

Παράρτημα ΙΙΙ

Τροποποιήσεις σε σχετικά τμήματα της περίληψης χαρακτηριστικών Προϊόντος και του φύλλου οδηγιών

Σημείωση:

Αυτή η Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος και το Φύλλο Οδηγιών είναι το αποτέλεσμα της διαδικασίας διαιτησίας.

Οι πληροφορίες προϊόντος μπορεί να ενημερώνονται στη συνέχεια από τις αρμόδιες αρχές των Κρατών Μελών, σε συνεργασία με το Κράτος Μέλος Αναφοράς, ανάλογα με την περίπτωση, σύμφωνα με τις διαδικασίες που προβλέπονται στο Κεφάλαιο 4 του Τίτλου ΙΙΙ της Οδηγίας 2001/83/ΕΚ.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον ταχύ προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

[Σε ολόκληρο το κείμενο, οι αναφορές που γίνονται κάθε φορά σε ένα συγκεκριμένο φαρμακευτικό σκεύασμα θα πρέπει να εφαρμόζεται μόνο όταν το εν λόγω σκεύασμα έχει εγκριθεί].

Ενότητα 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

[Η διατύπωση αυτής της παραγράφου θα πρέπει να ερμηνεύεται ως εξής:]

Το Χ ενδείκνυται για την ανακούφιση των συμπτωμάτων ναυτίας και εμέτου

Ενότητα 4.2 Δοσολογία και μέθοδος χορήγησης

[Αυτή η ενότητα θα πρέπει να τροποποιηθεί ώστε να αντικατοπτρίζει την ακόλουθη διατύπωση, όπως ισχύει].

Το Χ πρέπει να χρησιμοποιείται στην ελάχιστη δυνατή δόση και για το μικρότερο χρονικό διάστημα που είναι απαραίτητο για τον έλεγχο της ναυτίας και του εμέτου.

[Για από του στόματος σκευάσματα]: Συνιστάται η λήψη Χ από το στόμα πριν από τα γεύματα. Εάν λαμβάνεται μετά τα γεύματα, η απορρόφηση του φαρμάκου καθυστερεί ελαφρά.

Οι ασθενείς θα πρέπει να επιδιώκουν να λαμβάνουν κάθε δόση σε προκαθορισμένη ώρα. Εάν μια προγραμματισμένη δόση χαθεί, τότε η δόση αυτή μπορεί να παραληφθεί και το συνηθισμένο δοσολογικό σχήμα μπορεί να επαναληφθεί. Η δόση δεν μπορεί να διπλασιαστεί ώστε να αναπληρώσει μια δόση που παραλήφθηκε.

Συνήθως, η μέγιστη διάρκεια θεραπείας δεν πρέπει να υπερβεί τη μία εβδομάδα.

Ενήλικες και έφηβοι (ηλικίας άνω των 12 ετών και βάρους μεγαλύτερου ή ίσου των 35 kg).

[Δισκία, (Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο, Επικαλυμμένα, Επικαλυμμένα με χαραγή, Αναβράζοντα, Μασώμενα), Διασπειρόμενα στο στόμα δισκία, κάψουλες]

1 δισκίο των 10 mg έως τρεις φορές ημερησίως με μέγιστη δόση τα 30 mg την ημέρα.

[Διασπειρόμενα από του στόματος δισκία]

Το διασπειρόμενο από του στόματος δισκίο διαλύεται ταχέως στο στόμα με την βοήθεια του σάλιου και μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς νερό. Όταν λαμβάνεται χωρίς νερό, το δισκίο πρέπει να τοποθετείται πάνω στην γλώσσα και διαλύεται στο στόμα πριν την κατάποση. Εάν είναι βολικό ένα ποτήρι νερό μπορεί να ληφθεί αργότερα.

[Πόσιμο εναιώρημα/σιρόπι]

10 ml (του 1 mg/ml πόσιμου εναιωρήματος) έως τρεις φορές ημερησίως με μέγιστη δόση τα 30 ml την ημέρα.

[Αναβράζοντα κοκκία των 5mg]

Ένα η δυο φακελάκια (περιλαμβάνουν 5 mg ντομπεριδόνης ανά φακελάκι) μέχρι και τρεις φορές ανά ημέρα με μέγιστη δόση τα 6 φακελάκια ανά ημέρα.

[Αναβράζοντα κοκκία των 10 mg]

Ένα φακελάκι (περιέχει 10 mg ντομπεριδόνης ανα φακελάκι) μέχρι και τρεις φορές ανά ημέρα με μέγιστη δόση 3 φακελάκια ανά ημέρα.

[Υπόθετα]

Ένα υπόθετο των 30 mg εισάγεται στον όρθο δυο φορές την ημέρα.

[Η παράγραφος παρακάτω θα πρέπει να εφαρμοστεί όταν η άδεια κυκλοφορίας περιλαμβάνει επί του παρόντος ανακούφιση των συμπτωμάτων της ναυτίας και του εμέτου σε παιδιά κάτω των 12 ετών και σε εφήβους με βάρος μικρότερο των 35 kg.]

Νεογνά, νήπια, παιδιά (μικρότερα των 12 ετών) και έφηβοι βάρους μικρότερο των 35 kg

Πόσιμο εναιώρημα/σιρόπι

Η δόση είναι 0,25 mg/kg η οποία θα πρέπει να δοθεί τρεις φορές ημερησίως με μέγιστη δόση τα 0,75mg/kg την ημέρα.

Για παράδειγμα, για ένα παιδί που ζυγίζει 10 kg, η δόση είναι 2,5 mg και μπορεί να δοθεί 3 φορές την ημέρα με μέγιστη δόση τα 7,5 mg την ημέρα.

Η από του στόματος δομπεριδόνη θα πρέπει να ληφθεί πριν από τα γεύματα. Εάν ληφθεί μετά τα γεύματα, τότε η απορρόφηση του φαρμάκου μπορεί να καθυστερήσει.

Δισκία, Αναβράζοντα κοκκία, Υπόθετα

Λόγω της ανάγκης για ακρίβεια στη δόση, τα δισκία είναι ακατάλληλα για χρήση σε παιδιά και εφήβους που ζυγίζουν λιγότερο από 35 kg.

Ηπατική δυσλειτουργία

Το X αντενδείκνυται σε μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε ενότητα 4.3). Ωστόσο, η τροποποίηση της δοσολογίας σε ήπια ηπατική δυσλειτουργία δεν απαιτείται. (βλέπε ενότητα 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Εφόσον ο χρόνος ημίσειας ζωής της απέκκρισης της δομπεριδόνης επιμηκύνεται σε περιπτώσεις σοβαρής νεφρικής δυσλειτουργίας με την επαναλαμβανόμενη χορήγηση, η συχνότητα χορήγησης δόσεων Cilroton πρέπει να μειώνεται σε μία ή δύο φορές ημερησίως ανάλογα με τη βαρύτητα της δυσλειτουργίας ενώ η δόση μπορεί να μειωθεί.

Ενότητα 4.3 Αντενδείξεις

[Αυτή η παράγραφος θα πρέπει να τροποποιηθεί ώστε να περιλαμβάνει τις ακόλουθες αντενδείξεις]:

Η δομπεριδόνη αντενδείκνυται στις ακόλουθες καταστάσεις:

- ...
- σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε ενότητα 5.2).
- σε ασθενείς που έχουν υφιστάμενη επιμήκυνση των ερεθισματογωγών διαστημάτων, ειδικότερα του μεσοδιαστήματος QTc, σε ασθενείς με σημαντικές ηλεκτρολυτικές διαταραχές ή υποκείμενες καρδιακές διαταραχές όπως η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (βλέπε ενότητα 4.4)
- σε συγχορήγηση με όλα τα φάρμακα για την επιμήκυνση του διαστήματος QT (βλέπε ενότητα 4.5)

- σε συγχορήγηση με πιθανούς αναστολείς του κυτοχρώματος CYP3A4 (ανεξαρτήτως της επίδρασης τους στην επιμήκυνση του QT)

Ενότητα 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

[Η ενότητα αυτή τροποποιείται ώστε να περιλαμβάνει το παρακάτω κείμενο]

Νεφρική Δυσλειτουργία

Εφόσον ο χρόνος ημίσειας ζωής της απέκκρισης της δομπεριδόνης επιμηκύνεται σε περιπτώσεις σοβαρής νεφρικής δυσλειτουργίας με την επαναλαμβανόμενη χορήγηση, η συχνότητα χορήγησης δόσεων ντομπεριδόνης πρέπει να μειώνεται σε μία ή δύο φορές ημερησίως ανάλογα με τη βαρύτητα της ανεπάρκειας ενώ η δόση ενδέχεται να μειωθεί.

Καρδιαγγειακές επιδράσεις

Η δομπεριδόνη έχει συσχετισθεί με επιμήκυνση του διαστήματος QT σε ηλεκτροκαρδιογράφημα. Κατά τη διάρκεια παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία, έχουν υπάρξει πολύ σπάνιες περιπτώσεις επιμήκυνσης του QT και κοιλιακές αρρυθμίες (torsades de pointes) σε ασθενείς που λαμβάνουν δομπεριδόνη. Αυτές οι αναφορές συμπεριέλαβαν ασθενείς με παράγοντες κινδύνου, ηλεκτρολυτικές διαταραχές και ταυτόχρονη αγωγή που μπορεί να ήταν συνεισφέροντες παράγοντες (βλ. ενότητα 4.8).

Ορισμένες επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν ότι η δομπεριδόνη συσχετιζόταν με αυξημένο κίνδυνο σοβαρών κοιλιακών αρρυθμιών ή ξαφνικού καρδιακού θανάτου (βλέπε ενότητα 4.8). Ο κίνδυνος μπορεί να είναι υψηλότερος σε ασθενείς ηλικίας άνω των 60 ετών ή με ημερήσιες δόσεις μεγαλύτερες των 30 mg, και σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη αγωγή επιμήκυνσης του QT ή αναστολείς του CYP3A4 .

Η δομπεριδόνη θα πρέπει να χορηγείται στη μικρότερη αποτελεσματική δόση σε ενήλικες και παιδιά.

Η χρήση της δομπεριδόνης και άλλων φαρμάκων τα οποία παρατείνουν τα διαστήματα QTc αντενδείκνυται σε ασθενείς που εμφανίζουν υφιστάμενη επιμήκυνση των ερεθισματογαγωγών διαστημάτων, ιδιαίτερα του QTc , σε ασθενείς με σημαντικές διαταραχές ηλεκτρολυτών (υποκαλιαιμία, υπερκαλιαιμία, υπομαγνησισαιμία) ή βραδυκαρδία, ή σε ασθενείς με υποκείμενες καρδιακές νόσους όπως η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια λόγω αυξημένου κινδύνου κοιλιακών αρρυθμιών (βλ. ενότητα 4.3). Οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές (υποκαλιαιμία, υπερκαλιαιμία, υπομαγνησισαιμία) ή η βραδυκαρδία είναι γνωστό ότι αυξάνουν τον προαρρυθμικό κίνδυνο.

Η θεραπεία με δομπεριδόνη θα πρέπει να διακοπεί εάν παρατηρηθούν σημεία ή συμπτώματα που μπορεί να σχετίζονται με καρδιακή αρρυθμία, και οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευτούν τον γιατρό τους.

Οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευούνται να αναφέρουν εγκαίρως οποιαδήποτε καρδιακά συμπτώματα.

Ενότητα 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

[Η ενότητα αυτή τροποποιείται ώστε να περιλαμβάνει το παρακάτω κείμενο]

Αυξημένος είναι ο κίνδυνος εμφάνισης επιμήκυνσης του διαστήματος QT, λόγω φαρμακοδυναμικών και/ή φαρμακοκινητικών αλληλεπιδράσεων.

Αντενδείκνυται η ταυτόχρονη χορήγηση των παρακάτω ουσιών

Όλες οι φαρμακευτικές ουσίες που επιμηκύνουν το διάστημα QTc.

- Κατηγορία IA αντιαρρυθμικών (π.χ δισοπυραμίδη, υδροκινιδίνη, κινιδίνη)
- Κατηγορία III αντιαρρυθμικών (π.χ αμιοδαρόνη, δοφετιλίδη, δρονεδαρόνη, ιμπουτιλίδη, σοταλόλη)
- Ορισμένα αντιψυχωτικά (π.χ αλοπεριδόλη, πιμοζίδη, σερτινδόλη)

- Ορισμένα αντικαταθλιπτικά (π.χ σιταλοπράμη, εσιταλοπράμη)
- Ορισμένα αντιβιοτικά (π.χ ερυθρομυκίνη, λεβοφλοξασίνη, μοξιφλοξασίνη, σπειραμυκίνη)
- Ορισμένοι αντιμυκητιασικοί παράγοντες (π.χ πενταμιδίνη, φλουκοναζόλη)
- Ορισμένοι αντιμαλαριακοί παράγοντες (ειδικότερα αλοφαντρίνη, λουμεφαντρίνη)
- Ορισμένα γαστρεντερικά φάρμακα (π.χ σισαπρίδη, δολασετρόνη, προυκαλοπρίδη)
- Ορισμένα αντισταμινικά (π.χ μεκίταζίνη, μιζολαστίνη)
- Ορισμένα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στον καρκίνο (π.χ τορεμιφένη, βαντετανίμμη, βινκαμικίνη)
- Ορισμένα άλλα φάρμακα (π.χ βεπριδίλη, διφαιμανίλη, μεθαδόνη)

(βλ. ενότητα 4.3)

Πιθανοί αναστολείς του CYP3A4 (ανεξαρτήτως των επιδράσεων επιμήκυνσης του QT) π.χ:

- Αναστολείς πρωτεάσης
- Συστηματικά αντιμυκητιασικά αζόλης (π.χ κετοκοναζόλη, βορικοκοναζόλη)
- Ορισμένες μακρολίδες (κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη)

(βλ. ενότητα 4.3)

Δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χορήγηση των παρακάτω ουσιών:

Μέτριοι αναστολείς του CYP3A4 π.χ διλτιαζέμη, βεραπαμίλη και κάποιες μακρολίδες

(βλ. παράγραφο 4.3)

Εφίσταται προσοχή στην ταυτόχρονη χρήση των παρακάτω ουσιών:

Προσοχή στα φάρμακα για την βραδυκαρδία και υποκαλιαιμία, καθώς και με τις ακόλουθες μακρολίδες που μεσολαβούν στην επιμήκυνση του διαστήματος QT όπως η αζιθρομυκίνη και ροξιθρομυκίνη (η κλαριθρομυκίνη αντενδείκνυται καθώς είναι πιθανός αναστολέας του CYP3A4).

Η παραπάνω λίστα ουσιών είναι αντιπροσωπευτική και όχι διεξοδική.

Ενότητα 4.6 Γονιμότητα, Κύηση και γαλουχία

[Η ενότητα αυτή τροποποιείται ώστε να περιλαμβάνει το παρακάτω κείμενο]

Γαλουχία

Η δομπεριδόνη εκκρίνεται στο μητρικό γάλα και τα θηλάζοντα βρέφη λαμβάνουν λιγότερο από 0,1% της μητρικής χορηγούμενης δόσης. Η περίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών, κυρίως καρδιακών επιδράσεων δεν μπορεί να αποκλειστεί ύστερα από την έκθεση μέσω του μητρικού γάλακτος. Θα πρέπει να ληφθεί η απόφαση είτε για την διακοπή του θηλασμού ή την διακοπή/αποχή από την θεραπεία με δομπεριδόνη λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα. Εφιστάται προσοχή σε περιπτώσεις παραγόντων κινδύνου επιμήκυνσης του διαστήματος QT σε θηλάζοντα βρέφη.

Ενότητα 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

[Η ενότητα αυτή τροποποιείται ώστε να περιλαμβάνει το παρακάτω κείμενο]

Καρδιακές διαταραχές

Μη γνωστές: Κοιλιακές αρρυθμίες, επιμήκυνση του διαστήματος QTc, κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου, αιφνίδιος καρδιακός θάνατος (βλέπε ενότητα 4.4)

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής

περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του Εθνικού συστήματος αναφοράς στο Παράρτημα V.

Ενότητα 4.9 Υπερδοσολογία

[Η παρακάτω διατύπωση θα πρέπει να αντανakλάται σε αυτήν την ενότητα]

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας θα πρέπει να δοθεί αμέσως κανονική συμπτωματική θεραπεία. Θα πρέπει να γίνει παρακολούθηση του ηλεκτροκαρδιογραφήματος λόγω της πιθανότητας επιμήκυνσης του διαστήματος QT.

Ενότητα 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

[Η παρακάτω διατύπωση θα πρέπει να αντανakλάται σε αυτήν την ενότητα]

Μια διεξοδική μελέτη του διαστήματος QT πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες ICH-E14. Αυτή η μελέτη πραγματοποιήθηκε σε υγιή υποκείμενα και περιελάμβανε εικονικό φάρμακο, ενεργό σύγκριση και θετικό έλεγχο με μέγιστο όριο δόσης τα 80mg δομπεριδόνης την ημέρα (10 ή 20mg χορηγούμενα 4 φορές την ημέρα).

Αυτή η μελέτη βρήκε μια μέγιστη διαφορά του QTc μεταξύ δομπεριδόνης και εικονικού φαρμάκου στο μέσο-LS κατά την αλλαγή του αρχικού σημείου των 3,4msec για 20 mg δομπεριδόνης που χορηγήθηκαν 4 φορές την ημέρα την 4η ημέρα. Το διπλής επιφάνειας 90% CI (1,0 έως 5,9 msec) δεν ξεπέρασε τα 10 msec. Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σχετικές επιδράσεις του QTc σε αυτή τη μελέτη όταν χορηγήθηκε δομπεριδόνη μέχρι 80mg/ημέρα (περισσότερο από το διπλάσιο της μέγιστης συνιστώμενης δοσολογίας).

Παραταύτα, δύο προηγούμενες μελέτες αλληλεπίδρασης φαρμάκου-φαρμάκου έδειξαν μερικά στοιχεία επιμήκυνσης του QTc όταν η δομπεριδόνη δόθηκε ως μονοθεραπεία (χορήγηση 10 mg 4 φορές την ημέρα). Η μεγαλύτερη ισόχρονη μέση διαφορά του QTc μεταξύ δομπεριδόνης και εικονικού φαρμάκου ήταν 5,4 msec (95% CI : 1.7 έως 12.4) και 7,5 msec (95% CI : 0,6 έως 14,4), αντιστοίχως.

Ενότητα 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

[Η παράγραφος αυτή τροποποιείται ώστε να περιλαμβάνει την παρακάτω διατύπωση]

Απορρόφηση

Η δομπεριδόνη απορροφάται ταχέως ύστερα από του στόματος χορήγηση, με μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα να επιτυγχάνεται ύστερα από 1 ώρα περίπου μετά τη δοσολογία. Οι τιμές της C_{max} και AUC της δομπεριδόνης αυξήθηκαν αναλογικά με τη δόση, στο εύρος δόσης 10 mg έως 20 mg. Παρατηρήθηκε μια διπλάσια και τριπλάσια συσσώρευση στην AUC της δομπεριδόνης με επαναλαμβανόμενη δοσολογία 4 φορές την ημέρα (κάθε 5 ώρες) για 4 ημέρες.

Παρόλο που η βιοδιαθεσιμότητα της δομπεριδόνης ενισχύεται σε φυσιολογικά άτομα όταν αυτή λαμβάνεται μετά το γεύμα, οι ασθενείς με γαστροεντερικά προβλήματα πρέπει να λαμβάνουν τη δομπεριδόνη 15-30 λεπτά πριν από το γεύμα. Η μειωμένη γαστρική οξύτητα εμποδίζει την απορρόφηση της δομπεριδόνης. Η βιοδιαθεσιμότητα από το στόμα έχει μειωθεί από προηγούμενη συγχορήγηση σιμετιδίνης και διπτανθρακικού νατρίου.

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε άτομα με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία 7-9 κατά Pugh, κατηγορία B κατά Child-Pugh) οι AUC και C_{max} της δομπεριδόνης είναι 2,9 και 1,5 φορές υψηλότερες αντίστοιχα σε σύγκριση με τα υγιή άτομα.

Το μη προσδεμένο τμήμα έχει αυξηθεί κατά 25% ενώ ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής επιμηκύνεται από 15 σε 23 ώρες. Τα άτομα με ήπια ηπατική δυσλειτουργία έχουν κάπως χαμηλότερη συστηματική έκθεση σε σύγκριση με τα υγιή άτομα με βάση τις C_{max} και AUC χωρίς μεταβολή της πρόσδεσης στην πρωτεΐνη ή του τελικού χρόνου ημίσειας ζωής. Δεν μελετήθηκαν άτομα με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια. Η ντομπεριδόνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (βλ. ενότητα 4.3)

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε άτομα με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης < 30ml/min/1.73m²)) ο ημίσειος χρόνος ζωής της δομπεριδόνης αυξήθηκε από 7,4 σε 20,8 ώρες, αλλά τα επίπεδα του φαρμάκου στο πλάσμα ήταν χαμηλότερα σε σχέση με υγιείς εθελοντές.

Από τη στιγμή που πολύ μικρή ποσότητα αμετάβλητου φαρμάκου (περίπου 1%) απεκκρίνεται μέσω των νεφρών. είναι απίθανο η δόση μιας μόνο χορήγησης να χρειαστεί αναπροσαρμογή σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια.

Παραταύτα, σε επαναλαμβανόμενη χορήγηση, η συχνότητα δόσολογίας θα πρέπει μειωθεί σε μια ή δυο φορές ημερησίως ανάλογα με τη σοβαρότητα της δυσλειτουργίας, ενώ και η δόση θα πρέπει επίσης να μειωθεί.

Ενότητα 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

[Η παράγραφος αυτή τροποποιείται ώστε να περιλαμβάνει την παρακάτω διατύπωση]

Ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες *in vitro* και *in vivo* καταδεικνύουν έναν γενικά μέτριο κίνδυνο επιμήκυνσης του διαστήματος QT στους ανθρώπους και ο οποίος συνδέεται με τη δομπεριδόνη. Σε πειράματα *in vitro* σε απομονωμένα κύτταρα που επιμολύνθηκαν με HERG τα ποσοστά έκθεσης ήταν μεταξύ 26 και 47φορές υψηλότερα, βάσει των τιμών IC50 αναστέλλοντας τα ρεύματα μέσω των διαύλων ταχέων ρευμάτων καλίου (I_{Kr}) σε σύγκριση με τις ελεύθερες συγκεντρώσεις στο πλάσμα σε ανθρώπους μετά τη χορήγηση της μέγιστης ημερήσιας δόσης των 10 mg (τρεις φορές ημερησίως). Τα περιθώρια ασφαλείας για την παράταση της διάρκειας του δυναμικού δράσης σε πειράματα *in vitro* σε απομονωμένους καρδιακούς ιστούς υπερέβησαν τις ελεύθερες συγκεντρώσεις στο πλάσμα στους ανθρώπους με τη μέγιστη ημερήσια δόση (10 mg τρεις φορές ημερησίως) κατά 45 φορές. Ωστόσο, τα περιθώρια ασφαλείας σε προαριθμικά μοντέλα *in vitro* (με την τεχνική της απομονωθείσας καρδιάς με τη διάταξη του Langendorff) υπερέβησαν τις ελεύθερες συγκεντρώσεις στο πλάσμα στους ανθρώπους με μέγιστη ημερήσια δόση (10 mg τρεις φορές ημερησίως) κατά 9 έως 45 φορές. Σε *in vivo* μοντέλα, τα επίπεδα μη-επίδρασης της επιμήκυνσης του QTc σε σκύλους και επαγωγής αρρυθμιών σε μοντέλα κουνελιών στα οποία είχε προκληθεί ευαισθησία για συστροφή των αιχμών (torsades de pointes) υπερέβησαν τις ελεύθερες συγκεντρώσεις στο πλάσμα στους ανθρώπους με τη μέγιστη ημερήσια δόση των 10 mg (τρεις φορές ημερησίως) κατά 22 και 435 φορές αντίστοιχα. Σε αναισθητοποιημένα μοντέλα ινδικών χοιριδίων που προκλήθηκε αργή ενδοφλέβια διάχυση, δεν υπήρχαν επιδράσεις στο QTc σε ολικές συγκεντρώσεις πλάσματος των 45,4ng/ml, οι οποίες είναι 3 φορές υψηλότερες σε σύγκριση με τα συνολικά επίπεδα πλάσματος σε ανθρώπους με τη μέγιστη ημερήσια δόση (χορήγηση 10 mg τρεις φορές ημερησίως). Η συσχέτιση της τελευταίας μελέτης για ανθρώπους που αφορά την έκθεση σε από του στόματος χορηγούμενη δομπεριδόνη είναι αβέβαια.

Εάν υπάρχει αναστολή του μεταβολισμού μέσω του CYP3A4, οι ελεύθερες συγκεντρώσεις της δομπεριδόνης στο πλάσμα μπορούν να αυξηθούν έως και 3 φορές.

Σε υψηλή, τοξική για τη μητέρα δόση (περισσότερες από 40 φορές υψηλότερη της συνιστώμενης δόσης για τον άνθρωπο), παρατηρούνται αντιδράσεις τερατογένεσης στον επίμυ. Δεν παρατηρήθηκε τερατογένεση στα ποντίκια και τα κουνέλια.

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Ενότητα 1. 'Τι είναι το X και για ποιο σκοπό χρησιμοποιείται'

[Η παράγραφος αυτή τροποποιείται ώστε να περιλαμβάνει την παρακάτω διατύπωση]

Το X χρησιμοποιείται σε ενήλικες και παιδιά για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της ναυτίας (αίσθημα αδιαθεσίας) και του εμέτου (αδιαθεσία).

Ενότητα 2 'Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το X '

[Η ενότητα αυτή τροποποιείται ώστε να περιλαμβάνει την παρακάτω διατύπωση]

Μην πάρετε το X εάν:

- Έχετε μέτρια ή σοβαρή ηπατοπάθεια
- Εάν το ηλεκτροκαρδιογράφημα σας εμφανίζει καρδιακό πρόβλημα που ονομάζεται «παρατεταμένο διάστημα QT»
- Εάν έχετε ή είχατε πρόβλημα κατά το οποίο η καρδιά σας δεν μπορεί να κυκλοφορήσει το αίμα στο σώμα σας όπως θα έπρεπε (καρδιακή ανεπάρκεια)
- Εάν έχετε πρόβλημα που προκαλεί χαμηλά επίπεδα καλίου ή μαγνησίου, ή υψηλά επίπεδα καλίου στο αίμα σας
- Λαμβάνετε ορισμένα φάρμακα (βλ. ενότητα «Λήψη άλλων φαρμάκων»)

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις:

Πριν πάρετε αυτό το φάρμακο συμβουλευτείτε τον γιατρό σας εάν:

- Υποφέρετε από ηπατικά προβλήματα (δυσλειτουργία ή ανεπάρκεια ήπατος) (δείτε «μην πάρετε αυτό το φάρμακο»)
- Υποφέρετε από νεφρικά προβλήματα (νεφρική δυσλειτουργία ή ανεπάρκεια). Είναι σκόπιμο να συμβουλευτείτε το γιατρό σας σε περίπτωση παρατεταμένων θεραπευτικών αγωγών καθώς θα πρέπει να πάρετε μικρότερη δόση ή να λάβετε το φάρμακο λιγότερο συχνά, και ο γιατρός πιθανόν να σας εξετάζει πιο τακτικά.

Η δομπεριδόνη μπορεί να συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο διαταραχής του καρδιακού ρυθμού και καρδιακής ανακοπής. Αυτός ο κίνδυνος μπορεί να είναι υψηλότερος σε άτομα ηλικίας 60 ετών και άνω ή σε άτομα που λαμβάνουν δόσεις υψηλότερες των 30mg ημερησίως. Ο κίνδυνος αυτός αυξάνεται όταν η δομπεριδόνη χορηγείται μαζί με κάποια άλλα φάρμακα . Αναφέρατε στο γιατρό ή στον φαρμακοποιό σας αν λαμβάνεται άλλα φάρμακα για την θεραπεία των μολύνσεων (από μύκητες ή βακτήρια) και/ή αν έχετε καρδιακά προβλήματα ή AIDS/HIV (βλ. παράγραφο «Άλλα φάρμακα και X»)

Η δομπεριδόνη πρέπει να χρησιμοποιείται στη χαμηλότερη αποτελεσματική δόση σε ενήλικες και παιδιά.

Κατά την λήψη δομπεριδόνης ενημερώστε το γιατρό σας εάν αντιμετωπίζετε διαταραχές του καρδιακού ρυθμού όπως αίσθημα παλμών, δυσκολία αναπνοής, απώλειας συνείδησης. Η θεραπεία με δομπεριδόνη θα πρέπει να διακοπεί.

Άλλα φάρμακα και Χ

Μην πάρετε το {Όνομα προϊόντος} εάν λαμβάνετε φάρμακα για την θεραπεία:

- Μυκητιασικών λοιμώξεων, ειδικότερα από του στόματος κετοконаζόλη, φλουконаζόλη βορικοναζόλη, πενταμιδίνη
- Βακτηριακών λοιμώξεων, ειδικότερα από του στόματος ερυθρομυκίνη, κλαρυθρομυκίνη, τελυθρομυκίνη, σπιραμυκίνη, μοξιφλοξασίνη, λεβοφλοξασίνη (αντιβιοτικά)
- Καρδιακών προβλημάτων υψηλής αρτηριακής πίεσης (πχ αμιοδαρόνη, δρονεδαρόνη, κινιδίνη, υδροκινιδίνη, ιβουτιλίδη, δυσοπυραμίδη, δοφετιλίδη, σοταλόλη, διλτιαζέμη, βεραπαμίλη)
- Ψυχώσεων (π.χ αλοπεριδόλη, πιμοζίδη, σερτινδόλη)
- Κατάθλιψης (πχ σιταλοπράμη, εσιταλοπράμη)
- Γαστρεντερικών διαταραχών (πχ σισαπρίδη, δολασετρόνη, προυκαλοπρίδη)
- Αλλεργίας (πχ μεκίταζίνη, μιζολαστίνη)
- Μαλάριας (ειδικότερα αλοφαντρίδη, λουμεφαντρίδη)
- AIDS/HIV (αναστολείς πρωτεασών)
- Καρκίνου (πχ τορεμιφένη, βαντετανίμπη, βινκαμυκίνη)
- Ορισμένα άλλα φάρμακα (πχ βεπριδίλη, διφαιμανίλη, μεθαδόνη)

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν λαμβάνετε φάρμακα για την αντιμετώπιση λοιμώξεων, καρδιακών προβλημάτων ή AIDS/HIV.

Είναι σημαντικό να ρωτάτε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας, αν το {Όνομα} είναι ασφαλές για εσάς, κάθε φορά που λαμβάνετε οποιοδήποτε άλλο φάρμακο, συμπεριλαμβανομένων φαρμάκων που ελήφθησαν χωρίς ιατρική συνταγή.

Γαλουχία

Έχουν ανιχνευθεί μικρές ποσότητες δομπεριδόνης στο μητρικό γάλα. Η δομπεριδόνη μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες επηρεάζοντας την καρδιά ενός θηλάζοντος βρέφους. Η δομπεριδόνη θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί κατά το θηλασμό μόνο αν ο γιατρός θεωρεί ότι είναι απαραίτητο. Ρωτήστε το γιατρό σας πριν λάβετε αυτό το φάρμακο.

Παράγραφος 3 'Πώς να πάρετε το Χ'

[Η παράγραφος αυτή τροποποιείται ώστε να περιλαμβάνει την παρακάτω διατύπωση]

Ακολουθήστε πιστά αυτές τις οδηγίες εκτός εάν λάβατε διαφορετικές οδηγίες από το γιατρό σας.

Διάρκεια της θεραπείας

Τα συμπτώματα συνήθως υποχωρούν εντός 3-4 ημερών λήψης του φαρμάκου. Μην λάβετε το {Όνομα} για διάστημα μεγαλύτερο των 7 ημερών χωρίς τη συμβουλή του γιατρού σας

Ενήλικες και έφηβοι 12 ετών και άνω με βάρος σώματος 35 κιλά και άνω

Δισκία 10 mg

[Οι οδηγίες χρήσης πρέπει να περιλαμβάνονται].

Η συνηθισμένη δόση είναι ένα δισκίο να ληφθεί μέχρι 3 φορές την ημέρα, εάν είναι δυνατό πριν από τα γεύματα.

Μη λαμβάνετε περισσότερα από 3 δισκία την ημέρα.

Διασπειρόμενα στο στόμα δισκία των 10 mg

[Οι οδηγίες χρήσης πρέπει να περιλαμβάνονται].

Η συνήθης δόση είναι ένα δισκίο το οποίο πρέπει να λαμβάνεται έως 3 φορές ημερησίως, εάν είναι δυνατόν πριν τα γεύματα.

Μη λαμβάνετε περισσότερα από τρία δισκία ανά ημέρα.

Πόσιμο εναιώρημα

[Η κατάλληλη συσκευή μέτρησης όπως το δοσομετρικό κύπελλο θα πρέπει να παρέχεται με το προϊόν, ενώ θα πρέπει να περιλαμβάνονται και οι οδηγίες χρήσης.]

Η συνήθης δόση είναι 10 mg το οποίο λαμβάνεται μέχρι τρεις φορές την ημέρα, εάν είναι δυνατόν πριν τα γεύματα.

Μη λαμβάνετε περισσότερα από 30 mg ανά ημέρα.

Αναβράζοντα κοκκία των 5 mg

[Οι οδηγίες χρήσης πρέπει να περιλαμβάνονται].

Η συνήθης δόση είναι ένα ή δύο φακελάκια (με 5 mg ντομπεριδόνης ανά φακελάκι) το οποίο θα λαμβάνεται μέχρι και 3 φορές την ημέρα. Μην λαμβάνετε περισσότερα από έξι φακελάκια ανά ημέρα.

Αναβράζοντα κοκκία των 10 mg

[Οι οδηγίες χρήσης πρέπει να περιλαμβάνονται].

Η συνήθης δόση είναι ένα φακελάκι (με 10 mg ντομπεριδόνης ανά φακελάκι) το οποίο θα λαμβάνεται μέχρι και 3 φορές την ημέρα. Μην λαμβάνετε περισσότερα από τρία φακελάκια ανά ημέρα.

Υπόθετα 30 mg

[Οι οδηγίες χρήσης πρέπει να περιλαμβάνονται].

Η συνήθης δόση είναι ένα υπόθετο το οποίο θα λαμβάνεται μέχρι και 2 φορές την ημέρα. Μην λαμβάνετε περισσότερα από δυο υποθετα ανά ημέρα.

[Η παρακάτω παράγραφος θα πρέπει να εφαρμοστεί όταν η άδεια κυκλοφορίας περιλαμβάνει επι του παρόντος ανακούφιση των συμπτωμάτων της ναυτίας και του εμέτου σε παιδιά κάτω των 12 ετών και σε εφήβους με βάρος μικρότερο των 35 kg.]

Παιδικά και έφηβοι από την γέννηση με σωματικό βάρος μικρότερο των 35 kg.

Πόσιμο εναιώρημα

[Μια σύριγγα θα πρέπει να παρέχεται με το προϊόν καθώς θα πρέπει να περιλαμβάνονται και οδηγίες χρήσης].

Η μέγιστη δόση που θα πρέπει να δίνεται είναι 3 φορές την ημέρα εάν είναι δυνατόν πριν τα γεύματα/φαγητό. Μη δίνετε παραπάνω από 3 φορές σε χρονικό διάστημα 24 ωρών.

Τα <δισκία>, τα <διασπειρόμενα από το στόμα δισκία> και τα <υπόθετα> δεν είναι κατάλληλα για παιδιά με βάρος μικρότερο των 35 kg.

Εάν το {ονομασία προϊόντος} προορίζεται για παιδιά, ρωτήστε τον γιατρό σας για σκεύασμα για τα παιδιά.

Εάν λάβετε μεγαλύτερη ποσότητα X από την ενδεικνυόμενη

Εάν πήρατε μεγαλύτερη ποσότητα {Όνομα}, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας, τον φαρμακοποιό ή το κέντρο δηλητηριάσεων, και ειδικότερα αν ένα παιδί έχει λάβει μεγάλη δόση. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, πρέπει να εφαρμοστεί συμπτωματική θεραπεία. Λόγω της πιθανότητας εμφάνισης ενός καρδιακού προβλήματος που ονομάζεται « παρατεταμένο διάστημα QT» θα πρέπει να γίνει παρακολούθηση ηλεκτροκαρδιογραφήματος.

Εάν ξεχάσετε να λάβετε το X

Λάβετε την επόμενη δόση μόλις το θυμηθείτε. Εάν έχει φτάσει σχεδόν η ώρα λήψης της επόμενης δόσης, ξεχάστε τη δόση που δεν λάβατε και συνεχίστε κανονικά. Μη λάβετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε μια δόση που δεν ελήφθη.

Παράγραφος 4 Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Άγνωστες (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα δεδομένα)

Διαταραχές του καρδιαγγειακού συστήματος: Έχουν αναφερθεί διαταραχές του καρδιακού ρυθμού (γρήγορος ή ακανόνιστος παλμός). Αν συμβεί αυτό, θα πρέπει να διακόψετε τη θεραπεία αμέσως. Η δομπεριδόνη μπορεί να συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο διαταραχών καρδιακού ρυθμού και καρδιακής ανακοπής. Ο κίνδυνος μπορεί να είναι υψηλότερος σε ασθενείς ηλικίας άνω των 60 ετών ή με ημερήσιες δόσεις μεγαλύτερες των 30 mg. Η δομπεριδόνη θα πρέπει να λαμβάνετε στη χαμηλότερη αποτελεσματική δόση σε ενήλικες και παιδιά.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον <γιατρό>, <τον φαρμακοποιό> <ή τον/τη νοσοκόμο> σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.