרופה ללא התייעצות עם הרופא.

אין ליטול תרופות בחושר! בדוק התווית והמנה בכל פעם שאתה נוטל תרופה. הרכב משקפיים אם אתה זקוק להם.

אם יש לך שאלות נוספות בנוגע לשימוש בתרופה, היוועץ ברופא או ברוקח.

4. תופעות לוואי

כמו בכל תרופה, השימוש בפראמין® טבליות עלול לגרום לתופעות לוואי בחלק מהמשתמשים. אל תיבהל למקרא רשימת תופעות הלוואי, ייתכן ולא תסבול מאף אחת מהן.

הפסק הטיפול ופנה לרופא מיד אם מופיעות תופעות הלוואי הבאות:

- תנועות בלתי רצוניות שלעיתים קרובות מערבות את הפנים/הראש/הצוואר (תסמינים חוץ פירמידליים).
- תסמינים תופעות-אלה עלולים להתרחש בייחוד בתחילת הטיפול, אפילו לאחר מנה אחת ו/או בעיקר

- בשימוש במינון גבוה. **התסמינים מתרחשים קודם-בשכיחות גבוהה יותר בילדים ומבוגרים צעירים (תסמינים חץ-פירמידליים) ועשויים להיפסק בטיפול מתאים - תופעת הלוואי שכיחה.**
- חום גבוה, לחץ דם גבוה, פרכוסים, הזעה, ייצור רוק מוגבר. תסמינים אלה עלולים להיות סימן לתסמונת ניורולפטית (neuroleptic malignant syndrome) - **תופעת לוואי שכיחותה אינה ידועה.**
 - גירוד, פריחה עורית, התנפחות הפנים, השפתיים או הגרון; **יקשיי נשימה. תסמינים אלה יכולים להיות סימן לתגובה אלרגית שעלולה להיות חמורה - תופעת לוואי שאינה שכיחה.**
 - **מטהמולובינימיה (שעלולה להתבטא גם בשינוי צבע העור) - תופעת לוואי שכיחותה אינה ידועה.**
 - **התכווצויות שרירים/תנועות בלתי רצוניות (דיסקינזיה מאוחרת [tardive dyskinesia]). ראה גם 'תופעות לוואי נוספות' - תופעת לוואי שכיחותה אינה ידועה.**

תופעות לוואי נוספות-כולל שכיחות:

תופעות לוואי שכיחות מאוד (מופיעות ביותר ממשתמש אחד מתוך עשרה): נמנום/ישנוניות.

תופעות לוואי שכיחות (מופיעות ב-10-1 משתמשים מתוך 100): דיכאון, ליקויים בתנועה או תנועות בלתי רצוניות כגון טיקים, רעד, תנועות עוויתיות או התכווצויות שרירים (כולל נוקשות), תסמינים הדומים לפרקינסון, חוסר מנוחה או תנועה מתמדת, ירידה בלחץ הדם, שלשול, חולשה.

תופעות לוואי שאינן שכיחות (מופיעות ב-10-1 משתמשים מתוך 1,000): עליה ברמות הורמון הפרולקטין (שעלולה לגרום לייצור חלב בגברים ובנשים שאינן מניקות), שיבושים במחזור הווסת (כולל היעדר ווסת), הזיות, ירידה ברמת ההכרה, דפיקות לב איטיות, רגישות יתר (אלרגיה); **דיסטוניה (כולל הפרעות ראייה וסטייה לא רצונית של גלגל העין) ודיסקינזיה (התכווצויות שרירים/תנועות בלתי רצוניות).**

תופעות לוואי נדירות (מופיעות ב-10-1 משתמשים מתוך 10,000): בלבול, פרכוסים (במיוחד במטופלים עם אפילפסיה). **גלקטוראה (זיבת חלב) (galactorrhea).**

תופעות לוואי שכיחות אינה ידועה (תופעות שכיחותן טרם נקבעה): סולפמוגלובינימיה (שעלולות להתבטא גם בשינוי צבע העור), הגדלה לא נורמאלית של **רקמת השדיים בגברים או נערים (גינקומסטיה)**, התכווצויות שרירים/תנועות בלתי רצוניות **במהלך או לאחר שימוש ממושך**. בעיקר בקשישים (דיסקינזיה מאוחרת), שינויים בקצב הלב (שיכולים להראות ב**בדיקת אק"ג** [ECG]-I), דום לב, תגובה אלרגית חמורה (תגובה אנאפילקטית), שוק (ירידה חמורה בלחץ הדם), עילפון, עליה זמנית בלחץ הדם, לחץ דם גבוה מאוד; תגובות עוריות כגון פריחה, גרד, אנגיודמה (בצקות בדרך כלל על רקע אלרגי) ואורטיקריה.

תופעות לוואי ותגובות בין תרופתיות בילדים ותינוקות: על ההורים לדווח לרופא המטפל על כל תופעת לוואי וכן על כל תרופה נוספת הניתנת לילד.

אם הופיעה תופעת לוואי, אם אחת מתופעות הלוואי מחמירה, או אם אתה סובל מתופעת לוואי שלא צוינה בעלון, עליך להתייעץ עם הרופא.

ניתן לדווח על תופעות לוואי למשרד הבריאות באמצעות לחיצה על הקישור "דיווח על תופעות לוואי עקב טיפול תרופתי" שנמצא בדף הבית של אתר משרד הבריאות (www.health.gov.il) המפנה לטופס המקוון לדיווח על תופעות לוואי, או **על ידי** כניסה לקישור:

<https://sideeffects.health.gov.il>

5. איך לאחסן את התרופה?

- מנע הרעלה! תרופה זו וכל תרופה אחרת יש לשמור במקום סגור מחוץ להישג ידם וטווח ראייתם של ילדים ו/או תינוקות ועל ידי כך תמנע הרעלה. אל תגרום להקאה ללא הוראה מפורשת מהרופא.
- אין להשתמש בתרופה אחרי תאריך התפוגה (exp. date) המופיע על גבי האריזה. תאריך התפוגה מתייחס ליום האחרון של אותו חודש.
- **תנאי אחסון:** יש לאחסן מתחת ל-25°C, באריזה המקורית.

6. מידע נוסף:

- **נוסף על החומר הפעיל הטביליות מכילות גם:** **Lactose, cCellulose microcrystalline, lactose, corn starch, corn, ponceau 4r lake, silicone dioxide colloidal, magnesium stearate, Ponceau 4R lake.**
כל טבליה מכילה כ-75 מ"ג לקטוז ו-0.7 מ"ג **Ponceau 4r lake**.

כיצד נראית התרופה ומה תוכן האריזה?

אריזה של 30 טבילות עגולות ורודות עם קו חצייה, שמוטבע עליהן 'RAFA'.

7. בעל הרישום והיצרון: מעבדות רפא בע"מ, ת.ד. 405, ירושלים 9100301.

מספר רישום התרופה בפנקס התרופות הממלכתי במשרד הבריאות: 0514924302

~~לשם הפשטות והקלת הקריאה עלון זה נוסח בלשון זכר, אך התרופה מיועדת לשני המינים.~~

נערך באוקטובר ~~מס-~~ 2023³² בהתאם להנחיות משרד הבריאות.
לשם הפשטות ולהקלת הקריאה עלון זה נוסח בלשון זכר, על אף זאת, התרופה מיועדת לבני שני המינים.

05100⁹⁸-ו