

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Motilium 10 mg - Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Filmtablette enthält 10 mg Domperidon.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette (Domperidon) enthält 54,2 mg Laktose-Monohydrat und weniger als 1 mmol Natrium (23 mg), d. h. sie ist nahezu „natriumfrei“.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weiß bis schwach cremefarbige, runde, bikonvexe Tablette.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1. Anwendungsgebiete

Motilium wird angewendet zur Besserung von Symptomen wie Übelkeit und Erbrechen.

4.2. Dosierung und Art der Anwendung

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

Es wird empfohlen orales Motilium vor den Mahlzeiten einzunehmen. Bei Einnahme nach den Mahlzeiten ist die Resorption etwas verzögert.

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

In der Regel soll 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.

Leberfunktionsstörung

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

Nierenfunktionsstörung

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

Pädiatrische Patienten

Die Wirksamkeit von Motilium bei Kindern unter 12 Jahren wurde nicht festgestellt (siehe Abschnitt 5.1).

Die Wirksamkeit von Motilium bei Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von weniger als 35 kg wurde nicht festgestellt.

4.3. Gegenanzeigen

Domperidon ist in folgenden Situationen kontraindiziert:

- bekannte Überempfindlichkeit gegen Domperidon oder einen der sonstigen Bestandteile.
- bei Prolaktin-produzierendem Hypophysentumor (Prolaktinom).
- wenn eine Stimulation der Magenmotilität gefährlich sein könnte, z.B. bei Patienten mit gastrointestinale Blutungen, mechanischer Obstruktion oder Perforation.
- bei Patienten mit mäßigen oder schweren Leberfunktionsstörungen (siehe Abschnitt 5.2).
- bei Patienten mit bestehender Verlängerung des kardialen Reizleitungsintervalls, insbesondere der QTc-Zeit, und bei Patienten mit signifikanten Elektrolyt-Störungen oder zugrundeliegenden Herzerkrankungen wie kongestiver Herzinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.4).
- bei gemeinsamer Verabreichung mit QT-verlängernden Arzneimitteln, ausgenommen Apomorphin (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).
- bei gemeinsamer Verabreichung mit stark wirksamen CYP3A4-Inhibitoren (unabhängig von deren QT-verlängernden Wirkungen) (siehe Abschnitt 4.5).
- Verdacht auf oder bestätigtes Phäochromozytom aufgrund des Risikos schwerer hypertensiver Episoden.

4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nierenfunktionsstörungen

Die Eliminationshalbwertszeit von Domperidon ist bei schweren Nierenfunktionsstörungen verlängert. Bei wiederholter Gabe von Domperidon soll die Einnahmehäufigkeit abhängig vom Schweregrad der Einschränkung auf ein- oder zweimal täglich reduziert werden. Zusätzlich kann eine Verringerung der Dosis notwendig sein.

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 soll in der niedrigsten wirksamen Dosierung gegeben 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 zugrundeliegenden 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 soll 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.

Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung

Die Filmtabletten enthalten Laktose. Patienten mit einer der seltenen hereditären Störungen Galaktose-Intoleranz, Laktase-Mangel oder Glukose-Galaktose-Malabsorption sollten das Arzneimittel nicht einnehmen.

Die Suspension zum Einnehmen enthält Sorbitol, wodurch Magen-Darm-Beschwerden und eine leicht abführende Wirkung ausgelöst werden können. Sorbitol ist eine Fruktose-Quelle und Patienten mit hereditärer Fruktoseintoleranz (HFI) sollten das Arzneimittel nicht einnehmen. Die Suspension enthält auch Methyl-parahydroxybenzoat und Propyl-parahydroxybenzoat. Diese Substanzen können allergische Reaktionen (auch Spätreaktionen) und selten Bronchospasmus hervorrufen.

4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wenn Antazida oder antisekretorische Arzneimittel als Begleitmedikation angewendet werden, sollen sie nicht zeitgleich mit Motilium (Domperidon) eingenommen werden; sie sollen nach einer Mahlzeit und nicht vor einer Mahlzeit eingenommen werden.

Verabreichung mit Levodopa

Obwohl keine Dosisanpassung von Levodopa notwendig erachtet wird, wurde bei gleichzeitiger Einnahme von Domperidon und Levodopa ein Anstieg von maximal 30-40% der Plasmakonzentration beobachtet.

Domperidon wird hauptsächlich über das Cytochrom CYP3A4 metabolisiert. *In vitro* Daten weisen darauf hin, dass die gleichzeitige Einnahme von Arzneimitteln, die dieses Enzym signifikant hemmen, zu einem erhöhten Plasma-Spiegel von Domperidon führen kann.

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 (Risiko von Torsades de pointes)

- o Antiarrhythmika der Klasse IA (z. B. Disopyramid, Hydrochinidin, Chinidin)
- o Antiarrhythmika der Klasse III (z. B. Amiodaron, Dofetilid, Dronedaron, Ibutilid, Sotalol)
- o bestimmte Antipsychotika (z. B. Haloperidol, Pimozid, Sertindol)
- o bestimmte Antidepressiva (z. B. Citalopram, Escitalopram)
- o bestimmte Antibiotika (z. B. Erythromycin, Levofloxacin, Moxifloxacin, Spiramycin)
- o bestimmte Antimykotika (z. B. Fluconazol, Pentamidin)
- o bestimmte Arzneimittel gegen Malaria (insbesondere Halofantrin, Lumefantrin)
- o bestimmte gastrointestinale Arzneimittel (z. B. Cisaprid, Dolasetron, Prucaloprid)
- o bestimmte Antihistaminika (z. B. Mequitazin, Mizolastin)

- o bestimmte Arzneimittel, die in der Krebstherapie eingesetzt werden (z. B. Toremifen, Vandetanib, Vincamin)
- o bestimmte andere Arzneimittel (z. B. Bepridil, Diphemanil, Methadon) (siehe Abschnitt 4.3)
- o 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.

Stark wirksame CYP3A4-Inhibitoren (unabhängig von deren QT-verlängernden Wirkungen), z. B.:

- o Proteasehemmer (z. B. Ritonavir, Saquinavir, Telaprevir)
- o systemische Azol-Antimykotika (z. B. Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol)
- o bestimmte Makrolidantibiotika (z. B. 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.

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.

4.6. Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es existieren wenige Postmarketing-Daten über die Anwendung von Domperidon während der Schwangerschaft. Eine Studie an Ratten zeigte eine Reproduktionstoxizität bei einer hohen, für Mütter toxischen Dosis. Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Daher soll eine Anwendung von Motilium während der Schwangerschaft nur dann erfolgen, wenn der erwartete therapeutische Nutzen dies rechtfertigt.

Stillzeit

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

Schwindel und Schläfrigkeit wurden nach Anwendung von Domperidon beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Deshalb sollten Patienten dazu angehalten werden, das Lenken von Fahrzeugen oder das Bedienen von Maschinen oder andere Aktivitäten, die geistige Aufmerksamkeit und Koordination erfordern, einzustellen bis sie festgestellt haben welche Auswirkungen Motilium auf sie hat.

4.8 Nebenwirkungen

Die Sicherheit von Domperidon wurde in klinischen Studien und Erfahrungen nach Markteinführung bewertet. 1275 Patienten mit Dyspepsie, Refluxösophagitis (GERD), Reizdarmsyndrom (RDS), Übelkeit und Erbrechen oder anderen damit zusammenhängenden Erkrankungen waren in 31

doppelblinden, plazebokontrollierten Studien eingeschlossen. Sämtliche Patienten waren zumindest 15 Jahre alt und erhielten mindestens eine Dosis Motilium zum Einnehmen. Die durchschnittliche Tagesdosis lag bei 30 mg (im Bereich von 10 bis 80 mg), die mittlere Behandlungszeit betrug 28 Tage (im Bereich von 1 bis 28 Tagen). Studien bei diabetischer Gastroparese oder Sekundärsymptomen nach Chemotherapie oder Parkinson Erkrankung wurden ausgeschlossen.

Die folgenden Begriffe und Häufigkeiten kommen zur Anwendung: 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).

Systemorganklasse	Nebenwirkung Häufigkeit		
	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems			anaphylaktische Reaktionen (einschließlich anaphylaktischer Schock)
Psychiatrische Erkrankungen		Libidoverlust Angst Erregtheit Nervosität	
Erkrankungen des Nervensystems		Schwindel Schläfrigkeit Kopfschmerz extrapyramidale Störung	Konvulsion Restless-Legs-Syndrom*
Augenerkrankungen			Blickkrampf
Herzerkrankungen			Kammerarrhythmien, QTc Verlängerung, Torsade de Pointes, plötzlicher Herztod (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Trockener Mund	Durchfall	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Rash Pruritus Urtikaria	Angioödem
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Harnretention
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Galactorrhoe Brustschmerz Brustspannen	Gynäkomastie, Amenorrhö
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Asthenie	
Untersuchungen			anormale Leberfunktionswerte, erhöhte Prolaktinspiegel

*Verschlechterung von Restless-Legs-Syndrom bei Patienten mit Parkinson-Krankheit

In 45 klinischen Studien, in denen Domperidon in höheren Dosierungen, über einen längeren Zeitraum und bei zusätzlichen Indikationen einschließlich diabetische Gastroparese, angewendet wurde, war die Häufigkeit der Nebenwirkungen (abgesehen von „trockener Mund“) erheblich höher. Das war bei

pharmakologisch vorhersehbaren Ereignissen, die mit einem erhöhten Prolaktin-Spiegel zusammenhängen, besonders deutlich. Zusätzlich zu den oben gelisteten Nebenwirkungen wurden auch Akathisie, Brustausfluss, Brustvergrößerung, Anschwellen der Brust, Depression, Überempfindlichkeit, Laktationsstörung und unregelmäßige Menstruation festgestellt.

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9. Überdosierung

Symptome

Überdosierung wurde hauptsächlich bei Kleinkindern und Kindern berichtet. Symptome einer Überdosierung können unter anderem Agitation, Bewusstseinsveränderung, Konvulsionen, Verwirrtheit, Somnolenz und extrapyramidale Reaktionen einschließen.

Behandlung

Es gibt kein spezifisches Antidot zu Domperidon. Bei einer Überdosierung soll unverzüglich eine standardmäßige symptomatische Behandlung eingeleitet werden. Aufgrund der möglichen Verlängerung des QT-Intervalls soll eine EKG-Überwachung durchgeführt werden. Engmaschige ärztliche Überwachung und unterstützende Therapie werden empfohlen. Anticholinergika oder Antiparkinsonmittel können zur Behandlung der extrapyramidalen Erkrankungen hilfreich sein.

Es wird angeraten, die Vergiftungsinformationszentrale zu kontaktieren, um die letztgültigen Empfehlungen zur Behandlung einer Überdosierung zu erhalten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Prokinetika, ATC Code: A03F A 03

Domperidon ist ein Dopamin-Antagonist mit antiemetischen Eigenschaften, der jedoch die Blut-Hirn-Schranke praktisch nicht durchdringt. Bei Domperidon-Anwendern, besonders bei Erwachsenen, sind extrapyramidale Reaktionen sehr selten, jedoch wird die Freisetzung von Prolaktin aus der Hypophyse angeregt. Der anti-emetische Effekt beruht möglicherweise auf einer Kombination von peripheren (gastrokinetischen) Wirkungen und der Blockade von Dopamin-Rezeptoren in der Chemorezeptoren-Triggerzone, die außerhalb der Blut-Hirn-Schranke in der Area postrema liegt. Tierversuche deuten, zusammen mit den niedrigen im Gehirn gefundenen Konzentrationen, auf einen hauptsächlich peripheren Effekt von Domperidon auf Dopaminrezeptoren hin.

Studien am Menschen ergaben, dass Domperidon bei oraler Gabe den Druck im unteren Ösophagus-Sphinkter erhöht, die antroduodenale Beweglichkeit verbessert und die Magenentleerung beschleunigt. Ein Einfluss auf die Magensekretion wurde nicht festgestellt.

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-Quadrat-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 und Jugendlichen im Alter von 12 Jahren und jünger

Eine multizentrische, doppelt verblindete, randomisierte, placebokontrollierte, parallel gruppierte, prospektive Studie wurde durchgeführt, um die Sicherheit und Wirksamkeit von Domperidon bei 292 Kindern mit akuter Gastroenteritis im Alter von 6 Monaten bis 12 Jahren (im medianem Alter von 7 Jahren) zu beurteilen. Zusätzlich zu oraler Rehydrationsbehandlung (ORT) erhielten die randomisierten Personen Domperidon orale Suspension 0,25 mg/kg (bis zu einer Maximaldosis von 30 mg Domperidon pro Tag) oder Placebo 3mal täglich für bis zu 7 Tagen. Diese Studie erreichte nicht den primären Endpunkt, nämlich zu zeigen, dass Domperidon orale Suspension plus ORT wirksamer ist als Placebo plus ORT bei geringeren Episoden von Erbrechen während der ersten 48 Stunden nach Verabreichung der Erstbehandlung (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.

Obwohl bei gesunden Probanden die Bioverfügbarkeit von Domperidon bei Einnahme nach dem Essen erhöht ist, sollen 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 und Natriumbicarbonat verringert.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung von Domperidon liegt bei 91-93%.

Verteilungsstudien mit radioaktiv markierter Substanz bei Tieren ergaben eine gute Verteilung im Gewebe, jedoch niedrige Konzentrationen im Gehirn. Kleine Mengen von Domperidon durchdringen bei Ratten die Plazenta-Schranke.

Metabolismus

Domperidon wird schnell und umfassend durch Hydroxylierung und N-Desalkylierung in der Leber abgebaut. *In-vitro*-Untersuchungen mit diagnostischen Inhibitoren zeigten, dass das CYP3A4, eine Hauptform des Cytochrom P-450, in die N-Desalkylierung von Domperidon involviert ist, während CYP3A4, CYP1A2 und CYP2E1 an der aromatischen Hydroxylierung von Domperidon beteiligt sind.

Ausscheidung

Die Ausscheidung über Urin und Faeces beträgt 31 bzw. 66% der oralen Dosis. Nur ein kleiner Teil der Substanz wird unverändert ausgeschieden (10% der über die Faeces ausgeschiedenen Menge und etwa 1% der über den Urin ausgeschiedenen Menge).

Die Plasma-Halbwertszeit nach oraler Einmalgabe beträgt 7-9 Stunden bei gesunden Probanden, ist jedoch bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz verlängert.

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).

Niereninsuffizienz

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Elektrophysiologische *in-vitro*- und *in-vivo*-Studien weisen auf ein insgesamt moderates Risiko der Verlängerung des QT_c-Intervalls beim Menschen durch Domperidon hin. Das Expositionsverhältnis zwischen dem IC₅₀-Wert für die Hemmung des Stromes durch IK_r-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 Aktionspotentialdauer 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 QT_c-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 QT_c-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

Laktose-Monohydrat, Maisstärke, mikrokristalline Cellulose, vorverkleisterte Kartoffelstärke, Povidon K90, Magnesiumstearat, hydriertes Baumwollsaamenöl, Natriumlaurylsulfat, Hypromellose.

6.2. Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3. Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5. Art und Inhalt des Behältnisses

Blister zu 10 und 25 Tabletten

Packungsgrößen:

10 und 50 Tabletten

6.6. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Kenvue Austria GmbH

Leopold-Ungar-Platz 2

1190 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

17412

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

12. September 1983

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2025

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig