

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Motilium® Tropfen 10 mg/ml Suspension

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Suspension enthält 10 mg Domperidon.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Parabene.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Suspension zum Einnehmen.

Weißer homogene Suspension.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Motilium Tropfen 10 mg/ml Suspension werden angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen über 12 Jahre und mit einem Körpergewicht von 35 kg oder mehr.

Motilium Tropfen 10 mg/ml Suspension werden angewendet zur Besserung der Symptome Übelkeit und Erbrechen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Motilium Tropfen 10 mg/ml Suspension sind in der niedrigsten wirksamen Dosis über den kürzesten zur Kontrolle von Übelkeit und Erbrechen erforderlichen Zeitraum anzuwenden.

Es wird empfohlen, Motilium Tropfen 10 mg/ml Suspension 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.

Für weitere Informationen siehe Abschnitt 4.4.

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

1 ml (einer Suspension zum Einnehmen mit 10 mg/ml) bis zu dreimal täglich bei einer maximalen Tagesdosis von 3 ml (30 mg). Die Flasche ist vor Gebrauch zu schütteln. Die Suspension kann auch in etwas Flüssigkeit (gut umrühren, kein Alkohol) eingenommen werden.

Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit von Motilium Tropfen 10 mg/ml Suspension ist bei Kindern unter 12 Jahren und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht unter 35 kg nicht erwiesen (siehe Abschnitt 5.1).

Leberfunktionsstörungen

Motilium Tropfen 10 mg/ml Suspension sind bei mäßigen und 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 Motilium Tropfen 10 mg/ml Suspension die Einnahmehäufigkeit abhängig vom Schweregrad der Einschränkung auf ein- bis zweimal täglich reduziert werden und eine Verringerung der Dosis könnte notwendig sein.

4.3 Gegenanzeigen

Motilium Tropfen 10 mg/ml Suspension sind in folgenden Situationen kontraindiziert:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Bei Prolaktin-produzierendem Hypophysentumor (Prolaktinom).
- 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).

Motilium Tropfen 10 mg/ml Suspension sollten nicht angewendet werden,

- Wenn eine Stimulation der Magenmotilität gefährlich sein könnte, z. B. bei Patienten mit gastrointestinalen Blutungen, mechanischer Obstruktion oder Perforation.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nierenfunktionsstörungen

Die Eliminationshalbwertszeit von Domperidon ist bei schweren Nierenfunktionsstörungen verlängert. Bei wiederholter Gabe von Domperidon sollte 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 sollte in der niedrigsten wirksamen Dosis angewendet werden.

Kinder und Jugendliche

Obwohl neurologische Nebenwirkungen selten sind (siehe auch im Abschnitt 4.8), ist das Risiko neurologischer Nebenwirkungen bei Kleinkindern erhöht, da die Stoffwechselfunktionen und die Blut-Hirn-Schranke während der ersten Lebensmonate noch nicht vollständig entwickelt sind. Eine Überdosierung kann bei Kindern extrapyramidale Störungen hervorrufen.

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 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.

Motilium Tropfen 10 mg/ml Suspension enthalten Sorbitol (E 420). Patienten mit einer Sorbitol-Intoleranz sollten Motilium Tropfen 10 mg/ml Suspension daher nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Anwendung von Antacida oder antisekretorischen Arzneimitteln sollte eine zeitgleiche Einnahme mit Motilium Tropfen 10 mg/ml Suspension vermieden werden, z. B. sollten diese nach den Mahlzeiten eingenommen werden und nicht vor den Mahlzeiten.

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 Plasmaspiegel von Domperidon führen kann.

Separate *in vivo* pharmakokinetische/pharmakodynamische Interaktionsstudien an gesunden Probanden, denen Ketoconazol oder Erythromycin oral gegeben wurde, bestätigten, dass diese Arzneimittel den durch CYP3A4 vermittelten First Pass Metabolismus von Domperidon deutlich hemmen.

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, wie
 - 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) (siehe Abschnitt 4.3).
 - 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.:

- 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.

Bei der Kombination von oralem Domperidon 10 mg, 4-mal täglich und Ketoconazol 200 mg, zweimal täglich wurde während der Beobachtungszeit eine durchschnittliche QTc-Verlängerung von 9,8 ms festgestellt. Die Abweichungen variierten zu verschiedenen Messzeitpunkten von 1,2 bis 17,5 ms. Die Kombination von Domperidon 10 mg, 4-mal täglich mit Erythromycin 500 mg, 3-mal täglich, ergab für den gesamten Beobachtungszeitraum eine durchschnittliche QTc-Verlängerung von 9,9 ms mit Abweichungen zu verschiedenen Messzeitpunkten zwischen 1,6 bis 14,3 ms. In jeder dieser Interaktionsstudien konnte gezeigt werden, dass im Steady State sowohl die C_{max} als auch die AUC von Domperidon ungefähr um das Dreifache angestiegen waren. Eine Monotherapie mit Domperidon 10 mg, 4-mal täglich oral verabreicht, führte im Durchschnitt zu einer QTc-Verlängerung von 1,6 ms (Ketoconazol-Studie) und 2,5 ms (Erythromycin-Studie), während eine Ketoconazol-Monotherapie (200 mg, 2-mal täglich) und eine Erythromycin-Monotherapie (500 mg, 3-mal täglich) in Bezug auf die Behandlungsdauer die QTc auf 3,8 bzw. 4,9 msec verlängerte.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es existieren nur 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 Tropfen 10 mg/ml Suspension 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 Ent-

scheidung 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

Motilium Tropfen 10 mg/ml Suspension haben keinen oder einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Die Sicherheit von Motilium Tropfen 10 mg/ml Suspension 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 Motilium 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 Gastroparesis oder mit Symptomen, die auf eine Chemotherapie oder Parkinson zurückzuführen waren, wurden in die Studien nicht eingeschlossen.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)
 Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)
 Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)
 Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)
 Sehr selten ($< 1/10.000$)
 Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Siehe Tabelle 1 auf Seite 3.

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.

Die Tropfen enthalten Methylhydroxybenzoat und Propylhydroxybenzoat (Parabene) und können bei entsprechend veranlagten Pa-

Tabelle 1

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	Diarrhoe	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Ausschlag, Pruritus	Urtikaria, Angioödem
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Harnretention
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Galaktorrhoe, Brustschmerzen, Brustspannen	Gynäkomastie, Amenorrhoe
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Asthenie	
Untersuchungen			Abnormale Leberfunktionstests, erhöhtes Blut-Prolaktin

tienten Überempfindlichkeitsreaktionen, auch Spätreaktionen, auslösen.

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
53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Symptome einer Überdosierung können Agitation, Bewusstseinsveränderung, Krämpfe, Desorientierung, Somnolenz und extrapyramidale Reaktionen sein.

Behandlung

Es gibt kein spezifisches Antidot zu Domperidon.

Bei einer Überdosierung sollte unverzüglich eine standardmäßige symptomatische Behandlung eingeleitet werden. Aufgrund der möglichen Verlängerung des QT-Intervalls sollte eine EKG-Überwachung durchgeführt werden.

Extrapyramidale Reaktionen können mit Anticholinergika und Parkinsonmitteln kontrolliert werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Prokinetika
ATC Code: A03FA03

Wirkmechanismus

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 antiemetische Effekt beruht möglicherweise auf einer Kombination von peripheren (gastrokinetischen) Wirkungen und der Blockade von Dopaminrezeptoren 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.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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-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 ≤ 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 Rehydratationstherapie (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.

Die absolute Bioverfügbarkeit von oral appliziertem Domperidon liegt aufgrund eines erheblichen First-pass-Effekts in der Darmwand und in der Leber nur bei etwa 15%. 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 und Natriumbicarbonat verringert. Bei Einnahme von Domperidon nach einer Mahlzeit wird das Resorptionsmaximum etwas später erreicht und die AUC ist leicht erhöht.

Die Bioverfügbarkeit eines 60 mg Suppositoriums nach Einmal- oder Mehrfachgabe beträgt ungefähr 65% der oralen Gabe von 80 mg Domperidon in Form von Filmtabletten, verabreicht innerhalb von 24 Stunden. Nach rektaler Verabreichung von Domperidon 60 mg Suppositorien, erreicht die Domperidon-Plasmakonzentration ein Plateau zwischen 20 und 40 ng/ml, welches über einen Zeitraum von 0,5 bis 5 Stunden sowohl nach Einmal- als auch Mehrfachgabe andauert. Bei einer anschließenden Einmalgabe von einem 60 mg Suppositorium erreicht die maximale Plasmakonzentration 88% des Wertes von zwei 10 mg oral applizierten Filmtabletten, wobei die maximale Dosis-normalisierte rektale Plasmakonzentration im Verhältnis zu den Filmtabletten 64% beträgt. Im Falle einer anschließenden Mehrfachgabe von 60 mg Suppositorien alle 12 Stunden werden ein maximaler Plasmaspiegel und eine Dosis-normalisierte Bioverfügbarkeit von 63% bzw. 66% von dem erreicht, wenn man zwei 10 mg Filmtabletten alle 6 Stunden oral einnimmt.

Verteilung

Oral verabreichtes Domperidon scheint weder zu akkumulieren noch seinen eigenen Abbau zu induzieren; nach zwei Wochen oraler Applikation von 30 mg pro Tag war der maximale Plasmaspiegel von 21 ng/ml nach 90 Minuten in etwa vergleichbar mit dem nach der ersten Dosis (18 ng/ml). 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 passieren bei Ratten die Plazenta.

Biotransformation

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 P450, in die N-Desalkylierung von Domperidon involviert ist, während CYP3A4, CYP1A2 und CYP2E1 an der aromatischen Hydroxylierung von Domperidon beteiligt sind.

Elimination

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 auf 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 m²) 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.

Pädiatrische Population

Pharmakokinetische Daten zur pädiatrischen Population liegen nicht vor.

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 IC₅₀-Wert für die Hemmung des Stromes durch I_{Kr}-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 Herzgewebe 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 Langendorf-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

Methyl-4-hydroxybenzoat und Propyl-4-hydroxybenzoat (Parabene)
Saccharin-Natrium
Mikrokristallines Cellulosepulver
Carmellose-Natrium
Polysorbat 20
Sorbitol
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.
Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr angewendet werden. Nach dem ersten Öffnen der Flasche ist die Suspension 8 Wochen haltbar.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packungen mit 30 ml und 100 ml Suspension in Flaschen mit fälschungssicherem Verschluss („pilfer-proof“) und separater Messpipette.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald

In Lizenz von Janssen Pharmaceutica N.V.
Beerse, Belgien.

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

43.00.02

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
18.11.1982

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 10.12.2004

10. STAND DER INFORMATION

September 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Art.-Nr. 1107101947

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt