

**1. Bezeichnung des Arzneimittels**

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

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

**Dosierung**

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

Es wird empfohlen, Domperidon AL vor den Mahlzeiten einzunehmen. Bei Einnahme nach den Mahlzeiten ist die Resorption 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 AL 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 AL 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 schwe-

ren Nierenfunktionsstörungen sollte bei wiederholter Gabe von Domperidon AL 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 AL ist kontraindiziert bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- einem Tumor der Hirnanhangdrüse, der Prolaktin freisetzt (Prolaktinom),
- Zuständen, in denen eine Stimulierung der Magenmotilität gefährliche Situationen provozieren kann, z.B. bei gastrointestinalen Blutungen, mechanischer Obstruktion oder Perforation,
- 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-Zeitverlängernden 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).

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen 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 jedoch nicht bekannt, ob dies für den Säugling schädlich ist. Die Einnahme von Domperidon AL wird daher bei stillenden Müttern nicht empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Neurologische Nebenwirkungen sind selten (s. Abschnitt 4.8). Da in den ersten Lebensmonaten die Stoffwechselfunktionen und die Blut-Hirn-Schranke noch nicht voll entwickelt sind, ist das Risiko für neurologische Nebenwirkungen bei jüngeren Kindern höher.

Überdosierung kann bei Kindern zu extrapyramidalen Symptomen führen.

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) stieg die Eliminationshalbwertszeit von Domperidon von 7,4 auf 20,8 Stunden an. Die Plasmaspiegel waren jedoch niedriger im Vergleich

zu gesunden Probanden. Da nur eine sehr niedrige Menge an unverändertem Domperidon über die Nieren eliminiert wird, ist die Anpassung einer Einzeldosis bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung wahrscheinlich nicht notwendig. 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. Die Behandlung solcher Langzeitpatienten sollte regelmäßig überprüft 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 in 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 Elektrolyt-Störungen (Hypokaliämie, Hyperkaliämie, Hypomagnesiämie), Bradykardie oder zugrunde liegenden Herzerkrankungen wie kongestiver Herzinsuffizienz kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Von Elektrolyt-Störungen (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-Zeitverlängernden 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 AL 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 an, dass die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die dieses Enzym in erheblichem Maße hemmen, erhöhte Domperidon-Plasmaspiegel zur Folge haben kann.

Separate *In-vivo*-Untersuchungen zu pharmakokinetischen/pharmakodynamischen Interaktionen mit oral verabreichtem Ketoconazol oder Erythromycin bei gesunden Studienteilnehmern 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. Bepridil, 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 Reproduktionstoxizität bei einer hohen, für das Muttertier toxischen Dosis. Das potentielle Risiko für den Menschen ist unbekannt. Daher sollte Domperidon AL 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 nur einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

## 4.8 Nebenwirkungen

Die Sicherheit von Domperidon-Tabletten wurde in 31 doppelblinden, placebokontrollierten Studien, mit insgesamt 1.275 Patienten mit Dyspepsie, gastroösophagealer Refluxkrankheit (GERD), Reizdarmsyndrom (IBS), Nausea und Erbrechen oder anderen ähnlichen Zuständen bewertet. Die Patienten waren mindestens 15 Jahre alt und erhielten mindestens eine Domperidon-Dosis (Domperidon Base). Die durchschnittliche Tagesdosis betrug 30 mg (zwischen 10 bis 80 mg) und die durchschnittliche Behandlungsdauer betrug 28 Tage (zwischen einem und 28 Tagen). Patienten mit diabetischer Gastroparese oder mit Symptomen, die auf eine Chemotherapie oder Parkinson zurückzuführen waren, wurden in die Studien nicht eingeschlossen.

Bei den Häufigkeitsangaben 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

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems			allergische Reaktionen (einschließlich eines anaphylaktischen Schocks)
Psychiatrische Erkrankungen		Libidoverlust, Angstzustände	Agitation, Nervosität
Erkrankungen des Nervensystems		Somnolenz, Kopfschmerzen	Krämpfe, extrapyramidale Nebenwirkungen
Augenerkrankungen			okulogyre Krise
Herzerkrankungen			Kammerarrhythmien, QTc-Verlängerung, Torsade de Pointes, plötzlicher Herztod (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Mundtrockenheit	Diarrhö	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Ausschlag, Pruritus	Urtikaria, Angioödem
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Harnretention
Erkrankung der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Galaktorrhö, Brustschmerzen, Brustspannen	Gynäkomastie, Amenorrhö
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Asthenie	
Untersuchungen			abnormale Leberfunktionstests, erhöhtes Blut-Prolaktin

auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle

In 45 Studien, in denen Domperidon höher dosiert über einen längeren Zeitraum und für weitere Indikationen wie diabetische Gastroparesis verabreicht wurde, stieg die Häufigkeit von Nebenwirkungen (außer Mundtrockenheit) deutlich an. Dies gilt insbesondere bei pharmakologisch vorhersehbaren Ereignissen in Verbindung mit erhöhtem Prolaktin. Darüber hinaus wurde neben den in der Tabelle gelisteten Nebenwirkungen zusätzlich Akathisie, Brustentladung, Brustvergrößerung, Brustschwellung, Depression, Überempfindlichkeit, Probleme bei der Laktation und unregelmäßige Menstruation berichtet.

Extrapyramidale Nebenwirkungen treten hauptsächlich bei Neugeborenen und Kleinkindern auf. Andere Störungen des Zentralnervensystems wie Krämpfe und Agitation wurden ebenso vor allem bei Kleinkindern 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](http://www.bfarm.de)  
anzuzeigen.

**4.9 Überdosierung**

*Symptome*

Von Überdosierung wurde hauptsächlich bei Säuglingen und Kindern berichtet. Symptome einer Überdosierung können beinhalten: Agitation, Bewusstseinsveränderungen,

Krämpfe, Desorientierung, Somnolenz und extrapyramidale Reaktionen.

*Behandlung*

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 für Domperidon, jedoch können im Fall einer Überdosierung eine Magenspülung sowie die Gabe von Aktivkohle hilfreich sein. Anticholinerge Antiparkinsonmittel können hilfreich bei der Kontrolle extrapyramidaler Reaktionen sein.

**5. Pharmakologische Eigenschaften**

**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Motilität förderndes Mittel, Prokinetikum.  
ATC-Code: A03FA03

*Wirkmechanismus*

Domperidon ist ein Dopamin-Antagonist mit antiemetischen Eigenschaften. Es passiert die Blut-Hirn-Schranke in nur sehr geringem Maß. Daher sind extrapyramidale Symptome bei Patienten (insbesondere bei Erwachsenen), die mit Domperidon behandelt werden, sehr selten. Domperidon bewirkt jedoch eine Ausschüttung von Prolaktin aus der Hirnanhangdrüse. Die antiemetischen Eigenschaften von Domperidon beruhen wahrscheinlich auf einer Kombination peripherer gastrokinetischer Wirkungen und dem Dopaminrezeptor-Antagonismus in der Chemorezeptor-Triggerzone, die sich außerhalb der Blut-Hirn-Schranke in der Area postrema befindet. Tierstudien sowie die geringen Konzentrationen im Gehirn deuten darauf hin, dass Domperidon hauptsächlich an peripheren Dopaminrezeptoren wirkt.

*Klinische Wirksamkeit und Sicherheit*

Studien am Menschen haben gezeigt, dass orales Domperidon den unteren oesophagealen Druck erhöht, die antroduodenale Motilität verbessert und die Magenentleerung beschleunigt.

Domperidon beeinflusst die Magensekretion nicht.

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 größten 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 und erreicht eine maximale Plasmakonzentration innerhalb 30–60 Minuten.

Die niedrige absolute Bioverfügbarkeit von oral verabreichtem Domperidon (etwa 15%) ist bedingt durch einen hohen *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 oraler Gabe wird durch die vorherige gleichzeitige Verabreichung von Cimetidin oder Natriumbicarbonat verringert. Wird Domperidon nach einer Mahlzeit eingenommen, kommt es zu einer geringfügigen Verzögerung der maximalen Resorption sowie einer leichten Steigerung der AUC.

### 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  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) 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

Domperidon scheint nach oraler Verabreichung nicht zu akkumulieren oder seinen eigenen Metabolismus zu induzieren; eine maximale Plasmakonzentration nach 90 Minuten von 21 ng/ml nach 2-wöchiger oraler Gabe von 30 mg/Tag ist fast die gleiche wie 18 ng/ml nach der ersten Dosis.

Domperidon wird zu 91–93% an Plasmaprotein gebunden.

Verteilungsstudien an Tieren mit radioaktiv markiertem Wirkstoff zeigten eine ausge dehnte Gewebeverteilung, aber geringe Konzentrationen im Gehirn. In Studien an Ratten wurde festgestellt, dass Domperidon in geringen Mengen die Plazenta passiert.

### Biotransformation

Domperidon wird rasch und umfassend in der Leber durch Hydroxylierung und N-Desalkylierung metabolisiert. *In-vitro*-Metabolismus-Studien mit diagnostischen Hemmern zeigten, dass CYP3A4 eine Hauptform des Cytochrom P450 ist, welches an der N-Desalkylierung von Domperidon beteiligt ist, während CYP3A4, CYP1A2 und CYP2E1 an der aromatischen Hydroxylierung von Domperidon beteiligt sind.

### Elimination

Nach oraler Gabe werden 31% der Dosis renal und 66% fäkal eliminiert. Der prozentuale Anteil an unverändert ausgeschiedenem Domperidon ist niedrig (10% der fäkalen und etwa 1% der renalen Elimination). Bei gesunden Probanden beträgt die Plasmahalbwertszeit nach einmaliger oraler Gabe 7–9 Stunden, verlängert sich jedoch bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz.

## 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 I<sub>Kr</sub>-Ionenkanäle in *In-vitro*-Experimenten an isolierten, hERG-transfizierten Zellen bzw. an isolierten Meer-schweinchen-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 Herzwert, 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 Tierrmodell mit narkotisierten Meer-schweinchen 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

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

### 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

ALIUD PHARMA® GmbH  
Gottlieb-Daimler-Straße 19  
D-89150 Laichingen  
Telefon: 07333/9651-0  
Telefax: 07333/9651-6004  
info@aliud.de

**8. Zulassungsnummer**

55220.00.00

**9. Datum der Erteilung der Zulassung/  
Verlängerung der Zulassung**

Datum der Erteilung der Zulassung:  
19. März 2003

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
18. Oktober 2016

**10. Stand der Information**

Januar 2020

**11. Verkaufsabgrenzung**

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin