

# Domperidon-TEVA® 10 mg Filmtabletten

▼ 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

**Domperidon-TEVA® 10 mg Filmtabletten**

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 12,73 mg Domperidonmaleat, entsprechend 10 mg Domperidon.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette enthält 50 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtabletten – weiße bis leicht cremefarbene runde, bikonvexe Filmtablette

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

*Domperidon-TEVA®* wird angewendet zur Besserung der Symptome Übelkeit und Erbrechen.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Siehe Abschnitt 4.4.

#### Dosierung

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

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.

Neugeborene, Säuglinge, Kinder (unter 12 Jahren) und Jugendliche mit einem Körpergewicht von weniger als 35 kg

Da hier eine genaue Dosierung erforderlich ist, sind Tabletten für Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht von weniger als 35 kg nicht geeignet.

#### Leberfunktionsstörungen

*Domperidon-TEVA®* 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-TEVA®* die Einnahmehäufigkeit abhängig vom Schweregrad der Einschränkung auf ein- bis zweimal täglich reduziert werden und eine Verringerung der Dosis könnte notwendig sein.

#### Art der Anwendung

Es wird empfohlen, *Domperidon-TEVA®* vor den Mahlzeiten einzunehmen. Bei Einnahme nach den Mahlzeiten ist die Resorption etwas verzögert.

### 4.3 Gegenanzeigen

Domperidon ist in folgenden Situationen kontraindiziert:

- bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- bei Vorliegen eines Prolaktin-freisetzenden Hypophysentumors (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 Elektrolytstörungen oder zugrunde liegenden Herzerkrankungen wie kongestiver Herzinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.4)
- bei gemeinsamer Verabreichung mit QT-verlängernden Arzneimitteln (siehe Abschnitt 4.5)
- bei gemeinsamer Verabreichung mit stark wirksamen CYP3A4-Inhibitoren (unabhängig von deren QT-verlängernden Wirkungen) (siehe Abschnitt 4.5)

Domperidon sollte 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 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung  
Die Filmtabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Laktase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten *Domperidon-TEVA®* nicht einnehmen.

#### Anwendung bei Kleinkindern

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. Daher wird empfohlen, die Dosierung bei Neugeborenen, Kindern, Kleinkindern und kleinen Kindern genau festzulegen und streng zu befolgen.

Überdosierung kann bei Kindern extrapyramidale Symptome hervorrufen, andere Ursachen sollten jedoch ebenfalls in Betracht gezogen werden.

#### Leberfunktionsstörungen

Da Domperidon intensiv in der Leber metabolisiert wird, sollte es bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nicht eingenommen werden.

#### 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- bis 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 könnten (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 bei Erwachsenen und Kindern 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 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.

#### Gemeinsame Verabreichung mit Levodopa

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

# Domperidon-TEVA® 10 mg Filmtabletten

TEVA

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Domperidon wird umfassend über das CYP3A4 metabolisiert. *In-vitro*-Untersuchungen deuten darauf hin, dass die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die dieses Enzym in erheblichem Maße hemmen, erhöhte Domperidon-Plasmaspiegel zur Folge hat.

Einzelne *In-vivo*-pharmakokinetische/pharmakodynamische-Interaktionsstudien mit oralem Ketoconazol oder oralem Erythromycin bei Gesunden deuten auf eine deutliche Hemmung des CYP3A4 vermittelten First-Pass-Effekts von Domperidon durch diese Arzneimittel hin.

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

Die Kombination von oralem Domperidon 10 mg 4-mal täglich und Ketoconazol 200 mg 2-mal täglich zeigte eine mittlere QTc-Verlängerung von 9,8 msec im Beobachtungszeitraum, die Veränderungen einzelner Zeitpunkte lagen zwischen 1,2 und 17,5 msec. Die Kombination von oralem Domperidon 10 mg 4-mal täglich und oralem Erythromycin 500 mg 3-mal täglich verlängerte den mittleren QTc auf 9,9 msec im Beobachtungszeitraum, die Veränderungen einzelner Zeitpunkte lagen zwischen 1,6 und 14,3 msec.

Diese Interaktionsstudien haben gezeigt, dass im Steady state die AUC und die maximalen Plasmakonzentrationen ( $C_{max}$ ) von Domperidon um den Faktor 3 erhöht sind. In diesen Studien führte die Domperidon-Monotherapie (10 mg oral, 4-mal täglich) zu einer Zunahme des durchschnittlichen QTc auf 1,6 msec (Ketoconazol-Studie) und 2,5 msec (Erythromycin-Studie), während die Ketoconazol-Monotherapie (200 mg, 2-mal täglich) und Erythromycin-Monotherapie (500 mg, 3-mal täglich) über den Beobachtungszeitraum zu einer QTc-Erhöhung von 3,8 bzw. 4,9 msec führten.

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)
- (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.

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

### Schwangerschaft

Es liegen nur wenige Postmarketing Daten über die Anwendung von Domperidon bei schwangeren Frauen vor. Eine Studie an Ratten zeigte eine reproduktive Toxizität bei einer hohen, für das Muttertier toxischen Dosis. Ob ein mögliches Risiko beim Menschen besteht, ist unbekannt. Daher sollte Domperidon während der Schwangerschaft nur dann angewendet werden, wenn der zu erwartende therapeutische Nutzen dies rechtfertigt.

### Stillzeit

Domperidon wird bei Ratten in der Milch ausgeschieden (hauptsächlich in Form von Metaboliten: maximale Konzentrationen von 40 bzw. 800 ng/ml nach oraler bzw. intravenöser Gabe von 2,5 mg/kg).

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 Risi-

kofaktoren für eine QTc-Verlängerung vorliegen.

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

Domperidon hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

## 4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ )

Häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/100$ )

Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ )

Selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )

Sehr selten ( $< 1/10.000$ , einschließlich Einzelfälle)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Siehe Tabelle auf Seite 3

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 Galaktorrhoe, Gynäkomastie und Amenorrhoe führen.

Extrapyramidale Nebenwirkungen sind bei Neugeborenen und Säuglingen sehr selten und bei Erwachsenen außergewöhnlich. Diese Nebenwirkungen bilden sich spontan und vollständig nach Absetzen der Behandlung zurück.

Weitere Effekte des zentralen Nervensystems wie Krämpfe, Unruhe und Somnolenz sind sehr selten und werden vor allem 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](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

### Symptome

Vor allem bei Säuglingen und Kindern wurde von einer Überdosierung berichtet. Symptome einer Überdosierung können beinhalten: Unruhe, Bewusstseinsstörungen, Krämpfe, Verwirrtheit, Somnolenz und extrapyramidale Reaktionen.

### Behandlung

Es gibt kein spezifisches Antidot gegen 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. Eine Magenspülung

## Domperidon-TEVA® 10 mg Filmtabletten

MedDRA Systemorganklassen	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems		Allergische Reaktionen einschließlich Anaphylaxie, anaphylaktischer Schock, anaphylaktische Reaktion und Angioödem	
Endokrine Erkrankungen	Erhöhte Prolaktin-Spiegel		
Psychiatrische Erkrankungen		Unruhe, Nervosität	
Erkrankungen des Nervensystems		Extrapyramidale Nebenwirkungen, Krämpfe, Schläfrigkeit, Kopfschmerz	Restless-Legs-Syndrom*
Herzerkrankungen			QTc-Verlängerung, Kammerarrhythmien, Torsade de Pointes, plötzlicher Herztod (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Magen-Darm-Beschwerden, inklusive sehr seltener vorübergehender intestinaler Krämpfe	Diarrhoe	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Urtikaria, Juckreiz, Hautausschlag	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Galaktorrhoe, Gynäkomastie, Amenorrhoe		
Untersuchungen		Leberfunktionstest anormal	

\* Verschlechterung des Restless-Legs-Syndroms bei Patienten mit Morbus Parkinson

sowie die Gabe von Aktivkohle können hilfreich sein.

Eine engmaschige medizinische Kontrolle und unterstützende Therapiemaßnahmen werden empfohlen.

Anticholinerge Antiparkinsonmittel können bei der Kontrolle extrapyramidaler Reaktionen hilfreich sein.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

**Pharmakotherapeutische Gruppe:** Prokinetika

ATC-Code: A03FA03

Domperidon ist ein Dopamin-Antagonist mit antiemetischen Eigenschaften. Domperidon passiert die Blut-Hirn-Schranke kaum. Extrapyramidale Reaktionen sind bei Patienten (insbesondere bei Erwachsenen), die Domperidon anwenden, sehr selten, aber Domperidon fördert die Freisetzung von Prolaktin aus der Hypophyse. Seine antiemetische Wirksamkeit beruht wahrscheinlich auf einer Kombination peripherer (gastrokinetischer) Effekte und dem Antagonismus an Dopamin-Rezeptoren in der Chemorezeptoren-Trigger-Zone, die außerhalb der Blut-Hirn-Schranke in der Area postrema liegt. Untersuchungen an Tieren in Verbindung mit den niedrigen Konzentrationen, die im Gehirn gefunden wurden, weisen auf einen überwiegend peripheren Effekt von Domperidon an Dopamin-Rezeptoren hin.

Untersuchungen an männlichen Probanden zeigten, dass oral eingenommenes Domperidon den Druck des unteren Ösophagussphinkters erhöht, die antrale und duodenale Kontraktionen verbessert und die Entleerung des Magens beschleunigt. Domperidon hat keinen Effekt 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 größten und betrug bezogen auf die Änderung der Kleinst-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).

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

#### Resorption

Domperidon wird nach oraler Verabreichung rasch resorbiert und die maximalen Plasmakonzentrationen werden ungefähr eine Stunde nach der Dosierung 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, 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.

#### 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.

# Domperidon-TEVA® 10 mg Filmtabletten

TEVA

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 und induziert auch nicht seinen eigenen Metabolismus. Die Plasmaspitzenkonzentration von 21 ng/ml 90 Minuten nach einer zweiwöchigen Einnahme von 30 mg/Tag war annähernd gleich wie die Plasmaspitzenkonzentration von 18 ng/ml, gemessen nach der ersten Einnahme. Die Plasmaproteinbindung von Domperidon beträgt 91–93 %.

Verteilungsstudien an Tieren mit radioaktiv markiertem Domperidon zeigten eine ausgedehnte Verteilung im Gewebe aber nur eine geringe Konzentrationen im Gehirn. Bei der Ratte passieren geringe Mengen Domperidon die Plazenta.

## Biotransformation

Domperidon unterliegt einem schnellen und umfassenden Metabolismus durch Hydroxylierung und N-Desalkylierung in der Leber. *In-vitro*-Untersuchungen des Metabolismus mit Modell-Inhibitoren des Cytochrom P 450-Systemes zeigten, dass hauptsächlich die Isoform CYP3A4 an der N-Desalkylierung von Domperidon beteiligt ist, wohingegen die Isoformen CYP3A4, CYP1A2 und CYP2E1 die aromatische Hydroxylierung katalysieren.

## Elimination

Die Höhe der über die Niere und die Faeces ausgeschiedenen Menge beträgt 31 bzw. 66 % der jeweiligen oralen Dosis. Die Menge des unverändert ausgeschiedenen Arzneistoffes ist gering (10 % der fäkalen und etwa 1 % der Harnausscheidung).

Die Plasmahalbwertszeit beträgt nach Gabe einer Einzeldosis bei gesunden Probanden 7–9 Stunden, 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<sub>50</sub>-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 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 Sicherheits-

abstände 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

Tablettenkern: Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Natriumdodecylsulfat, Povidon (K30), Mikrokristalline Cellulose, Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

Filmüberzug: Hypromellose (5 mPa × s), Propylenglycol, Talkum, Titandioxid (E 171).

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packungen (Faltschachteln) mit 2, 5, 10 (PVC/Aluminium) Blisterstreifen zu jeweils 10 Filmtabletten.

Packung (Faltschachteln) mit 20 (PVC/Aluminium) Blisterstreifen zu jeweils 20 Filmtabletten.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

TEVA GmbH  
Graf-Arco-Str. 3  
89079 Ulm

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

50103.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:  
19. März 2001

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
31. Mai 2011

## 10. STAND DER INFORMATION

April 2015

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt