

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Domperidon STADA® 10 mg Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Tablette enthält 10 mg Domperidon als Domperidonmaleat.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede Tablette enthält 54,2 mg Lactose. Domperidon STADA® enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tablette

Weißer, runde, bikonvexe Tablette mit der Prägung „Dm10“ auf einer Seite.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Domperidon STADA® wird angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von 35 kg oder mehr. Domperidon STADA® wird angewendet zur Besserung der Symptome Übelkeit und Erbrechen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Domperidon ist in der niedrigsten wirksamen Dosis über den kürzesten zur Kontrolle von Übelkeit und Erbrechen erforderlichen Zeitraum anzuwenden.

Es wird empfohlen, Domperidon STADA® vor den Mahlzeiten einzunehmen. Bei Einnahme nach den Mahlzeiten ist die Resorption des Arzneistoffes etwas verzögert.

Die Patienten sollten sich bemühen, die einzelnen Dosen zu den vorgesehenen Zeiten einzunehmen. Wenn die Einnahme einer geplanten Dosis versäumt wurde, sollte die versäumte Dosis ausgelassen und mit dem normalen Einnahmeplan fortgefahren werden. Es sollte nicht die doppelte Menge eingenommen werden, wenn die vorherige Einnahme vergessen wurde.

In der Regel sollte die maximale Behandlungsdauer eine Woche nicht überschreiten.

Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von 35 kg oder mehr)

Eine 10-mg-Tablette bis zu dreimal täglich bei einer maximalen Tagesdosis von 30 mg.

Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit von Domperidon STADA® ist bei Kindern unter 12 Jahren und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht unter 35 kg nicht erwiesen (siehe Abschnitt 5.1).

Leberfunktionsstörungen

Domperidon ist bei mäßigen oder schweren Leberfunktionsstörungen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Bei leichten Leberfunktionsstörungen ist eine Dosisanpassung jedoch nicht notwendig (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörungen

Aufgrund einer verlängerten Eliminationshalbwertszeit von Domperidon bei schweren Nierenfunktionsstörungen sollte bei wiederholter Gabe von Domperidon die Einnahmehäufigkeit abhängig vom Schweregrad der Einschränkung auf ein- bis zweimal täglich reduziert werden und eine Verringerung der Dosis könnte notwendig sein.

Informationen zu kardiovaskulären Effekten siehe Abschnitt 4.4.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

4.3 Gegenanzeigen

Domperidon STADA® darf nicht eingenommen werden bei

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Vorliegen eines Prolaktin-freisetzenden Hypophysentumors (Prolaktinom),
- Patienten mit mäßigen oder schweren Leberfunktionsstörungen (siehe Abschnitt 5.2),
- Patienten mit bestehender Verlängerung des kardialen Reizleitungsintervalls, insbesondere der QTc-Zeit, und bei Patienten mit signifikanten Elektrolyt-Störungen oder zugrunde liegenden Herzerkrankungen wie kongestiver Herzinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.4),
- gemeinsamer Verabreichung mit QT-Zeit-verlängernden Arzneimitteln, ausgenommen Apomorphin (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5),
- gemeinsamer Verabreichung mit stark wirksamen CYP3A4-Inhibitoren (unabhängig von deren QT-verlängernden Wirkungen) (siehe Abschnitt 4.5).

Domperidon darf nicht angewendet werden, wenn eine Stimulation der Magenmotilität gefährlich sein könnte wie z.B. bei Magen- und Darmblutungen, mechanischem Verschluss oder Durchbruch.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Anwendung während der Stillzeit

Es ist zu erwarten, dass die Gesamtmenge von Domperidon, die beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden wird, bei der höchsten empfohlenen Dosierung weniger als 7 µg/Tag beträgt. Es ist nicht bekannt, ob dies für das Neugeborene schädlich ist. Daher wird eine Anwendung von Domperidon während der Stillzeit nicht empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Neurologische Nebenwirkungen sind selten (siehe Abschnitt 4.8). Da Stoffwechselfunktionen sowie die Blut-Hirn-Schranke in den ersten Lebensmonaten noch nicht vollständig entwickelt sind, ist das Risiko neurologischer Nebenwirkungen bei jüngeren Kindern höher.

Überdosierung kann bei Kindern extrapyramidale Symptome hervorrufen.

Nierenfunktionsstörungen

Die Eliminationshalbwertszeit von Domperidon ist bei schweren Nierenfunktionsstörungen verlängert. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Serumkreatinin

> 6 mg/100 ml, d.h. >0,6 mmol/l) verlängerte sich die Eliminationshalbwertszeit von Domperidon von 7,4 Stunden auf 20,8 Stunden, wobei aber die Wirkstoffkonzentrationen im Plasma unter denen gesunder Probanden lagen. Da nur eine sehr geringe Menge des Arzneimittels unverändert über die Nieren ausgeschieden wird, ist es unwahrscheinlich, dass bei Einnahme eine Dosisanpassung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen erforderlich ist. Bei wiederholter Gabe von Domperidon sollte die Einnahmehäufigkeit abhängig vom Schweregrad der Einschränkung auf ein- bis zweimal täglich reduziert werden. Zusätzlich kann eine Verringerung der Dosis notwendig sein. Solche Patienten, die sich einer länger dauernden Therapie unterziehen, sollten regelmäßig überwacht werden.

Kardiovaskuläre Effekte

Domperidon wurde in Zusammenhang mit der Verlängerung des QT-Intervalls im Elektrokardiogramm gebracht. Im Rahmen der Arzneimittelüberwachung nach der Marktzulassung wurde bei Patienten, die Domperidon einnahmen, sehr selten von einer QT-Verlängerung und Torsades de pointes berichtet. Diese Berichte umfassten Patienten mit vorbestehenden Risikofaktoren, Elektrolytstörungen und einer begleitenden Behandlung, die ebenfalls zum Auftreten beigetragen haben könnte (siehe Abschnitt 4.8).

Epidemiologische Studien haben einen Zusammenhang zwischen Domperidon und einem Anstieg des Risikos für schwerwiegende ventrikuläre Arrhythmien oder für plötzlichen Herztod gezeigt (siehe Abschnitt 4.8). Ein erhöhtes Risiko wurde bei Patienten beobachtet, die älter als 60 Jahre sind, mehr als 30 mg Domperidon pro Tag oder gleichzeitig andere QT-verlängernde Arzneimittel oder CYP3A4 Inhibitoren einnehmen.

Domperidon sollte mit der niedrigsten wirksamen Dosis angewendet werden.

Domperidon ist aufgrund des erhöhten Risikos für ventrikuläre Arrhythmien bei Patienten mit bestehender Verlängerung der kardialen Reizleitungsintervalle, insbesondere der QTc-Zeit, bei Patienten mit signifikanten Elektrolytstörungen (Hypokaliämie, Hyperkaliämie, Hypomagnesiämie), Bradykardie oder zugrunde liegenden Herzerkrankungen wie kongestiver Herzinsuffizienz kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Von Elektrolytstörungen (Hypokaliämie, Hyperkaliämie, Hypomagnesiämie) oder Bradykardie ist bekannt, dass sie das Risiko für eine Arrhythmie erhöhen.

Die Behandlung mit Domperidon sollte abgebrochen und ein Arzt aufgesucht werden, wenn Anzeichen oder Symptome einer Herzrhythmusstörung auftreten.

Den Patienten ist anzuraten, etwaige Herzsymptome unverzüglich zu melden.

Anwendung mit Apomorphin

Domperidon ist kontraindiziert bei QT-Zeit-verlängernden Arzneimitteln, einschließlich Apomorphin, es sei denn, der Nutzen der gleichzeitigen Verabreichung mit Apomorphin ist größer als die Risiken, und auch

nur dann, wenn die empfohlenen Vorsichtsmaßnahmen bei der gleichzeitigen Verabreichung, wie sie in der Fachinformation von Apomorphin aufgeführt sind, strikt eingehalten werden. Nähere Angaben finden Sie in der Fachinformation von Apomorphin.

Anwendung mit starken CYP3A4-Inhibitoren

Eine gemeinsame Anwendung mit oralem Ketoconazol, Erythromycin oder anderen starken CYP3A4-Inhibitoren, die das QT-Intervall verlängern, sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Gleichzeitige Anwendung von Levodopa

Obwohl keine Dosisanpassung für Levodopa als notwendig erachtet wird, wurde ein Anstieg der Plasmakonzentration von Levodopa (max. 30–40%) beobachtet, wenn Domperidon gleichzeitig mit Levodopa angewendet wurde (siehe Abschnitt 4.5).

Sonstige Bestandteile

Die Tabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Domperidon STADA® nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Der wichtigste Stoffwechselweg von Domperidon verläuft über CYP3A4. Daten aus *In-vitro*-Untersuchungen deuten darauf hin, dass die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die dieses Enzym in erheblichem Maße hemmen, erhöhte Domperidon-Plasmaspiegel zur Folge haben kann.

Separate *In-vivo*-Studien zu pharmakokinetischen/pharmakodynamischen Interaktionen mit oral verabreichtem Ketoconazol oder Erythromycin bestätigten eine deutliche Hemmung des CYP3A4-vermittelten *First-Pass*-Metabolismus von Domperidon durch diese Arzneimittel.

Bei der kombinierten oralen Gabe von 4-mal täglich 10 mg Domperidon und 2-mal täglich 200 mg Ketoconazol wurde über den Beobachtungszeitraum eine mittlere QT-Verlängerung von 9,8 msec festgestellt, mit einer Spannbreite von 1,2 bis 17,5 msec zu den einzelnen Zeitpunkten. Bei der Kombination von 4-mal täglich 10 mg Domperidon und 3-mal täglich 500 mg Erythromycin oral war das QT-Intervall über den Beobachtungszeitraum um durchschnittlich 9,9 msec verlängert, mit einer Spannbreite von 1,6 bis 14,3 msec zu den einzelnen Zeitpunkten. In jeder dieser Interaktionsstudien waren sowohl die C_{max} als auch die AUC von Domperidon im *Steady State* etwa um den Faktor 3 erhöht. Über den Beobachtungszeitraum in diesen Studien hatte die Domperidon-Monotherapie bei 4-mal täglicher Gabe von 10 mg eine Verlängerung des mittleren QT-Intervalls um 1,6 msec (Ketoconazol-Studie) und 2,5 msec (Erythromycin-Studie) zur Folge, während die Ketoconazol-Monotherapie (200 mg 2-mal täglich) und die Erythromycin-Monotherapie (500 mg 3-mal täglich) zu einer Verlängerung des QT-Intervalls um 3,8 bzw. 4,9 msec führte.

Erhöhtes Risiko für eine Verlängerung des QT-Intervalls aufgrund pharmakodynamischer und/oder pharmakokinetischer Wechselwirkungen.

Die gleichzeitige Anwendung der folgenden Wirkstoffe ist kontraindiziert

- Arzneimittel, die das QTc-Intervall verlängern:
 - Antiarrhythmika der Klasse IA (z.B. Disopyramid, Hydrochinidin, Chinidin),
 - Antiarrhythmika der Klasse III (z.B. Amiodaron, Dofetilid, Dronedaron, Ibutilid, Sotalol),
 - bestimmte Antipsychotika (z.B. Haloperidol, Pimozid, Sertindol),
 - bestimmte Antidepressiva (z.B. Citalopram, Escitalopram),
 - bestimmte Antibiotika (z.B. Erythromycin, Levofloxacin, Moxifloxacin, Spiramycin),
 - bestimmte Antimykotika (z.B. Pentamidin),
 - bestimmte Arzneimittel gegen Malaria (insbesondere Halofantrin, Lumefantrin),
 - bestimmte gastrointestinale Arzneimittel (z.B. Cisaprid, Dolasetron, Prucaloprid),
 - bestimmte Antihistaminika (z.B. Mequitazin, Mizolastin),
 - bestimmte Arzneimittel, die in der Krebstherapie eingesetzt werden (z.B. Toremifen, Vandetanib, Vincamin),
 - bestimmte andere Arzneimittel (z.B. Bepidil, Diphemanil, Methadon),
 - Apomorphin, es sei denn, der Nutzen der gleichzeitigen Verabreichung ist größer als die Risiken, und auch nur dann, wenn die empfohlenen Vorsichtsmaßnahmen bei der gleichzeitigen Verabreichung, wie sie in der Fachinformation von Apomorphin aufgeführt sind, strikt eingehalten werden. Nähere Angaben finden Sie in der Fachinformation von Apomorphin (siehe Abschnitt 4.3).
- Stark wirksame CYP3A4-Inhibitoren (unabhängig von deren QT-verlängernden Wirkungen), z.B.:
 - Proteasehemmer,
 - systemische Azol-Antimykotika,
 - einige Makrolide (Erythromycin, Clarithromycin und Telithromycin) (siehe Abschnitt 4.3).

Die gleichzeitige Anwendung der folgenden Wirkstoffe wird nicht empfohlen
Mäßig stark wirksame CYP3A4-Inhibitoren wie z.B. Diltiazem, Verapamil und einige Makrolide (siehe Abschnitt 4.3).

Bei der gleichzeitigen Anwendung der folgenden Wirkstoffe ist Vorsicht geboten

Vorsicht ist geboten bei Arzneimitteln, die eine Bradykardie oder Hypokaliämie induzieren sowie bei den folgenden Makroliden, die an der Verlängerung des QT-Intervalls beteiligt sind: Azithromycin und Roxithromycin (Clarithromycin ist kontraindiziert, da es ein stark wirksamer CYP3A4-Inhibitor ist).

Die obige Wirkstoffliste führt nur einige Beispiele auf und ist nicht vollständig.

Levodopa

Anstieg der Plasmaspiegel von Levodopa (max. 30–40%) (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen nur begrenzte Postmarketing-Daten über die Anwendung von Domperidon bei schwangeren Frauen vor. Eine Studie an Ratten zeigte eine Reproduktions-Toxizität bei einer hohen, für das Muttertier toxischen Dosis. Das potentielle Risiko für den Menschen ist unbekannt. Daher sollte Domperidon STADA® während der Schwangerschaft nur dann angewendet werden, wenn der zu erwartende therapeutische Nutzen dies rechtfertigt.

Stillzeit

Der Wirkstoff wird in die Muttermilch von stillenden Ratten ausgeschieden (hauptsächlich in Form seiner Metaboliten: Spitzenkonzentrationen von 40 bzw. 800 ng/ml nach oraler bzw. i.v. Verabreichung von 2,5 mg/kg Körpergewicht).

Domperidon wird in die Muttermilch ausgeschieden und gestillte Säuglinge erhalten weniger als 0,1% der mütterlichen gewichtsadaptierten Dosis. Nach der Exposition mittels Muttermilch kann das Auftreten von Nebenwirkungen, insbesondere von Nebenwirkungen, die das Herz betreffen, nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Domperidon verzichtet werden soll/die Behandlung mit Domperidon zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden. Vorsicht ist geboten, wenn bei gestillten Säuglingen Risikofaktoren für eine QTc-Verlängerung vorliegen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Domperidon hat keinen oder vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: Allergische Reaktionen, einschließlich Anaphylaxie, anaphylaktischer Schock, anaphylaktische Reaktionen und Angioödem.

Endokrine Erkrankungen

Selten: Erhöhte Prolaktinspiegel.

Psychiatrische Erkrankungen

Sehr selten: Agitation, Nervosität.

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr selten: Extrapyramidale Nebenwirkungen, Krämpfe, Somnolenz, Kopfschmerzen.

Nicht bekannt: Restless-Legs-Syndrom*.

* Verschlimmerung des Restless-Legs-Syndroms bei Patienten mit Parkinson-Erkrankung.

Herzkrankungen

Nicht bekannt: Kammerarrhythmien, QTc-Verlängerung, Torsade de pointes, plötzlicher Herztod (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Selten: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, einschließlich sehr seltener, vorübergehender Darmkrämpfe.

Sehr selten: Diarrhö.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr selten: Urtikaria, Pruritus, Hautausschlag.

Erkrankung der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Selten: Galaktorrhö, Gynäkomastie und Amenorrhö.

Untersuchungen

Sehr selten: anormale Leberfunktionstests.

Da die Hypophyse außerhalb der Blut-Hirn-Schranke liegt, kann Domperidon eine Erhöhung des Prolaktinspiegels verursachen. Diese Hyperprolaktinämie kann in seltenen Fällen zu neuroendokrinen Nebenwirkungen wie Galaktorrhö, Gynäkomastie und Amenorrhö führen. Extrapyramidale Nebenwirkungen sind bei Neugeborenen und Säuglingen sehr selten und treten bei Erwachsenen nur in Ausnahmefällen auf. Diese Nebenwirkungen bilden sich spontan und vollständig nach Absetzen der Behandlung zurück.

Andere mit dem Zentralnervensystem zusammenhängende Auswirkungen wie Krämpfe, Agitation und Somnolenz sind ebenfalls sehr selten und werden hauptsächlich bei Säuglingen und Kindern berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Intoxikation

Von Überdosierung wurde hauptsächlich bei Säuglingen und Kindern berichtet. Symptome einer Überdosierung können beinhalten: Agitation, Bewusstseinsveränderungen, Krämpfe, Desorientierung, Somnolenz und extrapyramidale Reaktionen.

Therapie bei Intoxikation

Bei einer Überdosierung sollte unverzüglich eine standardmäßige symptomatische Behandlung eingeleitet werden. Aufgrund der möglichen Verlängerung des QT-Intervalls sollte eine EKG-Überwachung durchgeführt werden. Es gibt kein spezifisches Antidot gegen Domperidon, im Fall einer Überdosierung können jedoch Magenspülung ebenso wie die Gabe von Aktivkohle hilfreich sein. Eine engmaschige medizinische Überwachung und unterstützende Therapiemaßnahmen werden empfohlen. Anticholinerge Antiparkinsonmittel können hilfreich bei der Kontrolle extrapyramidaler Reaktionen sein.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Prokinetikum
ATC-Code: A03FA03

Wirkmechanismus

Domperidon ist ein Dopamin-Antagonist mit antiemetischen Eigenschaften. Es passiert die Blut-Hirn-Schranke kaum, daher treten extrapyramidale Reaktionen bei Patienten (insbesondere bei Erwachsenen), die Domperidon anwenden, nur sehr selten auf. Da die Hypophyse außerhalb der Blut-Hirn-Schranke liegt, führt Domperidon hier zur Prolaktin-Produktion. Die antiemetische Wirksamkeit von Domperidon beruht wahrscheinlich auf einer Kombination von peripheren gastrokinetischen Effekten und dem Antagonismus an Dopamin-Rezeptoren in der Chemorezeptor-Triggerzone, die außerhalb der Blut-Hirn-Schranke in der Area postrema liegt. Untersuchungen an Tieren und ebenso die niedrigen Konzentrationen von Domperidon, die im Gehirn gefunden wurden, weisen auf einen überwiegend peripheren Effekt von Domperidon auf Dopaminrezeptoren hin.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Studien mit Probanden zeigen, dass oral eingenommenes Domperidon die Dauer der antralen und duodenalen Kontraktionen verlängert. Es wurde auch festgestellt, dass bei den Probanden die Entleerung von Flüssigkeiten und halbfesten Stoffen aus dem Magen zunahm. Bei Patienten wurde gezeigt, dass die Entleerung von festen Stoffen aus dem Magen, die zuvor langsam gewesen war, nach oraler Einnahme von Domperidon zunahm.

Bei gesunden Freiwilligen nahm der Druck des unteren Ösophagus sphinkters nach der Einnahme von Domperidon zu.

Domperidon hat keinen Einfluss auf die Magensekretion.

Im Einklang mit der ICH-Richtlinie E14 wurde eine gründliche QT-Untersuchung durchgeführt. Diese Studie umfasste ein Placebo, ein aktives Vergleichspräparat und eine Positivkontrolle und wurde an gesunden Probanden durchgeführt. Der Domperidongruppe wurde viermal täglich Dosen zu 10 oder 20 mg bis zu einer täglichen Maximaldosis von 80 mg verabreicht. In dieser Studie war der Unterschied der QTc-Dauer zwischen Domperidon- und Placebogruppe am größ-

ten und betrug bezogen auf die Änderung der Kleinste-Quadrate-Mittelwerte an Tag 4 gegenüber dem Ausgangswert 3,4 ms, wenn die Probanden der Domperidongruppe viermal 20 mg Domperidon täglich erhielten. Das zweiseitige 90%-KI (1,0 bis 5,9 ms) überstieg 10 ms nicht. In dieser Studie wurden keine klinisch bedeutsamen QTc-Wirkungen beobachtet, wenn täglich bis zu 80 mg Domperidon (d.h. mehr als das Doppelte der maximalen empfohlenen Dosis) gegeben wurde.

Zwei frühere Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen ergaben jedoch Hinweise auf eine QTc-Verlängerung, wenn Domperidon als Monotherapie (10 mg viermal täglich) gegeben wurde. Der größte zeitlich abgestimmte mittlere Unterschied der QTcF zwischen Domperidon und Placebo betrug 5,4 ms (95%-KI: -1,7 bis 12,4) bzw. 7,5 ms (95%-KI: 0,6 bis 14,4).

Klinische Studie bei Kindern im Alter von ≤ 12 Jahren

Eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, prospektive Studie im Parallelgruppendesign wurde durchgeführt, um die Sicherheit und Wirksamkeit von Domperidon bei 292 Kindern mit akuter Gastroenteritis im Alter von 6 Monaten bis 12 Jahren (Medianalter 7 Jahre) zu beurteilen. Zusätzlich zur oralen Rehydrations-therapie (ORT) erhielten die Probanden randomisiert entweder 0,25 mg/kg Domperidon als orale Suspension (bis zu maximal 30 mg Domperidon pro Tag) oder Placebo, dreimal täglich, bis zu 7 Tage lang. Diese Studie erreichte den primären Endpunkt nicht, nämlich zu zeigen, dass Domperidon orale Suspension plus ORT wirksamer ist als Placebo plus ORT, um Episoden von Erbrechen in den ersten 48 Stunden nach der ersten Verabreichung der Behandlung zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.2).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Domperidon wird nach oraler Verabreichung rasch resorbiert und die maximalen Plasmakonzentrationen werden ungefähr eine Stunde nach der Dosisgabe erreicht. Die C_{max} und die AUC von Domperidon stiegen im Dosisbereich von 10 bis 20 mg proportional zur Dosis an. Bei wiederholter viermal täglicher (alle 5 h) Gabe von Domperidon über 4 Tage wurde eine 2- bis 3-fache Vergrößerung der AUC von Domperidon beobachtet.

Nach oraler Gabe an nüchterne Probanden wird Domperidon rasch resorbiert, Spitzenkonzentrationen im Plasma werden nach etwa 1 Stunde erreicht. Die geringe absolute Bioverfügbarkeit von oral verabreichtem Domperidon (ca. 15%) ist bedingt durch einen ausgeprägten First-Pass-Metabolismus in der Darmwand und der Leber.

Obwohl bei gesunden Probanden die Bioverfügbarkeit von Domperidon bei Einnahme nach dem Essen erhöht ist, sollten Patienten mit Magen-Darm-Beschwerden Domperidon 15–30 Minuten vor dem Essen einnehmen.

Eine verminderte Azidität des Magens beeinträchtigt die Resorption von Domperidon. Die Bioverfügbarkeit von Domperidon nach

oralen Gabe wird durch die vorherige gleichzeitige Verabreichung von Cimetidin oder Natriumbicarbonat verringert. Wird Domperidon nach einer Mahlzeit eingenommen, kommt es zu einer leichten Verzögerung der maximalen Resorption und die AUC vergrößert sich etwas.

Leberfunktionsstörungen

Die AUC und C_{max} von Domperidon sind bei Patienten mit einer mäßigen Leberfunktionsstörung (Pugh-Score 7 bis 9, Child-Pugh-Wert B) im Vergleich zu gesunden Probanden um das 2,9- bzw. 1,5-Fache erhöht.

Der Anteil der ungebundenen Fraktion steigt um 25% und die terminale Eliminationshalbwertszeit verlängert sich von 15 auf 23 Stunden. In Bezug auf C_{max} und AUC sind Probanden mit einer leichten Leberfunktionsstörung einer etwas geringeren systemischen Exposition ausgesetzt als gesunde Testpersonen, wobei sich die Proteinbindung und terminale Halbwertszeit nicht ändern. Probanden mit einer schwerwiegenden Leberfunktionsstörung wurden nicht untersucht. Domperidon ist bei Patienten mit mäßigen oder schweren Leberfunktionsstörungen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Nierenfunktionsstörungen

Bei Probanden mit einer schwerwiegenden Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) erhöht sich die Eliminationshalbwertszeit von Domperidon von 7,4 auf 20,8 Stunden, jedoch sind die Plasmaspiegel im Vergleich zu Testpersonen mit einer normalen Nierenfunktion niedriger.

Da nur ein sehr geringer Teil des Arzneimittels (ca. 1%) unverändert über die Nieren ausgeschieden wird, ist es unwahrscheinlich, dass die Dosis bei Patienten mit Niereninsuffizienz bei einmaliger Verabreichung angepasst werden muss.

Bei wiederholter Gabe sollte jedoch die Einnahmehäufigkeit abhängig vom Schweregrad der Einschränkung auf ein- bis zweimal täglich reduziert werden und eine Verringerung der Dosis könnte notwendig sein.

Verteilung

Bei oraler Verabreichung kumuliert Domperidon nicht. Die maximale Plasmakonzentration nach der ersten oralen Einnahme von 30 mg/Tag betrug 18 ng/ml im Vergleich zu 21 ng/ml nach zwei Wochen oraler Gabe von 30 mg/Tag.

Die Plasmaproteinbindung von Domperidon beträgt 91 – 93%.

Verteilungsstudien an Tieren mit radioaktiv markiertem Domperidon zeigten eine ausgedehnte Gewebeverteilung, aber sehr geringe Konzentrationen im Gehirn. Bei der Ratte passieren geringe Mengen Domperidon die Plazenta. Die Konzentration von Domperidon in der Muttermilch ist 4-mal geringer als die zur selben Zeit gemessene Plasmakonzentration.

Biotransformation

Die geringe absolute Bioverfügbarkeit von oral verabreichtem Domperidon (ca. 15%) beruht auf einem ausgeprägten *First-Pass*-Metabolismus in der Darmwand und der Leber. Es induziert auch nicht seinen eigen-

nen Metabolismus. Domperidon unterliegt einem schnellen und umfassenden Metabolismus durch Hydroxylierung und N-Desalkylierung in der Leber

Elimination

Nach oraler Gabe werden 31% der Dosis renal und 66% fäkal eliminiert. Der Anteil an unverändert ausgeschiedenem Domperidon ist gering (10% der fäkalen und etwa 1% der renalen Elimination).

Die Plasmahalbwertszeit beträgt 7 bis 9 Stunden nach Gabe einer Einzeldosis bei gesunden Probanden, ist aber bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz verlängert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Elektrophysiologische *In-vitro*- und *In-vivo*-Studien weisen auf ein insgesamt moderates Risiko der Verlängerung des QTc-Intervalls beim Menschen durch Domperidon hin. Das Expositionsverhältnis zwischen dem IC_{50} -Wert für die Hemmung des Stromes durch IKr-Ionenkanäle in *In-vitro*-Experimenten an isolierten, hERG-transfizierten Zellen bzw. an isolierten Meerschweinchen-Myozyten und der freien Plasmakonzentrationen beim Menschen nach Verabreichung der täglichen Maximaldosis von dreimal täglich 10 mg lag zwischen 26 und 47. Die Konzentrationen, die benötigt wurden für die Verlängerung der Aktionspotenzialdauer in *In-vitro*-Experimenten an isoliertem Herzwertgewebe, überstiegen die freien Plasmakonzentrationen beim Menschen bei der maximalen Tagesdosis von dreimal täglich 10 mg um das 45-Fache. Die Sicherheitsabstände für die freien Plasmakonzentrationen beim Menschen bei der maximalen Tagesdosis von dreimal täglich 10 mg gegenüber den Konzentrationen in *In-vitro*-Proarrhythmie-Modellen (isoliertes, perfundiertes Langendorff-Herz) lagen beim 9- bis zu 45-Fachen. In *In-vivo*-Modellen übertrafen die höchsten Konzentrationen, bei denen keine Wirkung festgestellt wurde, für die QTc-Verlängerung beim Hund und die Induktion von Herzrhythmusstörungen beim Kaninchen, das für Torsade de pointes sensibilisiert war, die freien Plasmakonzentrationen beim Menschen bei der maximalen Tagesdosis (dreimal täglich 10 mg) um mehr als das 22- bzw. 435-Fache. Im Tiermodell mit narkotisierten Meerschweinchen gab es nach langsamen intravenösen Infusionen keine Wirkungen auf die QTc-Dauer bei Gesamtplasmakonzentrationen von 45,4 ng/ml, also Werten, die dreimal so groß sind wie die Gesamtplasmakonzentrationen beim Menschen bei der maximalen Tagesdosis (dreimal täglich 10 mg). Die Bedeutung der letzteren Studie für den Menschen nach Exposition gegenüber oral verabreichtem Domperidon ist nicht bekannt.

Bei Vorliegen einer Hemmung des Metabolismus über CYP3A4 können die freien Plasmakonzentrationen von Domperidon um das bis zu 3-Fache ansteigen.

Bei einer hohen, maternal-toxischen Dosis (mehr als das 40-Fache der beim Menschen empfohlenen Dosis) wurden bei der Ratte teratogene Effekte beobachtet. Bei Mäusen und Kaninchen wurde keine Teratogenität beobachtet.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Maisstärke, Natriumdodecylsulfat, Povidon K 30, Hochdisperses Siliciumdioxid.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des auf der Verpackung angegebenen Verfallsdatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aluminiumfolie-Blisterpackung. Originalpackung mit 20, 50 und 100 Tabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung

STADAPHARM GmbH
Stadastraße 2–18
61118 Bad Vilbel
Telefon: 06101 603-0
Telefax: 06101 603-3888
Internet: www.stadapharm.de

8. Zulassungsnummer

54070.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
25. Juni 2002

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
11. Mai 2007

10. Stand der Information

Januar 2020

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin