



1 BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pantoprazol + Amoxicillin + Clarithromycin Micro Labs 40 mg + 1000 mg + 500 mg magensaftresistente Tablette und Filmtabletten Kombipackung

2 QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Pantoprazol+Amoxicillin+Clarithromycin Micro Labs enthält drei verschiedene Wirkstoffe. Jeder Wirkstoff liegt in einer eigenen Darreichungsform vor:

- 1 magensaftresistente Tablette (gelb) enthält 40 mg Pantoprazol (als Natrium-Sesquihydrat) zum Einnehmen.
- 1 Filmtablette (weiß bis cremefarben) enthält 1.000 mg Amoxicillin (als Amoxicillin-Trihydrat) zum Einnehmen.
- 1 Filmtablette (hellgelb) enthält 500 mg Clarithromycin zum Einnehmen.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3 DARREICHUNGSFORM

Kombinationspackung mit:

Pantoprazol 40 mg magensaftresistente Tablette:

Gelbe, ovale, beidseitig gewölbte magensaftresistente Tablette glatt auf beiden Seiten. Die Tabletten sind ca. 11,90 mm lang und 6,20 mm breit.

Amoxicillin 1000 mg Filmtablette:

Weiße bis cremefarbene, kapselförmige Filmtablette, auf einer Seite mit „C“ und „21“ markiert, beidseitige Bruchstelle Die Tabletten sind ca. 21,00 mm lang und 10 mm breit. Die vorhandene Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleich große Dosen.

Clarithromycin 500 mg Filmtablette:

Blass gelbe, ovale, bikonvexe Filmtabletten mit dem Aufdruck „C1“ auf einer Seite und unbedruckt auf der anderen Seite. Die Tabletten sind ca. 19,20 mm lang und 9 mm breit.

4 KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Pantoprazol+Amoxicillin+Clarithromycin Micro Labs wird als Kombinationstherapie zur Eradikation von *Helicobacter pylori* bei erwachsenen Patienten mit nachgewiesenem Clarithromycin-empfindlichem *Helicobacter pylori* und peptischen Ulcera (Magengeschwüre und Zwölffingerdarmgeschwüre) eingesetzt.

Die offiziellen Richtlinien zur sachgemäßen Anwendung antibakterieller Wirkstoffe sind zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Je 2 Tabletten Pantoprazol, Amoxicillin und Clarithromycin werden täglich (morgens und abends) eingenommen.

(Zweimal täglich eine Tablette mit 40 mg Pantoprazol + zweimal täglich eine Tablette mit 1000 mg Amoxicillin + zweimal täglich eine Tablette mit 500 mg Clarithromycin)

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Pantoprazol+Amoxicillin+Clarithromycin Micro Labs bei Kindern wurde nicht nachgewiesen und es liegen keine Erfahrungen über die Behandlung von Kindern mit vor. Pantoprazol+Amoxicillin+Clarithromycin Micro Labs darf daher bei Kindern unter 18 Jahren nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Ältere Menschen

Bei älteren Menschen ist keine Dosisanpassung von Pantoprazol+Amoxicillin+Clarithromycin Micro Labs erforderlich.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Pantoprazol+Amoxicillin+Clarithromycin Micro Labs darf bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht angewendet werden, da derzeit keine Daten über die Wirksamkeit und Sicherheit der Kombinationsbehandlung bei diesen Patienten vorliegen (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung von Pantoprazol+ Amoxicillin+Clarithromycin Micro Labs erforderlich.

Pantoprazol+Amoxicillin+Clarithromycin Micro Labs darf bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Leberfunktionsstörung nicht angewendet werden, da derzeit keine Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit der

Kombinationsbehandlung bei diesen Patienten vorliegen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Art der Anwendung

Von jedem Wirkstoff wird morgens und abends je 1 Tablette mit reichlich Flüssigkeit eingenommen. Die Pantoprazol magensaftresistente Tablette und die Clarithromycin-Filmtablette sollten ungeteilt und unzerkaut eingenommen werden. Die Amoxicillin-Filmtablette kann durch die Bruchkerbe geteilt als zwei halbe Tabletten eingenommen werden, um das Schlucken zu erleichtern. Die Einnahme sollte morgens 1 Stunde vor dem Frühstück und abends 1 Stunde vor dem Abendessen erfolgen.

Pantoprazol+Amoxicillin+Clarithromycin Micro Labs wird im Regelfall über 10-14 Tage verschrieben (siehe Abschnitt 5.1).

Die Behandlung erfolgt unter Berücksichtigung der aktuellen Resistenzlage, insbesondere von Clarithromycin. Hierbei sollte sich an den aktuellen lokalen und europäischen Richtlinien orientiert werden.

Falls eine Weiterbehandlung mit einer Pantoprazol-Monotherapie zur Absicherung der Abheilung der Geschwüre angezeigt ist, stehen hierfür magensaftresistente Tabletten mit 40 mg Pantoprazol zur Verfügung.

4.3 Gegenanzeigen

- Pantoprazol+Amoxicillin+Clarithromycin Micro Labs darf bei bekannter Überempfindlichkeit gegen Pantoprazol, substituierte Benzimidazole, Amoxicillin, Penicillin, Cephalosporin, Clarithromycin, andere Makrolid-Antibiotika (wie z. B. Erythromycin, Azithromycin) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile nicht angewendet werden.
- Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen auf andere Beta-Laktam-Antibiotika wie Cephalosporin, Carbapenem oder Monobactam in der Vorgeschichte (siehe Abschnitt 4.4).
- Pantoprazol+Amoxicillin+Clarithromycin Micro Labs darf nicht bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder mittelschwerer bis schwerer Einschränkung der Leberfunktion angewendet werden, da derzeit noch keine klinischen Erfahrungen zur Wirksamkeit und Sicherheit für die Anwendung der Kombinationstherapie bei diesen Patienten vorliegen.
- Die gleichzeitige Verabreichung von Pantoprazol+Amoxicillin+Clarithromycin Micro Labs und einem der folgenden Wirkstoffe ist kontraindiziert: Astemizol, Cisaprid, Domperidon, Pimozid oder Terfenadin. Dies kann zu QT-Verlängerung und Herzrhythmusstörungen einschließlich ventrikulärer Tachykardie, Kammerflimmern und Torsade de Pointes führen (siehe Abschnitt 4.5).
- Pantoprazol+Amoxicillin+Clarithromycin Micro Labs darf nicht angewendet werden bei Patienten mit QT-Intervallverlängerung (angeboren oder dokumentiert erworbene QT-Intervallverlängerung) oder ventrikulärer Arrhythmie (einschließlich Torsade de pointes) in der Anamnese (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).
- Pantoprazol+Amoxicillin+Clarithromycin Micro Labs darf aufgrund des Risikos eines verlängerten QT-Intervalls nicht bei Patienten mit Elektrolytstörungen (Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie, siehe Abschnitt 4.4) angewendet werden.
- Die gleichzeitige Anwendung von Pantoprazol+Amoxicillin+Clarithromycin Micro Labs mit Ticagrelor, Ivabradin oder Ranolazin ist kontraindiziert.
- Die gleichzeitige Einnahme von Pantoprazol+Amoxicillin+Clarithromycin Micro Labs mit Ergotamin oder Dihydroergotamin ist kontraindiziert, da dies zu einer Ergot-Toxizität führen kann.
- Pantoprazol+Amoxicillin+Clarithromycin Micro Labs darf nicht gleichzeitig mit HMG-CoA-Reduktase-Hemmern (Statinen) angewendet werden, die weitgehend durch CYP3A4 metabolisiert werden (Lovastatin oder Simvastatin), da ein erhöhtes Risiko für Myopathien, einschließlich Rhabdomyolyse, besteht (siehe Abschnitt 4.5).
- Wie andere starke CYP3A4-Inhibitoren sollte Pantoprazol+Amoxicillin+Clarithromycin Micro Labs nicht bei Patienten angewendet werden, die Colchicin einnehmen.
- Pantoprazol+Amoxicillin+Clarithromycin Micro Labs darf nicht bei Patienten mit Mononukleose-Infektion (Epstein-Barr-Virus) oder bei Patienten mit lymphatischer Leukämie angewendet werden, da diese Patienten eine starke Neigung zu erythematösen Hautreaktionen zeigen.
- Bei Patienten mit schweren Magen- und Darmstörungen mit Erbrechen und Durchfällen sollte von der Behandlung mit Pantoprazol+Amoxicillin+Clarithromycin Micro Labs abgesehen werden, da eine ausreichende Resorption nicht gewährleistet ist.
- Pantoprazol+Amoxicillin+Clarithromycin Micro Labs sollte nicht zusammen mit HIV-Proteaseinhibitoren, z. B. Atazanavir, eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).
- Die gleichzeitige Verabreichung von Clarithromycin und oralem Midazolam ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).
- Die gleichzeitige Verabreichung von Clarithromycin und Lomitapid ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Pantoprazol+Amoxicillin+Clarithromycin Micro Labs bei Kindern ist nicht erwiesen und bisher liegen keine Erfahrungen über die Behandlung von Kindern mit vor.

Pantoprazol+Amoxicillin+Clarithromycin Micro Labs darf nicht bei Kindern unter 18 Jahren angewendet werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bösartige Magen- und Speiseröhrenkrankungen

Bei Auftreten von Alarmsymptomen (z. B. erheblicher ungewollter Gewichtsverlust, wiederkehrendes Erbrechen, Dysphagie, Hämatemesis, Anämie oder Melaena) sollte ein bösartiger Magentumor und/oder eine bösartige Erkrankung der Speiseröhre ausgeschlossen werden, bevor eine Behandlung mit Pantoprazol+Amoxicillin+Clarithromycin Micro Labs begonnen wird, da Pantoprazol+Amoxicillin+Clarithromycin Micro Labs die Symptome verschleiern und die Diagnose verzögern kann.

Schwere akute Überempfindlichkeitsreaktionen

Vor Beginn der Behandlung mit Pantoprazol+Amoxicillin+Clarithromycin Micro Labs ist eine sorgfältige Anamnese hinsichtlich früherer Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Penicilline und Cephalosporine zu erheben. Die Möglichkeit einer Kreuzallergie (10 – 15 %) gegen Cephalosporine ist in Betracht zu ziehen.

Bei Patienten, die mit Penicillinen behandelt wurden, wurden schwerwiegende und gelegentlich tödlich verlaufende Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich anaphylaktoider Reaktionen und schwerer kutaner Reaktionen) beschrieben. Überempfindlichkeitsreaktionen können auch zum Kounis-Syndrom führen, einer schweren allergischen Reaktion, die einen Myokardinfarkt zur Folge haben kann (siehe Abschnitt 4.8). Personen mit einer Überempfindlichkeitsreaktion gegen Penicilline in der Vorgeschichte und atopische Personen tragen ein erhöhtes Risiko für solche Reaktionen. Wenn es zu einer allergischen Reaktion kommt, muss die Amoxicillin-Therapie abgebrochen werden und eine geeignete Alternativtherapie begonnen werden.

Das arzneimittelbedingte Enterokolitisyndrom (DIES) wurde hauptsächlich bei Kindern berichtet, die Amoxicillin/Clavulansäure erhalten haben (siehe Abschnitt 4.8). DIES ist eine allergische Reaktion mit dem Leitsymptom anhaltenden Erbrechens (1-4 Stunden nach der Einnahme des Arzneimittels) bei einem Fehlen von allergischen Haut- oder Atemwegssymptomen. Weitere Symptome können Bauchschmerzen, Diarrhö, Hypotonie oder Leukozytose mit Neutrophilie sein. Es sind schwere Fälle inklusive einer Progression bis hin zum Schock aufgetreten.

Mit besonderer Vorsicht sollte Pantoprazol+Amoxicillin+Clarithromycin Micro Labs bei Personen angewendet werden, die in ihrer Vorgeschichte an ausgeprägten Allergien oder an Asthma litten.

Im Falle schwerer akuter Überempfindlichkeitsreaktionen, wie Anaphylaxie, schweren arzneimittelinduzierten Hautreaktionen (SCAR) (z. B. akute generalisierte exanthematische Pustulose [AGEP], Stevens-Johnson-Syndrom, toxischer epidermaler Nekrolyse und Arzneimittel-exanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen [DRESS-Syndrom]) und Purpura Henoch-Schoenlein ist die Therapie mit Pantoprazol+Amoxicillin+Clarithromycin Micro Labs sofort abzuberechnen. Geeignete Notfallmaßnahmen (z. B. Antihistaminika, Kortikosteroide, Sympathomimetika und ggf. Beatmung) sind dringend einzuleiten (siehe Abschnitt 4.8).

Pseudomembranöse Kolitis

Eine pseudomembranöse Kolitis muss bei schwerem, anhaltendem Durchfall (in den meisten Fällen verursacht durch Clostridioides difficile) in Betracht gezogen werden. Clostridioides-difficile-assoziierte Diarrhoe (CDAD) wurde bei der Anwendung fast aller antibakterieller Wirkstoffe, einschließlich Clarithromycin, berichtet und kann in ihrem Schweregrad von leichter Diarrhoe bis hin zu tödlicher Kolitis reichen. Durch die Behandlung mit antibakteriellen Mitteln wird die normale Darmflora verändert, was zu einem übermäßigen Wachstum von C. difficile führen kann.

CDAD muss bei allen Patienten in Betracht gezogen werden, die nach der Einnahme von Antibiotika Durchfall haben. Eine sorgfältige Anamnese ist erforderlich, da berichtet wurde, dass CDAD mehr als 2 Monate nach der Verabreichung von antibakteriellen Mitteln auftreten kann. Daher sollte unabhängig von der Indikation eine Unterbrechung der Therapie in Betracht gezogen werden. Anti-Peristaltik-Medikamente sind kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.8). Pantoprazol+Amoxicillin+Clarithromycin Micro Labs muss in Betracht gezogen werden, und falls erforderlich, wurde eine sofortige Behandlung eingeleitet werden. Arzneimittel, die die Peristaltik hemmen, dürfen nicht angewendet werden.



Bakterielle gastrointestinale Infektionen und Superinfektionen

Eine Behandlung mit Pantoprazol kann zu einem leicht erhöhten Risiko für bakterielle gastrointestinale Infektionen wie Salmonellen und Campylobacter oder C. difficile führen.

Eine langfristige Anwendung von Antibiotika kann gelegentlich zu einem vermehrten Wachstum nicht-empfindlicher Erreger oder Pilze führen. Die Patienten sind daher sorgfältig auf Zeichen einer Superinfektion zu überwachen.

Kristallurie

Bei Patienten mit verminderter Harnausscheidung wurde in sehr seltenen Fällen eine Kristallurie (einschließlich akuter Nierenschädigung) beobachtet, und zwar vorwiegend unter einer parenteralen Therapie. Während der Anwendung hoher Amoxicillin-Dosen ist auf eine adäquate Flüssigkeitszufuhr und Harnausscheidung zu achten, um das Risiko für eine Amoxicillin-Kristallurie zu verringern. Bei Patienten mit Blasenkatheter ist die Durchgängigkeit des Katheters regelmäßig zu kontrollieren (siehe Abschnitt 4.8 und 4.9).

Krämpfe

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder bei denen, die hohe Dosen bekommen, oder bei Patienten mit prädisponierenden Faktoren (z.B. Krampfanfälle in der Vorgeschichte, behandelte Epilepsie oder Hirnhauterkrankungen) können Krämpfe auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

Hautreaktionen

Exanthematische Pustulitis

Das Auftreten eines fieberhaften generalisierten Erythems zusammen mit Pusteln am Beginn der Behandlung kann ein Symptom einer akuten generalisierten exanthematischen Pustulose (AGEP) sein (siehe Abschnitt 4.8). Diese Reaktion erfordert das Absetzen von Amoxicillin und stellt eine Kontraindikation für die weitere Verabreichung von Pantoprazol+Amoxicillin+Clarithromycin Micro Labs dar.

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Verdacht auf Leberfunktionsstörungen sind die Serumkonzentrationen der Transaminasen (AST, ALT), der Gamma-GT, der alkalischen Phosphatase sowie des Bilirubins sorgfältig zu kontrollieren (siehe Abschnitt 4.3).

Es wurde im Zusammenhang mit Clarithromycin in einigen Fällen von einer Leberinsuffizienz mit tödlichem Ausgang berichtet (siehe Abschnitt 4.8), die in der Regel mit schweren zugrundeliegenden Erkrankungen und/oder begleitenden Medikamenten in Zusammenhang stand. Die Patienten sind anzuweisen, die Behandlung mit Pantoprazol+Amoxicillin+Clarithromycin Micro Labs abzubrechen und ihren Arzt zu kontaktieren, wenn sie Anzeichen und Symptome einer Lebererkrankung (z. B. Anorexie, Gelbsucht, dunkel verfärbter Urin, Juckreiz, druckempfindlicher Bauch) entwickeln.

Antibiotikaresistenz

Die Verabreichung von antimikrobiellen Therapien (wie Clarithromycin) zur Behandlung von H. pylori-Infektionen kann zur Selektion von antibiotikaresistenten Organismen führen (siehe auch Abschnitt 5.1 unter "Clarithromycin"). Bei Patienten, die bereits mit Clarithromycin behandelt wurden, besteht das Risiko, dass sie Träger von antibiotikaresistenten H. pylori sind.

Ototoxische Arzneimittel

Vorsicht ist geboten bei der gleichzeitigen Anwendung von Clarithromycin mit anderen ototoxischen Arzneimitteln wie Aminoglykosiden. Untersuchungen der vestibulären und auditiven Funktionen sollten während und nach der Behandlung durchgeführt werden.

Antikoagulantien

Es besteht ein Risiko für schwere Blutungen und signifikante Erhöhungen von INR und Prothrombinzeit, wenn Clarithromycin gleichzeitig mit Warfarin angewendet wird (siehe Abschnitt 4.5).

Vorsicht ist geboten bei der gleichzeitigen Anwendung von Clarithromycin und direkten oralen Antikoagulantien, z.B. Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban, insbesondere bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko (siehe Abschnitt 4.5).

Bei der gleichzeitigen Verabreichung von Amoxicillin und Antikoagulantien vom Cumarin-Typ kann die Blutungszeit verlängert sein. Über Veränderungen der Prothrombinzeit und/oder der INR wurde ebenfalls bei gleichzeitiger Verabreichung von Pantoprazol berichtet. Bei Patienten, die Pantoprazol+Amoxicillin+Clarithromycin Micro Labs und orale Antikoagulantien gleichzeitig einnehmen, ist eine engmaschige Überwachung des INR-Wertes oder der Prothrombinzeit angezeigt.

Kardiovaskuläre Ereignisse

Längere kardiale Repolarisation und ein verlängertes QT-Intervall können ein Risiko zur Entwicklung von

Herzrhythmusstörungen und Torsade de Pointes sein, falls bei der Behandlung Makrolide, einschließlich Clarithromycin (siehe Abschnitt 4.8), verwendet werden. Da die folgenden Situationen zu einem erhöhten Risiko für ventrikuläre Arrhythmien führen können (einschließlich Torsade de Pointes), sollte Clarithromycin bei folgenden Patienten mit Vorsicht verwendet werden:

- Patienten mit Erkrankungen, die mit einem erhöhten Risiko einer QT-Intervallverlängerung verbunden sind
- Patienten mit koronarer Herzkrankheit, schwerer Herzinsuffizienz, Überleitungsstörungen oder klinisch relevanter Bradykardie.
- Patienten, die gleichzeitig andere Arzneimittel einnehmen, die mit einer QT-Verlängerung einhergehen (siehe Abschnitt 4.5).
- Die gleichzeitige Verabreichung von Clarithromycin mit Astemizol, Cisaprid, Domperidon, Pimozid und Terfenadin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
- Clarithromycin darf bei Patienten mit angeborener oder dokumentierter QT-Verlängerung oder einer Historie von ventrikulären Arrhythmien (siehe Abschnitt 4.3) nicht angewendet werden.

Epidemiologische Studien zur Untersuchung des Risikos von unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen bei der Verabreichung von Makroliden haben unterschiedliche Ergebnisse gezeigt. Einige Beobachtungsstudien haben ein seltenes, kurzzeitiges Risiko für Arrhythmien, Myokardinfarkte und kardiovaskuläre Mortalität bei der Verabreichung von Makroliden, einschließlich Clarithromycin, nachgewiesen. Diese Zusammenhänge sollten bei der Verschreibung von Clarithromycin im Rahmen der Nutzen-Risiko-Bewertung berücksichtigt werden.

Kreuzresistenz

Auf eine mögliche Kreuzresistenz von Erregern gegenüber Clarithromycin und anderen Makrolid-Antibiotika (wie z. B. Erythromycin) sowie Lincomycin und Clindamycin ist zu achten. Eine gleichzeitige Gabe mehrerer Präparate aus dieser Substanzgruppe ist deshalb nicht empfehlenswert.

In Studien wurde berichtet, dass die breite Anwendung von Azithromycin zu Kreuzresistenzen gegenüber anderen Makroliden führen kann und damit die auf Clarithromycin basierende Therapie von H. pylori beeinträchtigt. Makrolid-Antibiotika greifen in die Proteinsynthese ein, indem sie an die 23S ribosomale RNA der 50S ribosomalen Untereinheit binden. Die sich überschneidenden Bindungsstellen sind für die Kreuzresistenz verantwortlich.

Subakut kutaner Lupus erythematoses (SCLÉ)

Protonenpumpenhemmer sind in sehr seltenen Fällen mit SCLÉ verbunden.

Wenn Läsionen auftreten, insbesondere in Hautbereichen, die der Sonne ausgesetzt sind, und wenn diese durch Gelenkschmerzen begleitet werden, sollte der Patient umgehend medizinische Hilfe aufsuchen und der Arzt sollte einen Abbruch der Pantoprazol 40 mg Einnahme in Erwägung ziehen. SCLÉ kann nach vorheriger Behandlung mit einem Protonenpumpenhemmer das Risiko von SCLÉ mit anderen Protonenpumpenhemmern erhöhen.

Auswirkung auf Laboruntersuchungen

Erhöhte Chromogranin-A (CgA)-Spiegel können Untersuchungen auf neuroendokrine Tumore beeinflussen. Um diese Auswirkung zu vermeiden, sollte die Behandlung mit Pantoprazol mindestens fünf Tage vor den CgA-Messungen vorübergehend abgesetzt werden (siehe Abschnitt 5.1). Liegen die CgA- und Gastrin Spiegel nach der ersten Messung nicht im Referenzbereich, sind die Messungen 14 Tage nach dem Absetzen des Protonenpumpenhemmers zu wiederholen.

Erhöhte Serum- und Urinspiegel von Amoxicillin können bestimmte Labortests beeinträchtigen. Aufgrund der hohen Amoxicillin-Konzentrationen im Urin sind falsch positive Ergebnisse bei chemischen Methoden üblich.

Es wird empfohlen, bei der Untersuchung auf Glukose im Urin während der Amoxicillin-Behandlung enzymatische Glukoseoxidase-Methoden zu verwenden.

Das Vorhandensein von Amoxicillin kann die Testergebnisse für Östrol bei schwangeren Frauen verfälschen.

Es liegen nur begrenzte Daten vor, die die 10-tägige Behandlungsdauer mit Pantoprazol, Amoxicillin und Clarithromycin unterstützen. Eine erfolgreiche Eradikation von *Helicobacter pylori* sollte 4-6 Wochen nach Beendigung der Therapie bestätigt werden.

Die Verwendung von PPIs/Pantoprazol kann die Empfindlichkeit von *Helicobacter pylori*-Tests verringern. Es wird empfohlen, *Helicobacter pylori*-Tests mindestens 2 Wochen nach der letzten Einnahme von Pantoprazol durchzuführen, um das Risiko falsch negativer Ergebnisse zu verringern.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In humankinetischen Interaktionsstudien wurde Pantoprazol zusammen mit den Antibiotika Clarithromycin und Amoxicillin verabreicht. Es wurden keine klinisch relevanten Wechselwirkungen beobachtet. Auch wurde keine signifikante Veränderung der pharmakokinetischen Daten von Pantoprazol (40 mg zweimal täglich) und seinem Metaboliten bei gleichzeitiger Anwendung von Clarithromycin (500 mg zweimal täglich) festgestellt.

In klinischen Studien wurde die synergistische Wirkung von Protonenpumpenhemmern und Amoxicillin plus Clarithromycin bei der Eradikation von *H. pylori* festgestellt.

Bei den in Pantoprazol+Amoxicillin+Clarithromycin Micro Labs enthaltenen Wirkstoffen sind folgende Wechselwirkungen zu beachten:

Arzneimittel zur Behandlung von HIV

- Sowohl Clarithromycin als auch Atazanavir sind Substrate und Inhibitoren von CYP3A und es gibt Hinweise für eine bidirektionale Wechselwirkung. Die gleichzeitige Gabe von Clarithromycin (500 mg 2-mal täglich) mit Atazanavir (400 mg einmal täglich) führte zu einer 2-fachen Erhöhung der systemischen Verfügbarkeit von Clarithromycin und zu einer 70%igen Verringerung der systemischen Verfügbarkeit von 14-(R)-Hydroxy-Clarithromycin bei 28% erhöhten AUC von Atazanavir. Die gleichzeitige Einnahme von Pantoprazol+Amoxicillin+Clarithromycin Micro Labs und Atazanavir ist aufgrund möglicher schwerwiegender Arzneimittelwechselwirkungen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
- Bei gleichzeitiger Anwendung von Ritonavir (3-mal täglich 200 mg) wurde die Metabolisierung von Clarithromycin (2-mal täglich 500 mg) gehemmt, wodurch sich die Werte für C_{max} , C_{min} und AUC um 31 %, 182 % und 77 % erhöhten. Die Bildung des 14-Hydroxy-Metaboliten war nahezu komplett inhibiert. Bei kombinierter Gabe dieser Arzneimittel sollte daher bei nierengesunden Patienten die tägliche Dosis 1 g Clarithromycin nicht überschreiten. Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollten nicht gleichzeitig mit Ritonavir und Clarithromycin behandelt werden (siehe Abschnitt 4.3, Bidirektionale Arzneimittelwechselwirkungen).
- Die Clarithromycin-Spiegel wurden durch Etravirin verringert; die Konzentrationen des aktiven Metaboliten 14-OH-Clarithromycin waren jedoch erhöht. Da die 14-OH-Clarithromycin-Aktivität gegenüber dem *Mycobacterium avium* Komplex (MAC) verringert ist, könnte die Gesamtaktivität gegen diesen Keim verändert sein. Deshalb sollten Alternativen zu Clarithromycin in Betracht gezogen werden.
- Die gleichzeitige Anwendung von Pantoprazol mit HIV-Proteasehemmern, deren Resorption vom pH-Wert der Magensäure abhängig ist, wie z. B. Atazanavir, wird aufgrund der signifikant reduzierten Bioverfügbarkeit nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Arzneimittel zur Behandlung von Pilzkrankungen

- Itraconazol: Sowohl Clarithromycin als auch Itraconazol sind Substrate und Inhibitoren von CYP3A und führen zu einer bidirektionalen Arzneimittelwechselwirkung. Clarithromycin könnte die Plasmaspiegel von Itraconazol erhöhen, während Itraconazol die Plasmaspiegel von Clarithromycin erhöhen könnte. Patienten, die gleichzeitig Itraconazol und Clarithromycin einnehmen, sollten bezüglich auftretender Auffälligkeiten oder Symptomen einer verstärkten oder verlängerten pharmakologischen Wirkung beobachtet werden.
- Fluconazol: Die gleichzeitige Gabe von täglich 200 mg Fluconazol und 2-mal täglich 500 mg Clarithromycin an 21 gesunde Probanden führte zu einem Anstieg der mittleren minimalen Steady-State-Konzentrationen (C_{min}) von Clarithromycin und zu einem Anstieg der AUC um 33 % bzw. 18 %. Die Steady-State-Konzentrationen des aktiven Metaboliten, 14(R)-Hydroxy-Clarithromycin, wurden nicht signifikant durch die gleichzeitige Gabe von Fluconazol beeinflusst. Eine Dosisanpassung von Clarithromycin ist nicht erforderlich.

Arzneimittel zur Behandlung der Gicht

- Allopurinol: Die gleichzeitige Einnahme von Allopurinol während der Therapie mit Amoxicillin kann das Auftreten von allergischen Hautreaktionen begünstigen und wird daher nicht empfohlen.
- Colchicin: Colchicin ist ein Substrat für CYP3A und für den Efflux-Transporter, P-Glycoprotein (Pgp). Von Clarithromycin und anderen Makroliden ist bekannt, dass sie CYP3A und Pgp hemmen. Bei gleichzeitiger Gabe von Clarithromycin und Colchicin kann die Hemmung von CYP3A und/oder Pgp durch Clarithromycin zu einer Erhöhung der systemischen Verfügbarkeit von Colchicin führen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Antikoagulantien

- Die gleichzeitige Anwendung von Pantoprazol mit Warfarin oder Phenprocoumon beeinflusste nicht die Pharmakokinetik von Warfarin, Phenprocoumon oder den INR-Wert. Jedoch wurde vereinzelt von Patienten, die gleichzeitig PPI und Warfarin oder Phenprocoumon



erhielten, über eine erhöhte INR und Prothrombinzeit berichtet. Erhöhte INR- und Prothrombin-Werte können zu unnatürlichen Blutungen bis hin zum Tod führen.

- Die gleichzeitige Gabe von Amoxicillin und Antikoagulantien vom Cumarin-Typ kann die Blutungszeit verlängern. Eine Anpassung der Antikoagulantien-Dosis kann erforderlich sein. Eine große Anzahl von Fällen mit erhöhter Aktivität oraler Gerinnungshemmer wurde von Patienten berichtet, die Antibiotika erhielten.

Methotrexat

- Die gleichzeitige Einnahme von hohen Methotrexat-Dosen (z. B. 300 mg) und Protonenpumpeninhibitoren führt bei einigen Patienten zu einer Erhöhung der Methotrexat-Spiegel. Daher können Protonenpumpenhemmer in Situationen, in denen hohe Dosen von Methotrexat verwendet werden, z. B. bei Krebs und Psoriasis, durch einen Histamin-H2-Blocker ersetzt werden.
- Penicilline können die Ausscheidung von Methotrexat vermindern, was zu einer potenziellen Erhöhung der Toxizität führen kann.

Pantoprazol

Aufgrund seiner gründlichen und andauernden Hemmung der Magensäuresekretion kann Pantoprazol die Resorption von Medikamenten mit pH-abhängiger Bioverfügbarkeit beeinträchtigen, z. B. einige azolbasierte Fungizide wie Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol und andere Arzneimittel wie Erlotinib.

Pantoprazol wird in der Leber weitgehend vom Cytochrom P450-Enzymsystem metabolisiert. Das geschieht vor allem durch Demethylierung durch CYP2C19, Oxidierung durch CYP3A4 und andere Mechanismen. Studien zu Arzneimitteln, die auch über diese metabolischen Pfade abgebaut werden, wie Carbamazepin, Diazepam, Glibenclamid, Nifedipin und einem oralen Kontrazeptivum, welches Levonorgestrel und Ethinylöstradiol enthält, zeigten keine bedeutsamen klinischen Nebenwirkungen.

Eine Interaktion mit anderen Arzneimitteln oder Verbindungen, die über dasselbe Enzymsystem metabolisiert werden, kann nicht ausgeschlossen werden.

Die Ergebnisse aus einer Reihe von Interaktionsstudien zeigen, dass Pantoprazol weder die Metabolisierung von Wirkstoffen über CYP1A2 (wie Koffein, Theophyllin), CYP2C9 (wie Piroxicam, Diclofenac, Naproxen), CYP2D6 (wie Metoprolol), CYP2E1 (wie Ethanol) noch die mit p-Glycoprotein verbundene Resorption von Digoxin beeinflusst. Auch mit gleichzeitig verabreichten Antazida gab es keine Wechselwirkung.

Arzneimittel, die CYP2C19 inhibieren oder induzieren:

Inhibitoren von CYP2C19, wie Fluvoxamin, können die systemische Pantoprazolkonzentration erhöhen. Eine Dosisreduktion kann bei Patienten, die unter einer Langzeitbehandlung mit einer hohen Dosis Pantoprazol stehen oder die Leberfunktionsstörungen aufweisen, in Erwägung gezogen werden.

Enzyminduktoren, die CYP2C19 und CYP3A4 beeinflussen wie Rifampicin und Johanniskraut (*Hypericum perforatum*), können den Plasmaspiegel von Protonenpumpenhemmern über diese Enzymsysteme reduzieren.

Amoxicillin

Probenecid

Die gleichzeitige Anwendung von Probenecid wird nicht empfohlen. Probenecid vermindert die renale tubuläre Sekretion von Amoxicillin. Die gleichzeitige Anwendung von Probenecid kann zu erhöhten und länger anhaltenden Blutspiegeln von Amoxicillin führen.

Allopurinol

Die gleichzeitige Anwendung von Allopurinol während der Behandlung mit Amoxicillin kann die Wahrscheinlichkeit von allergischen Hautreaktionen erhöhen.

Tetracycline

Tetracycline und andere bakteriostatische Arzneimittel können die bakterienabtötende Wirkung von Amoxicillin behindern.

Clarithromycin

Die Einnahme der folgenden Arzneimittel ist aufgrund möglicher schwerwiegender Arzneimittelwechselwirkungen streng kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3):

Astemizol, Cisaprid, Domperidon, Pimozid oder Terfenadin

Bei gleichzeitiger Anwendung von Clarithromycin und Cisaprid wurde über erhöhte Plasmaspiegel von Cisaprid berichtet. Dies kann zu einer Verlängerung des QT-Intervalls und Herzrhythmusstörungen einschließlich ventrikulärer Tachyarrhythmien, Kammerflimmern und Torsade de pointes führen. Ähnliche Effekte wurden bei Patienten beobachtet, die Clarithromycin zusammen mit Pimozid einnahmen (siehe Abschnitt 4.3).

Es wurde berichtet, dass die Anwendung von Makroliden den Metabolismus von Terfenadin beeinflusst, was zu erhöhten Terfenadinspiegeln führen und zuweilen mit Herzrhythmusstörungen (z. B. QT-Verlängerung, ventrikuläre Tachykardie, Kammerflimmern und Torsade de pointes) assoziiert sein kann (siehe Abschnitt 4.3). In einer Studie an 14 gesunden Freiwilligen führte die gleichzeitige Verabreichung von Clarithromycin und Terfenadin zu einem 2- bis 3-fachen Anstieg der Serumspiegel des Metaboliten von Terfenadin und zur Verlängerung des QT-Intervalls (ohne klinisch nachweisbare Auswirkung). Ähnliche Effekte wurden bei gleichzeitiger Verabreichung von Astemizol und anderen Makroliden beobachtet.

Mutterkornalkaloide

Post-Marketing-Berichte weisen darauf hin, dass die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin mit Ergotamin oder Dihydroergotamin mit akuter Ergototoxizität, charakterisiert durch Vasospasmus und Ischämien in den Extremitäten und anderen Geweben einschließlich des zentralen Nervensystems, assoziiert ist. Die gleichzeitige Verabreichung von Clarithromycin und Mutterkornalkaloiden ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Orales Midazolam

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Midazolam mit Clarithromycin-Tabletten (500 mg zweimal täglich) war die AUC von Midazolam nach oraler Gabe von Midazolam um das 7-fache erhöht. Die gleichzeitige Verabreichung von oralem Midazolam und Clarithromycin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

HMG-CoA Reduktase-Inhibitoren (Statine)

Die gleichzeitige Gabe von Clarithromycin mit Lovastatin oder Simvastatin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3), da diese Statine in hohem Maße durch CYP3A4 metabolisiert werden und die gleichzeitige Gabe von Clarithromycin ihre Plasmakonzentration erhöht, was das Risiko für Myopathie einschließlich Rhabdomyolyse erhöht. Es gab bei Patienten, die Clarithromycin gemeinsam mit diesen Statinen eingenommen haben, Berichte über Rhabdomyolyse. Wenn die Behandlung mit Clarithromycin nicht vermieden werden kann, muss die Therapie mit Lovastatin oder Simvastatin während dieser Behandlung ausgesetzt werden.

Beim Verschreiben von Clarithromycin mit Statinen ist Vorsicht geboten. In Situationen, in denen die gleichzeitige Gabe von Clarithromycin mit Statinen nicht zu vermeiden ist, wird empfohlen, die niedrigste verfügbare Statin-Dosis zu verschreiben. Der Einsatz eines Statins, das nicht vom CYP3A-Stoffwechsel abhängig ist (z. B. Fluvastatin) kann erwogen werden. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Myopathie überwacht werden.

Einfluss anderer Arzneimittel auf Clarithromycin

CYP3A-induzierende Arzneimittel (z. B. Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital, Johanniskraut) können den Metabolismus von Clarithromycin induzieren. Dies kann zu subtherapeutischen Clarithromycin-Spiegeln und somit zu einer verminderten Wirksamkeit führen. Darüber hinaus kann es erforderlich sein, die Plasmaspiegel des CYP3A-Induktors zu überwachen, da dieser aufgrund der Hemmung von CYP3A durch Clarithromycin erhöht sein kann (siehe auch die relevante Produktinformation des verabreichten CYP3A4-Inhibitors). Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin und Rifabutin führte zu einer Erhöhung der Rifabutin- bzw. einer Senkung der Clarithromycin-Serumwerte, was wiederum zu einem erhöhten Uveitis-Risiko führt.

Von den folgenden Arzneimitteln ist bekannt oder wird vermutet, dass sie die Plasmakonzentration von Clarithromycin beeinflussen.

Efavirenz, Nevirapin, Rifampicin, Rifabutin und Rifapentin

Starke Induktoren des Cytochrom-P450-Stoffwechselsystems wie Efavirenz, Nevirapin, Rifampicin, Rifabutin und Rifapentin können den Stoffwechsel von Clarithromycin beschleunigen und dadurch die Plasmaspiegel von Clarithromycin senken, während sie die von 14-OH-Clarithromycin, einem ebenfalls mikrobiologisch aktiven Metaboliten, erhöhen. Da die mikrobiologischen Aktivitäten von Clarithromycin und 14-OH-Clarithromycin für verschiedene Bakterien unterschiedlich sind, könnte die beabsichtigte therapeutische Wirkung bei gleichzeitiger Verabreichung von Clarithromycin und Enzyminduktoren beeinträchtigt werden.

Einfluss von Clarithromycin auf andere Arzneimittel

CYP3A-basierte Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Verabreichung von Clarithromycin, von dem bekannt ist, dass es CYP3A hemmt, und das hauptsächlich durch CYP3A verstoffwechselt wird, kann zu erhöhten Wirkstoffkonzentrationen führen, die sowohl die therapeutischen als auch die unerwünschten Wirkungen des Begleitmedikaments verstärken oder verlängern können. Die Anwendung von Clarithromycin ist bei Patienten, die die CYP3A-Substrate Astemizol, Cisaprid, Domperidon, Pimozid und Terfenadin erhalten, aufgrund des Risikos einer QT-Verlängerung und von Herzrhythmusstörungen, einschließlich ventrikulärer Tachykardien, Kammerflimmern und Torsades

de pointes, kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Die Anwendung von Clarithromycin ist auch kontraindiziert bei Mutterkornalkaloiden, oralem Midazolam, HMG-CoA-Reduktase-Hemmern, die hauptsächlich durch CYP3A4 metabolisiert werden (z. B. Lovastatin und Simvastatin), Colchicin, Ticagrelor, Ivabradin und Ranolazin (siehe Abschnitt 4.3).

Vorsicht ist geboten, wenn Clarithromycin gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln verabreicht wird, von denen bekannt ist, dass sie Substrate des CYP3A-Enzyms sind, insbesondere wenn das CYP3A-Substrat einen geringen Sicherheitsspielraum aufweist (z. B. Carbamazepin, Theophyllin) und/oder das Substrat durch dieses Enzym weitgehend metabolisiert wird. Dosisanpassungen können in Betracht gezogen werden, und wenn möglich sollten die Serumkonzentrationen von Arzneimitteln, die hauptsächlich durch CYP3A metabolisiert werden, bei Patienten, die gleichzeitig Clarithromycin erhalten, engmaschig überwacht werden.

Bei folgenden Arzneimitteln bzw. Arzneimittelklassen wurde eine Metabolisierung durch dasselbe CYP3A-Isoenzym nachgewiesen bzw. vermutet (Liste ist nicht umfassend): Alprazolam, Carbamazepin, Cilostazol, Ciclosporin, Disopyramid, Ibuprofen, Methylprednisolon, Midazolam i. v., Omeprazol, orale Antikoagulantien (z. B. Warfarin, Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban), atypische Antipsychotika (z. B. Quetiapin), Chinidin, Rifabutin, Sildenafil, Sirolimus, Tacrolimus, Triazolam und Vinblastin.

Zu den Arzneimitteln, die über ähnliche Mechanismen durch andere Isoenzyme innerhalb des Cytochrom-P450-Systems interagieren, zählen Phenytoin, Theophyllin und Valproat.

Antiarrhythmika

In Post-Marketing-Berichten wurde nach gleichzeitiger Anwendung von Clarithromycin und Chinidin oder Disopyramid über Torsade-de-pointes-Tachykardie berichtet. Bei gleichzeitiger Verabreichung von Clarithromycin mit diesen Arzneimitteln sollten die Patienten auf eine QT-Verlängerung im Elektrokardiogramm überwacht werden. Unter Behandlung mit Clarithromycin sollten die Serumkonzentrationen von Chinidin und Disopyramid überwacht werden.

Aus den Erfahrungen nach Markteinführung liegen Berichte über Hypoglykämie bei der gleichzeitigen Gabe von Clarithromycin mit Disopyramid vor. Daher sollten die Blutzuckerwerte während der gleichzeitigen Gabe von Clarithromycin mit Disopyramid überwacht werden.

Orale Antidiabetika/Insulin

Die gleichzeitige Anwendung mit einigen Antidiabetika wie Nateglinid und Repaglinid könnte mit einer Inhibition der CYP3A-Enzyme einhergehen und eine Hypoglykämie hervorrufen. Eine engmaschige Überwachung der Glukose ist empfohlen.

Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil

Alle diese Phosphodiesterase-Inhibitoren werden, zumindest teilweise, über CYP3A verstoffwechselt und CYP3A kann bei gleichzeitiger Gabe von Clarithromycin gehemmt werden. Die gleichzeitige Gabe von Clarithromycin mit Sildenafil, Tadalafil oder Vardenafil könnte möglicherweise zu einer erhöhten Exposition des Phosphodiesterase-Inhibitors führen.

Gegebenenfalls ist eine Dosisreduzierung von Sildenafil, Tadalafil und Vardenafil bei gleichzeitiger Anwendung von Clarithromycin vorzunehmen.

Tolterodin

Der primäre Weg der Metabolisierung von Tolterodin erfolgt über das 2D6-Isoenzym des Cytochroms P450 (CYP2D6). In einer Untergruppe der Population ohne CYP2D6 verläuft die Metabolisierung jedoch hauptsächlich über CYP3A. In dieser Untergruppe führt die Hemmung von CYP3A zu signifikant höheren Serumkonzentrationen von Tolterodin. Bei schwachen CYP2D6-Metabolisierern kann bei gleichzeitiger Gabe von CYP3A-Inhibitoren wie Clarithromycin eine Reduzierung der Tolterodin-Dosierung notwendig sein.

Triazolobenzodiazepine (z. B. Alprazolam, Midazolam, Triazolam)

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Midazolam mit Clarithromycin Tabletten (500 mg b.i.d.) stieg die AUC von Midazolam nach intravenöser Gabe um das 2,7-Fache an. Wird während der Clarithromycintherapie auch Midazolam intravenös verabreicht, muss der Patient engmaschig überwacht werden, damit die Dosierung angepasst werden kann. Die oromukosale Verabreichung des Wirkstoffs Midazolam, bei der die präsystemische Elimination des Wirkstoffs umgangen werden könnte, wird wahrscheinlich zu einer ähnlichen Wechselwirkung führen, wie sie nach intravenöser statt oraler Verabreichung von Midazolam beobachtet wird. Dieselben Vorsichtsmaßnahmen gelten auch bei der Verabreichung von anderen Benzodiazepinen, die über CYP3A verstoffwechselt werden, einschließlich Triazolam und Alprazolam. Bei Benzodiazepinen, deren Metabolisierung nicht über CYP3A erfolgt (Temazepam, Nitrazepam, Lorazepam), ist eine klinisch relevante Wechselwirkung mit Clarithromycin unwahrscheinlich.



Nach Markteinführung wurde bei gleichzeitiger Verabreichung von Clarithromycin und Triazolam über Arzneimittelwechselwirkungen und Störungen des Zentralnervensystems (z. B. Somnolenz und Verwirrung) berichtet. Eine Beobachtung des Patienten auf vermehrte pharmakologische Effekte im ZNS wird empfohlen. Eine Dosisreduktion von Benzodiazepinen während der Behandlung mit Clarithromycin wird empfohlen.

Direkte Orale Antikoagulantien (DOAKs)

Die DOAKs Dabigatran und Edoxaban sind Substrate für den Effluxtransporter P-gp. Rivaroxaban und Apixaban werden über CYP3A4 metabolisiert und sind ebenfalls Substrate für P-gp. Vorsicht ist bei der Anwendung von Clarithromycin zusammen mit diesen Wirkstoffen geboten, insbesondere bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko (siehe Abschnitt 4.4).

Hydroxychloroquin und Chloroquin

Aufgrund der Möglichkeit der Entstehung von Herzrhythmusstörungen und schweren kardiovaskulären Nebenwirkungen sollte Clarithromycin mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die diese Arzneimittel erhalten, von denen bekannt ist, dass sie das QT-Intervall verlängern.

Kortikosteroide

Bei gleichzeitiger Anwendung von Clarithromycin mit systemischen und inhalativen Kortikosteroiden, die primär durch CYP3A4 metabolisiert werden, ist aufgrund der Möglichkeit einer erhöhten systemischen Exposition mit Kortikosteroiden Vorsicht geboten. Bei gleichzeitiger Anwendung sollten Patienten engmaschig auf unerwünschte systemische Nebenwirkungen des Kortikosteroids überwacht werden.

Andere Wechselwirkungen

Aminoglykoside

Vorsicht ist geboten bei der gleichzeitigen Anwendung von Clarithromycin mit anderen ototoxischen Arzneimitteln, insbesondere mit Aminoglykosiden (siehe Abschnitt 4.4).

Digoxin

Digoxin ist ein Substrat für den Effluxtransporter P-Glykoprotein (P-gp). Clarithromycin inhibiert bekanntermaßen P-gp. Werden Clarithromycin und Digoxin gleichzeitig gegeben, führt die Hemmung von P-gp durch Clarithromycin zu einem erhöhten Digoxinserumspiegel. Erhöhte Digoxinserumspiegel wurden nach Markteinführung bei Patienten berichtet, die Clarithromycin und Digoxin gleichzeitig erhielten.

Einige Patienten zeigten klinische Symptome einer Digoxinvergiftung, einschließlich potenziell tödlicher Arrhythmien. Die Digoxin-Serumkonzentration sollte bei Patienten, die gleichzeitig Clarithromycin und Digoxin einnehmen, sorgfältig kontrolliert werden.

Zidovudin

Die kombinierte orale Verabreichung von Clarithromycin-Tabletten und Zidovudin bei erwachsenen HIV-Patienten kann eine verminderte Steady-State-Konzentration von Zidovudin zur Folge haben. Clarithromycin scheint die Resorption von gleichzeitig oral verabreichtem Zidovudin zu beeinträchtigen. Diese Wechselwirkung kann durch eine gestaffelte Einnahme von Clarithromycin und Zidovudin im Abstand von 4 Stunden weitgehend vermieden werden. Diese Wechselwirkung scheint bei HIV-infizierten Kindern und Jugendlichen, die Clarithromycin-Suspension zusammen mit Zidovudin oder Dideoxyinosin einnehmen, nicht aufzutreten. Bei Verabreichung von Clarithromycin als intravenöse Infusion ist das Auftreten dieser Wechselwirkung unwahrscheinlich.

Phenytoin und Valproat

Es liegen spontane oder veröffentlichte Berichte über eine Interaktion von CYP3A4-Hemmern vor, auch bei Clarithromycin in Kombination mit Arzneimitteln, bei denen man keine Metabolisierung durch CYP3A4 vermutet hatte (z. B. Phenytoin und Valproat). Die Bestimmung von Serumkonzentrationen wird für diese Arzneimittel bei gleichzeitiger Gabe von Clarithromycin empfohlen. Erhöhte Serumkonzentrationen sind beschrieben worden.

Bi-direktionale Arzneimittelwechselwirkungen

Calciumkanal-Hemmer

Es ist Vorsicht geboten bei der gleichzeitigen Gabe von Clarithromycin und Calciumkanal-Hemmern, die durch CYP3A4 metabolisiert werden (z. B. Verapamil, Amlodipin, Diltiazem) aufgrund eines Hypotonie-Risikos. Die Plasmakonzentrationen sowohl von Clarithromycin als auch von Calciumkanal-Hemmern können aufgrund der Wechselwirkung steigen. Hypotonie, Bradyarrhythmien und Laktatazidose sind bei Patienten beobachtet worden, die Clarithromycin gemeinsam mit Verapamil eingenommen haben.

Saquinavir

Sowohl Clarithromycin als auch Saquinavir sind Substrate und Inhibitoren von CYP3A und es gibt Hinweise auf eine bidirektionale Wechselwirkung. Die gleichzeitige Gabe von Clarithromycin (500 mg zweimal täglich) und Saquinavir (Weichgelatinekapsel, 1200 mg dreimal täglich) bei 12 gesunden Probanden resultierte in AUC- und C_{max}-Werten von Saquinavir, die im Steady-State um 177 % bzw. 187 % höher waren als unter alleiniger Gabe von Saquinavir. Die Werte für die AUC und C_{max} von Clarithromycin waren um ca. 40 % höher als unter alleiniger Gabe von Clarithromycin.

Werden beide Arzneimittel eine begrenzte Zeit in den untersuchten Dosierungen und Darreichungsformen gleichzeitig eingenommen, ist keine Dosisanpassung notwendig. Beobachtungen aus Wechselwirkungsstudien mit der Weichgelatinekapsel sind nicht unbedingt auf die Anwendung von Saquinavir Hartgelatinekapseln übertragbar. Beobachtungen aus Wechselwirkungsstudien mit Saquinavir allein sind nicht unbedingt auf die Wirkungen übertragbar, die unter Saquinavir/Ritonavir beobachtet werden. Wenn Saquinavir gleichzeitig mit Ritonavir verabreicht wird, ist die potentielle Wirkung von Ritonavir auf Clarithromycin zu berücksichtigen (siehe Abschnitt 4.5: Ritonavir).

Patienten, die orale Kontrazeptiva einnehmen, sollten darauf hingewiesen werden, dass bei Auftreten von Durchfall, Erbrechen oder Durchbruchblutungen die Möglichkeit eines Versagens der Empfängnisverhütung besteht.

Lomitapid

Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin mit Lomitapid ist aufgrund des Potenzials für deutlich erhöhte Transaminasen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine klinischen Daten aus der Anwendung von Pantoprazol+Amoxicillin+Clarithromycin Micro Labs bei Schwangeren vor.

Pantoprazol:

Eine moderate Datenmenge zu schwangeren Frauen (zwischen 300-1.000 Schwangerschaftsausgänge) deutet nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder fötale/neonatale Toxizität von Pantoprazol hin. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3) gezeigt.

Amoxicillin:

Begrenzte Daten zur Anwendung von Amoxicillin während der Schwangerschaft weisen nicht auf ein erhöhtes Risiko für angeborene Missbildungen hin. Tierexperimentelle Studien weisen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität hin (siehe Abschnitt 5.3).

Clarithromycin:

Die Sicherheit von Clarithromycin während der Schwangerschaft wurde nicht nachgewiesen.

Einige Beobachtungsstudien, in denen die Exposition gegenüber Clarithromycin während des ersten und zweiten Trimesters bewertet wurde, haben ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten im Vergleich zu Nichtanwendung von Antibiotika oder Anwendung anderer Antibiotika im selben Zeitraum berichtet. Die verfügbaren epidemiologischen Studien zum Risiko schwerer angeborener Missbildungen bei Anwendung von Makroliden einschließlich Clarithromycin während der Schwangerschaft liefern widersprüchliche Ergebnisse. Daten aus tierexperimentellen Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das Risiko für den Menschen ist unbekannt.

Pantoprazol+Amoxicillin+Clarithromycin Micro Labs sollte nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn dies ist absolut notwendig.

Stillzeit

Pantoprazol

Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass Pantoprazol in die Milch ausgeschieden wird. Es liegen nur unzureichende Informationen über die Ausscheidung von Pantoprazol in die Muttermilch beim Menschen vor, jedoch wurde über die Ausscheidung in die Muttermilch berichtet. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Amoxicillin

Amoxicillin wird in geringen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden mit dem potentiellen Risiko einer Sensibilisierung. Folglich sind Durchfall und eine Pilzinfektion der Schleimhäute beim gestillten Säugling möglich, so dass eventuell abgestellt werden muss.

Clarithromycin

Clarithromycin und dessen aktiver Metabolit werden in geringen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden. Es wurde geschätzt, dass ein ausschließlich gestillter Säugling etwa

1,7% der gewichtsadaptierten Clarithromycin Dosis der Mutter erhalten würde. Beim gestillten Säugling kann es zu Durchfall und einer Pilzinfektion der Schleimhäute kommen, so dass das Stillen eventuell unterbrochen werden muss. Die Möglichkeit einer Sensibilisierung ist ebenfalls zu berücksichtigen.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen unterbrochen werden soll oder ob die Therapie mit Pantoprazol+Amoxicillin+Clarithromycin Micro Labs unterbrochen/auf die Therapie mit Pantoprazol+Amoxicillin+Clarithromycin Micro Labs verzichtet werden soll. Dabei soll der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen der Therapie mit Pantoprazol+Amoxicillin+Clarithromycin Micro Labs für die Mutter berücksichtigt werden.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Fertilität nach Gabe von Pantoprazol (siehe Abschnitt 5.3).

Es liegen keine Daten über die Auswirkungen von Amoxicillin auf die menschliche Fertilität vor. In tierexperimentellen Reproduktionsstudien wurden keine Effekte auf die Fertilität beobachtet.

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Clarithromycin auf die Fertilität beim Menschen vor. Bei Ratten deuten die begrenzten verfügbaren Daten nicht auf Auswirkungen auf die Fertilität hin.

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

Es liegen keine Daten zur Auswirkung von Pantoprazol+Amoxicillin+Clarithromycin Micro Labs auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen vor. Allerdings können unerwünschte Wirkungen auftreten (z. B. allergische Reaktionen, Schwindel, Krämpfe), die die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen können (siehe Abschnitt 4.8). Die Möglichkeit von Schwindel, Schwindelgefühlen, Verwirrtheit und Orientierungslosigkeit, die unter der Einnahme des Arzneimittels auftreten können, sollte berücksichtigt werden, bevor Patienten ein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Pantoprazol+Amoxicillin+Clarithromycin Micro Labs ist eine Kombinationspackung, die drei arzneilich wirksame Bestandteile (Pantoprazol, Amoxicillin und Clarithromycin) enthält. Daher kann jeder dieser Wirkstoffe unerwünschte Wirkungen hervorrufen.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥1/10); häufig (≥1/100, <1/10); gelegentlich (≥1/1.000, <1/100); selten (≥1/10.000, <1/1.000); sehr selten (<1/10.000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Pantoprazol+Amoxicillin+Clarithromycin Micro Labs

Hierbei handelt es sich um Nebenwirkungen, die bei mindestens zwei der drei Arzneimittel bei einer Monotherapie auftreten können.

Pantoprazol+Amoxicillin+Clarithromycin Micro Labs	
Systemorganklasse	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Gelegentlich	Leukopenie
Selten	Agranulozytose
Sehr selten	Thrombozytopenie, Pancytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	
Gelegentlich	Anaphylaktische Reaktionen (z.B. Quincke-Ödem), anaphylaktischer Schock
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig	Schlaflosigkeit
Gelegentlich	Angstzustände
Selten	Depression
Sehr selten	Desorientiertheit (und Verschlechterung)
Nicht bekannt	Halluzinationen, Verwirrtheit (insbesondere bei prädisponierten Patienten sowie Verschlechterung bereits bestehender Symptome)
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig	Kopfschmerzen, Geschmackstörungen (z. B. metallischer oder bitterer Geschmack)
Gelegentlich	Schwindel
Selten	Benommenheit
Sehr selten	Krampfanfälle
Nicht bekannt	Parästhesie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig	Durchfall, Übelkeit, Erbrechen,



	Abdominalschmerzen
Gelegentlich	Stomatitis, Meteorismus
Nicht bekannt	Zahnverfärbungen
Leber- und Gallenerkrankungen	
Gelegentlich	Hepatitis und Cholestase mit und ohne Gelbsucht, hepatische Dysfunktion, erhöhte Leberenzyme (Transaminasen, γ-GT)
Nicht bekannt	Leberversagen (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	
Häufig	Hautausschlag, allergische Hautreaktionen wie Exanthem
Gelegentlich	Juckreiz, Urtikaria, Pruritus
Sehr selten	Stevens-Johnson-Syndrom
Nicht bekannt	Lyell-Syndrom
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Gelegentlich	Myalgie
Selten	Arthralgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Sehr selten	(Akute) Interstitielle Nephritis (mit möglichem Nierenversagen)

Die für die einzelnen Wirkstoffe Pantoprazol, Amoxicillin und Clarithromycin berichteten Nebenwirkungen sind in den folgenden Tabellen aufgeführt.

Pantoprazol

Bei etwa 5 % der Patienten kann das Auftreten von Arzneimittel-Nebenwirkungen (UAW) erwartet werden. Die am häufigsten berichteten UAW sind Diarrhoe und Kopfschmerzen, beide treten bei ca. 1 % der Patienten auf.

Pantoprazol	
Systemorganklasse	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems	
Selten	Agranulozytose
Sehr selten	Thrombozytopenie, Leukopenie, Panzytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	
Selten	Überempfindlichkeit, (einschließlich anaphylaktischer Reaktionen und anaphylaktischer Schock)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Selten	Hyperlipidämie, erhöhte Lipidwerte (Triglyceride, Cholesterin), Gewichtsveränderungen
Nicht bekannt	Hyponatriämie, Hypomagnesiämie (siehe Abschnitt 4.4), Hypocalcämie ⁽¹⁾ , Hypokaliämie ⁽¹⁾
Psychiatrische Erkrankungen	
Gelegentlich	Schlafstörungen
Selten	Depression und Verschlechterung
Sehr selten	Orientierungslosigkeit und Verschlimmerungen
Nicht bekannt	Halluzination; Verwirrung (besonders bei prädisponierten Patienten, sowie Verschlimmerung dieser Symptome bei Vorliegen)
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig	Kopfschmerzen
Gelegentlich	Schwindel
Selten	Geschmacksstörungen
Nicht bekannt	Parästhesie
Augenerkrankungen	
Selten	Sehstörungen/Verschwommensehen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig	Drüsenpolypen des Fundus (gutartig), Durchfall
Gelegentlich	Übelkeit/Erbrechen, Völlegefühl, Verstopfung, Mundtrockenheit, Bauchschmerzen
Nicht bekannt	Mikroskopische Kolitis
Leber- und Gallenerkrankungen	
Gelegentlich	erhöhte Leberenzyme (Transaminasen, γ-GT)
Selten	Erhöhtes Bilirubin
Nicht bekannt	Leberzellschädigung, Gelbsucht, Leberversagen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	
Gelegentlich	Hautausschlag/Exanthem, Pruritus
Selten	Nesselsucht, Angioödem
Nicht bekannt	Stevens-Johnson-Syndrom; Lyell Syndrom, Arzneimittel-exanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS);

	Erythema multiforme, Photosensibilität, subakut kutaner Lupus erythematoses (siehe Abschnitt 4.4).
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Gelegentlich	Fraktur der Hüfte, des Handgelenks oder der Wirbelsäule (siehe Abschnitt 4.4)
Selten	Arthralgie, Myalgie
Nicht bekannt	Muskelspasmen ⁽²⁾
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Nicht bekannt	Interstitielle Nephritis (mit möglichem Fortschreiten bis zum Nierenversagen)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Selten	Gynäkomastie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Gelegentlich	Asthenie, Müdigkeit, Unwohlsein
Selten	Erhöhte Körpertemperatur, periphere Ödeme
1) Hypokaliämie und/oder Hypomagnesiämie können mit dem Auftreten einer Hypomagnesiämie zusammenhängen (siehe Abschnitt 4.4).	
2) Muskelspasmen als Konsequenz einer Elektrolytstörung	

Amoxicillin

Die am häufigsten gemeldeten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) sind Durchfall, Übelkeit und Hautausschlag.

Die UAW aus klinischen Studien und der Überwachung nach der Markteinführung von Amoxicillin, präsentiert von MedDRA System Organ Class, sind unten aufgeführt.

Amoxicillin	
Systemorganklasse	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Sehr selten	Mukokutane Candidiasis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr selten	Reversible Leukopenie (einschließlich schwerer Neutropenie oder Agranulozytose), reversible Thrombozytopenie und hämolytische Anämie. Verlängerung der Blutungszeit und Prothrombinzeit (siehe Abschnitt 4.4).
Erkrankungen des Immunsystems	
Sehr selten	Schwere allergische Reaktionen, einschließlich anaphylaktischer Schock, anaphylaktischer Schock, Anaphylaxie, Serumkrankheit und Überempfindlichkeits-vaskulitis (siehe Abschnitt 4.4)
Nicht bekannt	Jarisch-Herxheimer Reaktion (siehe Abschnitt 4.4).
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr selten	Hyperkinesie, Schwindel und Krämpfe (siehe Abschnitt 4.4).
Nicht bekannt	Aseptische Meningitis
Herzerkrankungen	
Nicht bekannt	Kounis-Syndrom
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig	Durchfall und Übelkeit*
Gelegentlich	Erbrechen*
Sehr selten	Antibiotika-assoziierte Kolitis (einschließlich pseudomembranöser Kolitis und hämorrhagischer Kolitis, siehe Abschnitt 4.4), Schwarze Haarzunge
Nicht bekannt	arzneimittelbedingtes Enterokolitisyndrom
Erkrankungen der Leber	
Sehr selten	Hepatitis und cholestatischer Ikterus. Moderater Anstieg von AST und/oder ALT.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	
Häufig	Hautausschlag*
Gelegentlich	Urtikaria und Pruritus*
Sehr selten	Hautreaktionen wie Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, bullöse und exfoliative Dermatitis, akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP), Arzneimittel-exanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) (siehe Abschnitt 4.4)
Nicht bekannt	Lineare IgA-Erkrankung

Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
Sehr selten	Interstitielle Nephritis, Kristallurie (siehe Abschnitte 4.4 und 4.9 Überdosierung)	
Nicht bekannt	Kristallurie (einschließlich akuter Nierenschädigung)	
* Die Inzidenz dieser Nebenwirkungen wurde aus klinischen Studien abgeleitet, an denen insgesamt etwa 6.000 erwachsene und pädiatrische Patienten teilnahmen, die Amoxicillin einnahmen.		

Clarithromycin

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei Erwachsenen und Jugendlichen, die Clarithromycin eingenommen haben, waren: Bauchschmerzen, Durchfall, Brechreiz, Übelkeit, Beeinträchtigung des Geschmackssinns. Die Nebenwirkungen sind normalerweise mild in der Intensität und stimmen mit dem bekannten Sicherheitsprofil der Makrolide überein.

Es wurden keine signifikanten Unterschiede im Auftreten der gastrointestinalen Nebenwirkungen in klinischen Studien zwischen den Patienten mit oder ohne vorausgegangenen Infektionen mit Mykobakterien beobachtet.

Clarithromycin	
Systemorganklasse	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Gelegentlich	Candidiasis, Gastroenteritis ¹ , Infektion ² , vaginale Infektion
Nicht bekannt ¹	Pseudomembranöse Kolitis, Erysipel
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Gelegentlich	Leukopenie, Neutropenie ³ , Thrombozythämie ² , Eosinophilie ³
Nicht bekannt ¹	Agranulozytose, Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	
Gelegentlich	Überempfindlichkeit
Nicht bekannt ¹	Anaphylaktische Reaktion, Angioödem
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Gelegentlich	Anorexie, verminderter Appetit
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig	Schlaflosigkeit
Gelegentlich	Angstzustände, Nervosität ²
Nicht bekannt ¹	Psychische Störungen, Verwirrheitszustand ⁴ , Depersonalisierung, Depression, Orientierungslosigkeit, Halluzination, abnormale Träume, Manie
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig	Geschmacksstörung, Kopfschmerzen,
Gelegentlich	Schwindel, Schläfrigkeit ⁴ , Zittern
Nicht bekannt ¹	Krämpfe, Ageusie, Parosmie, Anosmie, Parästhesie
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Gelegentlich	Schwindel, Schwerhörigkeit, Tinnitus
Sehr selten	Hörverlust
Herzerkrankungen	
Gelegentlich	QT-Verlängerungen im Elektrokardiogramm, Herzklopfen
Nicht bekannt ¹	Torsade de Pointes, ventrikuläre Tachykardie, ventrikuläres Herzflimmern
Erkrankungen der Gefäße	
Häufig	Vasodilatation ¹
Nicht bekannt ¹	Blutung
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Gelegentlich	Epistaxis ¹ , Lungenembolie ¹
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig	Durchfall, Erbrechen, Dyspepsie, Abdominalschmerzen, Übelkeit,
Gelegentlich	Gastroösophageale Refluxkrankheit ¹ , Gastritis, Proktalgie ¹ , Stomatitis, Glossitis, Blähungen ³ , Verstopfung, Mundtrockenheit, Aufstoßen, Blähungen
Sehr selten	Akute Pankreatitis, Verfärbungen der Zunge, Verfärbungen der Zähne
Erkrankungen der Leber und Galle	
Häufig	Abnorme Leberfunktionswerte
Gelegentlich	Cholestase ³ , Hepatitis ³ , Anstieg der Alanin-Aminotransferase, Anstieg der Aspartat-Aminotransferase, Anstieg der Gamma-Glutamyltransferase ³
Nicht bekannt ¹	Leberversagen, hepatozellulärer Ikterus



Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	
Häufig	Hautausschlag, Hyperhidrose
Gelegentlich	Pruritus, Urtikaria, makulopapulöser Hautausschlag ²
Nicht bekannt ¹	Schwere unerwünschte Hautreaktionen (SCAR) z.B. Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, Arzneimittelausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), Akne
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Gelegentlich	Muskelspasmen ² , Myalgie ¹
Nicht bekannt ¹	Rhabdomyolyse ^{1,5} , Myopathie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Nicht bekannt ¹	Nierenversagen, interstitielle Nephritis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Gelegentlich	Unwohlsein ³ , Fieber ² , Asthenie, Brustschmerzen ³ , Schüttelfrost ¹ , Müdigkeit ³
Untersuchungen	
Gelegentlich	Anstieg der Alkalische Phosphatase ³ , Anstieg der Laktatdehydrogenase ³
Nicht bekannt ¹	Erhöhte internationale normalisierte Ratio, verlängerte Prothrombinzeit, abnorme Urinfarbe

1) UAWs wurden nur für die Formulierung der Retardtabletten gemeldet
 2) Nebenwirkungen wurden nur für die Formulierung „Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen“ gemeldet
 3) UAW wurden nur für die Tablettenformulierung mit sofortiger Wirkstofffreisetzung gemeldet
 4,5) Siehe Abschnitt c
 *Da diese Ereignisse auf freiwilliger Basis in einer Population unbekannter Größe gemeldet wurden, ist eine zuverlässige Schätzung der Auftretenshäufigkeit und die Bestätigung eines kausalen Zusammenhangs mit dem Arzneimittel nicht immer möglich. Die Patientenexposition für Clarithromycin beträgt mehr als 1 Milliarde Patiententage.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

In einigen Berichten über Rhabdomyolyse wurde Clarithromycin gleichzeitig mit Statinen, Fibraten, Colchicin oder Allopurinol verabreicht (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Nach der Markteinführung gab es Berichte über Arzneimittelwechselwirkungen und Auswirkungen auf das Zentralnervensystem (ZNS) (z. B. Schläfrigkeit und Verwirrtheit) bei gleichzeitiger Anwendung von Clarithromycin und Triazolam. Es wird empfohlen, den Patienten auf verstärkte pharmakologische Wirkungen im ZNS zu überwachen (siehe Abschnitt 4.5).

Es gab seltene Berichte über Clarithromycin-Retardtabletten im Stuhl, von denen viele bei Patienten mit anatomischen (einschließlich Ileostomie oder Kolostomie) oder funktionellen Magen-Darm-Erkrankungen mit verkürzten gastrointestinalen Transitzeiten auftraten. In mehreren Berichten sind Tablettenrückstände im Zusammenhang mit Durchfall aufgetreten. Es wird empfohlen, dass Patienten, bei denen Tablettenrückstände im Stuhl auftreten und sich ihr Zustand nicht verbessert, auf eine andere Clarithromycin-Formulierung (z. B. Suspension) oder ein anderes Antibiotikum umgestellt werden.

Besondere Patientengruppe: Nebenwirkungen bei immungeschwächten Patienten (siehe nachfolgender Abschnitt).

Sonstige besondere Populationen

Immungeschwächte Patienten

Bei erwachsenen Patienten waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen von Patienten, die mit täglichen Gesamtdosen von 1000 mg und 2000 mg Clarithromycin behandelt wurden, folgende: Übelkeit, Erbrechen, Geschmacksstörungen, Bauchschmerzen, Durchfall, Hautausschlag, Blähungen, Kopfschmerzen, Verstopfung, Hörstörungen, Erhöhungen der Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (SGOT) und Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase (SGPT). Zu den weiteren niederfrequenten Ereignissen gehörten Dyspnoe, Schlaflosigkeit und Mundtrockenheit. Die Inzidenzen waren bei Patienten, die mit 1000 mg und 2000 mg behandelt wurden, vergleichbar.

Bei diesen immungeschwächten Patienten wurden Laborwerte ausgewertet, indem die Werte analysiert wurden, die außerhalb des schwerwiegenden abnormalen Niveaus (d. h. der extrem hohen oder niedrigen Grenze) für den angegebenen Test lagen. Auf der Grundlage dieser Kriterien hatten etwa 2 bis 3 % der Patienten, die täglich 1000 mg oder 2000 mg Clarithromycin erhielten, stark abnormal erhöhte SGOT- und SGPT-Spiegel sowie ungewöhnlich niedrige Leukozyten- und Blutplättchenzahlen. Ein geringerer

Prozentsatz der Patienten in diesen beiden Dosierungsgruppen hatte auch erhöhte Harnstoffstickstoffspiegel im Blut.

Es liegen Post-Marketing-Berichte von Colchicin-Vergiftungen bei gleichzeitiger Einnahme von Clarithromycin und Colchicin vor, insbesondere bei älteren Patienten mit Nierenfunktionsstörungen. Es wurde über Todesfälle bei einigen solcher Patienten berichtet (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Pantoprazol:

Intravenöse Gaben von bis zu 240 mg über 2 Minuten wurden gut vertragen.

Da Pantoprazol weitgehend proteingebunden ist, ist es nicht ohne weiteres dialysierbar.

Bei einer Überdosis mit klinischen Vergiftungszeichen kann, abgesehen von symptombezogener Behandlung und unterstützenden Maßnahmen, keine spezielle Behandlungsempfehlung abgegeben werden.

Amoxicillin:

Symptome einer Überdosierung:

Es kann zu gastrointestinalen Symptomen (wie Übelkeit, Erbrechen und Durchfall) und zu Störungen des Flüssigkeits- und Elektrolythaushalts kommen. Amoxicillin-Kristallurie, die in einigen Fällen zu Nierenversagen führte, wurde beobachtet (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder bei solchen, die hohe Dosen erhalten, kann es zu Krampfanfällen kommen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Behandlung einer Intoxikation

Gastrointestinale Symptome können unter Beachtung des Flüssigkeits- und Elektrolythaushalts symptomatisch behandelt werden.

Amoxicillin lässt sich mittels Hämodialyse aus dem Blut entfernen.

Clarithromycin:

Berichten zufolge sind nach Einnahme großer Mengen Clarithromycin gastrointestinale Symptome zu erwarten. Ein Patient mit anamnestic bekannter bipolarer Störung, der 8 Gramm Clarithromycin eingenommen hatte, zeigte einen veränderten Geisteszustand, paranoides Verhalten, Hypokaliämie und Hypoxämie.

Nebenwirkungen, die in Zusammenhang mit einer Überdosierung stehen, sollten mit Magenspülung und unterstützenden Maßnahmen behandelt werden. Wie bei anderen Makrolidantibiotika ist nicht zu erwarten, dass die Clarithromycin-Spiegel im Serum durch Hämo- oder Peritonealdialyse gesenkt werden können.

5 PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Kombination zur Eradikation von *Helicobacter Pylori*

ATC-Code: A02BD04

Wirkmechanismus

Pantoprazol hemmt die Salzsäuresekretion im Magen durch spezifische Blockade der Protonenpumpen der Belegzellen. In einer Umgebung mit vermindertem Säuregehalt wird *Helicobacter pylori* anfälliger für die Auswirkungen einer Antibiotikatherapie. Amoxicillin hemmt ein oder mehrere Enzyme (oft als Penicillin-bindende Proteine, PBPs bezeichnet) im Biosyntheseweg von bakteriellem Peptidoglycan. Clarithromycin übt seine antibakterielle Wirkung durch selektive Bindung an die ribosomale 50S-Untereinheit empfindlicher Bakterien aus.

Pantoprazol

Pharmakotherapeutische Gruppe: Protonenpumpenhemmer

ATC-Code: A02BC02

Wirkmechanismus

Pantoprazol wird im sauren Milieu der Belegzellen in seine aktive Form umgewandelt und hemmt dort das H⁺, K⁺-

ATPase-Enzym, d. h. die Endstufe der Salzsäureproduktion im Magen. Die Hemmwirkung ist dosisabhängig und betrifft sowohl die Grund- als auch die stimulierte Magensäuresekretion. Bei den meisten Patienten wird innerhalb von zwei Wochen Symptombefreiheit erreicht. Wie bei anderen Protonenpumpenhemmern und H₂-Rezeptoreninhibitoren führt die Behandlung mit Pantoprazol zu einer verminderten Säurebildung im Magen und erhöht den Gastrin Spiegel entsprechend der Abnahme des Säuregehalts. Diese Erhöhung ist reversibel. Da Pantoprazol distal zur Zellrezeptorebene an das Enzym bindet, kann es die Sekretion von Salzsäure unabhängig von der Stimulation durch andere Substanzen (Acetylcholin, Histamin, Gastrin) unterbinden. Diese Wirkung bleibt gleich, unabhängig davon, ob das Produkt oral oder intravenös verabreicht wird.

Die metabolische Disposition von Pantoprazol unterliegt der pharmakogenetischen Kontrolle der S-Mephenytoin-4'-Hydroxylase (CYP2C19). (siehe Abschnitt 5.2)

Pharmakodynamische Effekte

Die Nüchtern-Gastrinwerte steigen unter Pantoprazol an. Dieser Anstieg führt bei kurzfristiger Anwendung meist nicht zu einem Anstieg über die obere Normgrenze hinaus.

CgA steigt aufgrund der erniedrigten gastrischen Azidität ebenfalls an. Die erhöhten CgA-Spiegel können Untersuchungen auf neuroendokrine Tumoren beeinflussen.

Vorliegende veröffentlichte Daten legen den Schluss nahe, dass Protonenpumpenhemmer fünf Tage bis zwei Wochen vor einer CgA-Messung abgesetzt werden sollten. Hierdurch soll erreicht werden, dass die durch eine PPI-Behandlung möglicherweise erhöhten CgA-Spiegel wieder in den Referenzbereich absinken.

Amoxicillin

Pharmakotherapeutische Gruppe: Penicilline mit erweitertem Wirkungsspektrum.

ATC-Code: J01CA04

Wirkmechanismus

Amoxicillin ist ein halbsynthetisches Penicillin (Betalaktam-Antibiotikum), das eines oder mehrere der für die Biosynthese des bakteriellen Peptidoglycans notwendigen Enzyme (häufig Penicillin-bindende Proteine genannt, PBP) hemmt, welches ein integraler struktureller Bestandteil der Bakterienzellwand ist. Die Hemmung der Peptidoglycan-Synthese hat eine Schwächung der Zellwand zur Folge, was in der Regel zur Zellyse und zum Absterben führt.

Amoxicillin kann durch Betalaktamasen, die von resistenten Bakterien gebildet werden, abgebaut werden, so dass das Wirkspektrum von Amoxicillin allein keine Erreger umfasst, die diese Enzyme bilden.

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Die Zeitdauer des Wirkstoffspiegels oberhalb der minimalen Hemmkonzentration (T>MHK) gilt als wichtigste Kenngröße für die Wirksamkeit von Amoxicillin.

Resistenzmechanismen

Die zwei wichtigsten Resistenzmechanismen gegenüber Amoxicillin sind:

- Inaktivierung durch bakterielle Beta-Laktamasen.
- Veränderung der PBPs (Penicillin-bindende Proteine), welche die Affinität des antibakteriellen Wirkstoffs zur Zielstruktur reduzieren.

Impermeabilität der Bakterien oder Mechanismen von Effluxpumpen können bakterielle Resistenz, insbesondere bei Gram-negativen Bakterien, verursachen oder fördern.

Grenzwerte

MHK-Grenzwerte für Amoxicillin gemäß „European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)“ Version 14.0:

Erreger	MHK-Grenzwerte (mg/l)	
	Sensibel ≤	Resistent >
<i>Helicobacter pylori</i>	0,125	0,125

Die Prävalenz von Resistenzen kann für einzelne Spezies geographisch und über die Zeit schwanken, und Informationen zu lokalen Resistenzen werden insbesondere bei der Behandlung schwerer Infektionen benötigt. Im Bedarfsfall ist der Rat eines Experten einzuholen, wenn der Nutzen der Substanz zumindest bei einigen Infektionen aufgrund der lokalen Prävalenz von Resistenzen fraglich ist.

In-Vitro-Empfindlichkeit von Mikroorganismen gegen Amoxicillin	
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem darstellen können	
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen:	
<i>Helicobacter pylori</i>	



Pantoprazol + Amoxicillin + Clarithromycin Micro Labs 40 mg + 1000 mg + 500 mg magensaftresistente Tablette und Filmtabletten

Clarithromycin

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antinfektiva zur systemischen Anwendung, Antibiotika zur systemischen Anwendung, Makrolide

ATC-Code: J01FA09

Wirkmechanismus

Clarithromycin ist ein Antibiotikum, das zur Gruppe der Makrolid-Antibiotika gehört. Seine antibakterielle Wirkung entfaltet es durch selektive Bindung an die ribosomale 50S-Untereinheit empfindlicher Bakterien, wodurch die Translokation aktivierter Aminosäuren verhindert wird. Es hemmt die intrazelluläre Proteinsynthese empfindlicher Bakterien.

Der 14-(R)-Hydroxy-Metabolit von Clarithromycin, ein Produkt des Metabolismus des Ausgangsarzneimittels, weist ebenfalls antimikrobielle Aktivität auf. Der Metabolit ist bei den meisten Organismen, einschließlich *Mycobacterium spp.*, weniger aktiv als die Ausgangsverbindung. Eine Ausnahme bildet *Haemophilus influenzae*, wo der 14-Hydroxy-Metabolit doppelt so aktiv ist wie die Ausgangsverbindung.

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

In neueren *In-vitro*- und *In-vivo*-Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass die bakterizide Aktivität von Clarithromycin vorwiegend konzentrationsabhängig ist. Clarithromycin wird aktiv und in hohen Konzentrationen in Phagozyten angereichert. Der postantibiotische Effekt ist *in vivo* 2- bis 3-mal stärker als bei Erythromycin.

Resistenzmechanismen

Eine Resistenz gegenüber Clarithromycin kann auf folgenden Mechanismen beruhen:

- Efflux: Eine Resistenz kann durch Erhöhung der Anzahl von Effluxpumpen in der Zytoplasmamembran hervorgerufen werden, von der ausschließlich 14- und 15-gliedrige Makrolide betroffen sind (sog. M-Phänotyp).
- Veränderung der Zielstruktur: Durch Methylierung der 23S rRNS ist die Affinität zu den ribosomalen Bindungsstellen erniedrigt, wodurch es zur Resistenz gegenüber Makroliden (M), Linkosamiden (L) und Streptograminen der Gruppe B (SB) kommt (sog. MLSB-Phänotyp).
- Die enzymatische Inaktivierung von Makroliden ist nur von untergeordneter klinischer Bedeutung.

Beim M-Phänotyp liegt eine vollständige Kreuzresistenz von Clarithromycin mit Azithromycin, Erythromycin bzw. Roxithromycin vor. Beim MLSB-Phänotyp besteht zusätzlich eine Kreuzresistenz mit Clindamycin und Streptogramin B. Mit dem 16-gliedrigen Makrolid Spiramycin besteht eine partielle Kreuzresistenz.

Grenzwerte

MHK-Grenzwerte für Clarithromycin gemäß „European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)“ Version 14.0:

Erreger	MHK-Grenzwerte (mg/l)	
	Sensibel ≤	Resistent >
<i>Helicobacter pylori</i>	0,25 mg/l	0,25 mg/l

Prävalenz erworbener Resistenzen in Deutschland

Die europäische Leitlinie (Maastricht V/Florence Consensus Report, 2017) empfiehlt den Einsatz der Dreifachtherapie als empirische Erstlinienbehandlung in Gebieten mit geringer Clarithromycin-Resistenz. Es wird auch empfohlen, einen Clarithromycin-Empfindlichkeitstest durchzuführen, wenn eine Standardbehandlung auf Clarithromycin-Basis als Erstlinientherapie in Betracht gezogen wird, außer in Populationen oder Regionen mit gut dokumentierter geringer Clarithromycin-Resistenz (<15 %). Allerdings gibt es derzeit keine Hinweise darauf, dass diese kritische Schwelle der Clarithromycin-Resistenz in Deutschland überschritten wird. Eine Studie (2019) ergab eine allgemeine primäre Clarithromycin-Resistenz von 11,3 % in Deutschland.

Eine Studie (2009) verglich den Eradikationserfolg von 7-, 10- und 14-tägigen Therapien mit Pantoprazol 40 mg, Amoxicillin 1000 mg und Clarithromycin 500 mg, BID-Dreifachtherapie bei Patienten mit nicht-ulzeröser Dyspepsie, Zwölffingerdarm- oder Magengeschwüren und *Helicobacter pylori*. In der Intention-to-Treat-Population (ITT) betrug der Eradikationserfolg 76,7% (95 %-KI: 69,10 %-84,24 %), 83,1 % (95 %-KI: 76,28 %-89,82 %) und 96,5 % (95 %-KI: 91,71 %). -101,27 %) wurde mit 7-, 10- bzw. 14-tägigen Behandlungsschemata erreicht. Die mit der 10-Tage-Therapie berichtete suboptimale Ansprechrate erreichte in der Subpopulation mit Clarithromycin-empfindlichem *Helicobacter pylori* (explorative Daten) einen optimalen Wert von 90 % (n=83). Aufgrund dieser begrenzten Evidenz hinsichtlich der Wirksamkeit der 10-Tage-Therapie besteht Unsicherheit. Eine Behandlungsdauer von 14 Tagen zeigte einen optimalen Eradikationserfolg und wird empfohlen. (Maastricht V/Florence Consensus Report, 2017).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Pantoprazol+Amoxicillin+Clarithromycin Micro Labs

In Studien zu induzierten Wechselwirkungen am Menschen wurde Pantoprazol zusammen mit den Antibiotika Clarithromycin und Amoxicillin verabreicht. Es wurden keine klinisch relevanten Wechselwirkungen beobachtet.

Pantoprazol

Resorption

Pantoprazol wird schnell resorbiert und die maximale Plasmakonzentration wird bereits nach einer oralen Einzeldosis von 20 g erreicht. Im Durchschnitt etwa 2,0 h – 2,5 h p.a. Es werden maximale Serumkonzentrationen von ca. 1-1,5 µg/ml erreicht, diese Werte bleiben auch nach mehrfacher Gabe konstant.

Die Pharmakokinetik verändert sich nach einmaliger oder wiederholter Verabreichung nicht. Im Dosisbereich von 10 – 80 mg ist die Plasmakinetik von Pantoprazol sowohl nach oraler als auch nach intravenöser Verabreichung linear.

Die absolute Bioverfügbarkeit der Tablette betrug etwa 77 %. Die gleichzeitige Nahrungsaufnahme hatte keinen Einfluss auf die AUC, die maximale Serumkonzentration und damit auf die Bioverfügbarkeit. Lediglich die Variabilität der Verzögerungszeit wird durch die gleichzeitige Nahrungsaufnahme erhöht.

Verteilung

Die Serumproteinbindung von Pantoprazol liegt bei etwa 98%. Das Verteilungsvolumen beträgt etwa 0,15 l/kg.

Biotransformation

Die Substanz wird nahezu ausschließlich in der Leber metabolisiert. Der Hauptstoffwechselweg ist die Demethylierung durch CYP2C19 mit anschließender Sulfatkonjugation. Andere Stoffwechselwege umfassen die Oxidation durch CYP3A4.

Die mittlere AUC von Pantoprazol war bei den schlechten Metabolisierern größer (p < 0,01) als bei den extensiven Metabolisierern, während die mittlere AUC des demethylierten Hauptmetaboliten (M2) bei den schlechten Metabolisierern niedriger war (p < 0,01) als bei den extensiven Metabolisierern.

Eliminierung

Die terminale Eliminationshalbwertszeit beträgt ca. 1 Stunde, die Clearance liegt bei ca. 0,1 l/h/kg.

In wenigen Fällen wurden Probanden mit verlangsamer Elimination beobachtet. Aufgrund der spezifischen Bindung von Pantoprazol an die Parietalzelle korreliert die Eliminationshalbwertszeit nicht mit der viel längeren Wirkdauer (Säuresekretionshemmung). Der größte Teil der Metaboliten (ca. 80 %) wird renal ausgeschieden, der Rest über die Faeces. Sowohl im Serum als auch im Urin ist der Hauptmetabolit das mit Sulfat konjugierte Desmethylpantoprazol. Die Halbwertszeit des Hauptmetaboliten (ca. 1,5 h) ist nur unwesentlich länger als die von Pantoprazol.

Besondere Patientengruppen

Patienten mit verlangsamtem Stoffwechsel

Ungefähr 3 % der europäischen Bevölkerung hat kein funktionstüchtiges CYP2C19 Enzym und gehört zu den Langsammetabolisierern. Bei diesen wird der Pantoprazolabbau wahrscheinlich hauptsächlich von CYP3A4 katalysiert. Im Durchschnitt war bei den Langsammetabolisierern nach einmaliger Verabreichung von 40 mg Pantoprazol die Fläche unter der Plasmakonzentration-Zeit-Kurve ungefähr sechsmal größer als bei Probanden mit normaler CYP2C19 Enzymfunktion (extensive Metabolisierer). Die Spitzenwerte der Plasmakonzentration waren um 60 % erhöht. Diese Ergebnisse haben keine Konsequenzen für die Dosierung von Pantoprazol.

Nierenfunktionsstörung

Bei Gabe von Pantoprazol an Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (inklusive Dialyse-Patienten) ist keine Dosisreduktion erforderlich. Die Halbwertszeit von Pantoprazol ist wie bei gesunden Probanden kurz. Pantoprazol wird nur in sehr geringem Ausmaß dialysiert. Obwohl der Hauptmetabolit eine mäßig verlängerte Halbwertszeit (2 – 3h) aufweist, tritt bei dieser dennoch raschen Ausscheidung keine Kumulation auf.

Leberfunktionsstörung

Obwohl sich bei Patienten mit Leberzirrhose (Child A, Child B) die Halbwertszeit auf Werte zwischen 7 h und 9 h verlängert und sich die AUC-Werte um den Faktor 5 – 7 erhöhen, nimmt die maximale Serumkonzentration jedoch gegenüber Gesunden nur geringfügig um den Faktor 1,5 zu.

Ältere Patienten

Eine geringfügige Erhöhung von AUC und C_{max} bei älteren

gegenüber jüngeren Probanden hat auch keine klinische Relevanz.

Kinder

Nach oraler Verabreichung von Einzeldosen von 20 oder 40 mg Pantoprazol an 5–16 Jahre alte Kinder waren AUC und C_{max} im Bereich entsprechender Erwachsenenwerte.

Nach einmaliger i.v. Verabreichung von Dosen von 0,8 oder 1,6 ml/kg Pantoprazol an 2-16 Jahre alte Kinder gab es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Pantoprazol-Clearance und Alter oder Gewicht. AUC und Verteilungsvolumen stimmten mit Erwachsenenendaten überein.

Amoxicillin

Resorption

Amoxicillin ist in wässriger Lösung bei physiologischem pH-Wert vollständig gelöst. Es wird nach Einnahme schnell und gut resorbiert. Die Bioverfügbarkeit von Amoxicillin liegt nach Einnahme bei etwa 70 %. Die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration (T_{max}) beträgt etwa eine Stunde.

Im Folgenden werden die pharmakokinetischen Ergebnisse aus einer Studie dargestellt, in denen gesunde Probanden im Nüchternzustand eine Amoxicillin Dosis von 250 mg dreimal täglich erhielten.

C _{max} (µg/ml)	T _{max} (h)	AUC _(0-24h) (µg·h/ml)	T _{1/2} (h)
3.3 ± 1.12	1.5 (1.0-2.0)	26.7 ± 4.56	1.36 ± 0.56
*Median (Spanne)			

In der Spanne zwischen 250 bis 3000 mg war die Bioverfügbarkeit linear im Vergleich zur Dosis (gemessen als C_{max} und AUC). Gleichzeitige Nahrungsaufnahme beeinflusst die Resorption nicht.

Amoxicillin kann mittels Hämodialyse entfernt werden.

Verteilung

Etwa 18% des gesamten im Plasma auftretenden Amoxicillins ist an Proteine gebunden und das scheinbare Verteilungsvolumen beträgt etwa 0,3 bis 0,4 l/kg.

Nach intravenöser Anwendung wurde Amoxicillin in der Gallenblase, im abdominalen Gewebe, in der Haut, im Fettgewebe, im Muskelgewebe, in der Synovial- und Peritonealflüssigkeit, in der Gallenflüssigkeit und im Eiter nachgewiesen. Amoxicillin verteilt sich nicht in ausreichendem Maße in der Zerebrospinalflüssigkeit.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf eine signifikante Geweberetention des Arzneimittel-basierten Materials. Amoxicillin ist, wie die meisten Penicilline, in der Muttermilch nachweisbar (siehe Abschnitt 4.6).

Es wurde gezeigt, dass Amoxicillin die Plazentaschranke passiert (siehe Abschnitt 4.6).

Biotransformation

Amoxicillin wird teilweise als inaktive Penicilloinsäure im Urin ausgeschieden, und zwar in einem Ausmaß von bis zu 10 bis 25 % der Initialdosis.

Eliminierung

Amoxicillin wird hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden.

Amoxicillin hat bei gesunden Probanden eine mittlere Eliminationshalbwertszeit von etwa einer Stunde und eine mittlere Gesamt-Clearance von etwa 25 l/Stunde. Etwa 60 bis 70 % des Amoxicillins werden in den ersten 6 Stunden nach Anwendung einzelner Dosen von 250 mg oder 500 mg Amoxicillin unverändert im Urin ausgeschieden. Unterschiedliche Studien zeigten, dass über den Zeitraum von 24 Stunden 50–85 % des Amoxicillins über den Urin ausgeschieden werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Probenecid verzögert die Amoxicillin-Ekretion (siehe Abschnitt 4.5).

Alter

Die Eliminationshalbwertszeit von Amoxicillin ist bei kleinen Kindern im Alter von etwa 3 Monaten bis 2 Jahren ähnlich wie bei älteren Kindern und Erwachsenen. Für sehr kleine Kinder (einschließlich Frühgeborene) sollte der Abstand der Gaben in der ersten Lebenswoche eine zweimal tägliche Gabe nicht überschreiten, da die Elimination über die Niere noch nicht vollständig ausgebildet ist. Da bei älteren Patienten die Wahrscheinlichkeit einer eingeschränkten Nierenfunktion höher ist, ist die Dosis mit Vorsicht zu wählen, und eine Überwachung der Nierenfunktion kann ratsam sein.

Geschlecht

Nach Einnahme von Amoxicillin durch gesunde männliche und weibliche Probanden hatte das Geschlecht keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Amoxicillin.



Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Gesamt-Serumclearance von Amoxicillin nimmt proportional mit der Einschränkung der Nierenfunktion ab (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Eingeschränkte Leberfunktion

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sollten mit Vorsicht dosiert werden, und die Leberfunktion sollte in regelmäßigen Abständen überwacht werden.

Clarithromycin

Resorption

Clarithromycin ist durch seine Struktur als 6-O-Methylethylthromycin weitgehend magensäureunempfindlich. Der Wirkstoff wird nach oraler Gabe vorzugsweise im Dünndarm schnell und gleichmäßig resorbiert. Bei therapeutisch üblicher Tagesdosis von zweimal 250 mg Clarithromycin werden beim Erwachsenen maximale Serumkonzentrationen von 1 – 2 µg/ml erzielt. Bei Gaben von zweimal täglich 500 mg Clarithromycin wurden maximale Plasmakonzentrationen von durchschnittlich 2,8 µg/ml gemessen, die Serumhalbwertszeit lag bei 4,7 Stunden.

Die absolute Bioverfügbarkeit einer Tablette Clarithromycin 250 mg liegt bei ungefähr 50 %. Nahrung verzögert die Resorption, hat aber keinen Einfluss auf den Umfang der Bioverfügbarkeit. Daher kann Clarithromycin unabhängig von der Nahrung gegeben werden.

Nach der Anwendung von 250 mg Clarithromycin zweimal täglich erreicht der mikrobiologisch aktive 14-Hydroxy-Metabolit maximale Plasmakonzentrationen von 0,6 µg/ml. Ein Steady-State wird innerhalb von 2 Behandlungstagen erreicht.

Verteilung

Clarithromycin penetriert gut in die verschiedenen Gewebe mit einem berechneten Verteilungsvolumen von 200 – 400 l. Clarithromycin erreicht in manchen Geweben Konzentrationen, die um ein Mehrfaches gegenüber dem Wirkstoffspiegel im Blutkreislauf erhöht sind. Erhöhte Spiegel wurden sowohl in den Tonsillen als auch im Lungengewebe festgestellt. Clarithromycin penetriert auch in die Magenschleimhaut. Die Plasmaproteinbindung von Clarithromycin beträgt bei therapeutischen Konzentrationen ungefähr 80 %.

Biotransformation und Eliminierung

Clarithromycin wird schnell und extensiv in der Leber metabolisiert. Der Stoffwechsel erfolgt hauptsächlich über N-Dealkylierung, Oxidation und stereospezifische Hydroxylierung an Position C 14.

Clarithromycin wird schnell und weitgehend in der Leber metabolisiert. Die Metabolisierung erfolgt in der Leber unter Beteiligung des P450-Cytochrom-Systems. Es werden drei Metaboliten beschrieben: N-Demethyl-Clarithromycin, Dekadinosyl-Clarithromycin und 14-Hydroxy-Clarithromycin.

Die Pharmakokinetik ist aufgrund der Sättigung des Lebermetabolismus bei hohen Dosen nicht-linear. Die Eliminationshalbwertszeit erhöht sich von 2 – 4 Stunden nach Gabe von 250 mg Clarithromycin zweimal täglich auf 5 Stunden nach Gabe von 500 mg Clarithromycin zweimal täglich. Die Halbwertszeit des aktiven 14-Hydroxy-Metaboliten liegt zwischen 5 und 6 Stunden bei einer Dosierung von 250 mg alle 12 Stunden.

Messungen mit radioaktiv markierten Substanzen zeigen, dass die Elimination des Wirkstoffes überwiegend (70 – 80 %) mit den Faeces erfolgt; 20 – 30 % werden unverändert über die Nieren ausgeschieden. Dieser Anteil ist erhöht, wenn die Dosis gesteigert wird.

Niereninsuffizienz erhöht die Clarithromycinspiegel im Plasma, wenn die Dosis nicht reduziert wird. Die totale Plasma-Clearance wurde berechnet mit ungefähr 700 ml/min, bei einer renalen Clearance von ungefähr 170 ml/min.

Besondere Patientengruppen

Einschränkung der Nierenfunktion: Eine eingeschränkte Nierenfunktion führt zu erhöhten Plasmaspiegeln von Clarithromycin und seinem aktiven Metaboliten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute und chronische Toxizität

Aus den Studien zur akuten und chronischen Toxizität der 3 einzelnen Wirkstoffe liegen keine Erkenntnisse vor, die nahelegen, dass beim Menschen bisher unbekannte Nebenwirkungen auftreten könnten.

Mit der Kombination von Pantoprazol, Amoxicillin und Clarithromycin wurde eine 4-Wochen-Studie am Hund durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Studie zeigten, dass das toxikologische Profil der einzelnen Wirkstoffe durch die gleichzeitige Verabreichung über 4 Wochen nicht verändert wird.

In tierexperimentellen Studien zeigte sich, dass die Toxizität von Clarithromycin von der Dosis und der Dauer der

Behandlung abhängig ist. Bei allen Spezies war die Leber Zielorgan toxischer Wirkungen; bei Hunden und Affen waren Läsionen in der Leber nach einer Behandlung von 14 Tagen nachweisbar. Jedoch waren die toxischen Dosen beim Tier eindeutig höher als die beim Menschen empfohlenen therapeutischen Dosen.

Kanzerogenität

In der 2-Jahres Kanzerogenitätsstudie mit Pantoprazol an Ratten wurden neuroendokrine Neoplasien gefunden. Darüber hinaus wurden Plattenepithelpapillome im Vormagen von Ratten gefunden. Der Mechanismus, der zur Bildung von Magenkarzinoiden durch substituierte Benzimidazole führt, wurde sorgfältig untersucht und lässt den Schluss zu, dass es sich um eine Folgereaktion auf die bei Ratten während einer chronischen Hochdosisbehandlung massiv erhöhten Serumgastrinspiegel handelt.

In den 2-Jahresstudien an Nagetieren wurde eine erhöhte Anzahl von Lebertumoren bei Ratten und weiblichen Mäusen beobachtet, die als Folge der hohen Metabolisierungsrate von Pantoprazol in der Leber interpretiert werden.

In der Gruppe der Ratten, die die höchste Dosis (200 mg/kg) erhielten, wurde ein leichter Anstieg neoplastischer Veränderungen der Schilddrüse beobachtet. Das Auftreten dieser Neoplasien steht im Zusammenhang mit den Pantoprazol-induzierten Veränderungen im Abbau von Thyroxin in der Rattenleber. Da die therapeutische Dosis beim Menschen gering ist, sind keine schädlichen Auswirkungen auf die Schilddrüse zu erwarten.

Langzeitstudien zur Kanzerogenität von Amoxicillin und Clarithromycin liegen nicht vor.

Mutagenität

In Mutagenitätsuntersuchungen der drei einzelnen Wirkstoffe (*in vitro* und *in vivo*) fanden sich keine für die therapeutische Anwendung relevanten Hinweise auf mutagene Wirkungen.

Reproduktionstoxikologie

In einer peripostnatalen Reproduktionsstudie an Ratten mit Pantoprazol zur Beurteilung der Knochenentwicklung wurden bei Expositionen (C_{max}), die etwa dem Zweifachen der klinischen Exposition beim Menschen entsprachen, Anzeichen einer Toxizität bei den Nachkommen (Mortalität, geringeres mittleres Körpergewicht, geringere mittlere Körpergewichtszunahme und reduziertes Knochenwachstum) beobachtet. Am Ende der Erholungsphase waren die Knochenparameter in allen Gruppen ähnlich und auch das Körpergewicht zeigte nach einer arzneimittelfreien Erholungsphase einen Trend zur Reversibilität. Die erhöhte Mortalität wurde nur bei Rattenjungen vor der Entwöhnung (bis zum Alter von 21 Tagen) berichtet, was schätzungsweise Säuglingen bis zum Alter von 2 Jahren entspricht. Die Relevanz dieses Befundes für die pädiatrische Population ist unklar. In einer früheren peripostnatalen Studie mit Pantoprazol an Ratten mit etwas geringeren Dosen wurden bei 3 mg/kg keine schädlichen Auswirkungen festgestellt, verglichen mit einer niedrigen Dosis von 5 mg/kg in dieser Studie. Untersuchungen ergaben keine Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit oder teratogene Wirkungen. Die Plazentagängigkeit wurde an der Ratte untersucht und es wurde festgestellt, dass sie mit fortschreitender Trächtigkeit zunimmt. Daher ist die Konzentration von Pantoprazol im Feten kurz vor der Geburt erhöht.

In Studien an Ratten und Mäusen wurde kein Einfluss von Amoxicillin auf die Schwangerschaft, embryotoxische Wirkungen oder Fehlgeburten beobachtet. In einer prä-/postnatalen Studie mit Amoxicillin an Ratten war das Geburtsgewicht der behandelten Ratten deutlich niedriger als das der Kontrollgruppe. Fehlbildungen und Anomalien wurden jedoch nicht beobachtet.

Studien zur embryo-fetalen Toxizität von Clarithromycin mit intravenöser Verabreichung zeigten keine Hinweise auf embryo-fetale Toxizität oder Teratogenität bei maternal toxischen Dosierungen von bis zu 160 mg/kg/Tag bei Ratten (~1,5-fache empfohlene maximale Humandosis (MRHD) auf mg/m²-Basis) und 30 mg/kg/Tag bei Kaninchen (~0,6-fache MRHD auf mg/m²-Basis). Bei Kaninchen trat *in utero* ein fetaler Verlust bei einer intravenösen Dosis von 33 mg/m² auf, was 17-mal weniger als die MRHD von 618 mg/m² ist. Teratogenitätsstudien mit oraler Verabreichung an Ratten, Kaninchen und Affen zeigten keine Teratogenität von Clarithromycin bei den höchsten getesteten Dosen bis zum 1,5-, 2,4- und 1,5-fachen der MRHD von 1 g/Tag p.o. auf mg/m²-Basis in der jeweiligen Spezies. Eine ähnliche Studie an Sprague-Dawley-Ratten zeigte jedoch eine geringe (6 %) Inzidenz kardiovaskulärer Anomalien, die auf spontane Expression genetischer Veränderungen zurückzuführen schienen. Zwei Studien mit oraler Verabreichung an Mäusen zeigten eine variable Inzidenz (3–30 %) von Gaumenspalten bei 1000 mg/kg/Tag (~5-fache der MRHD von 1 g/Tag p.o. auf mg/m²-Basis). Bei Affen wurde ein embryonaler Verlust beobachtet, jedoch nur bei Dosierungen, die für die Mütter eindeutig toxisch waren.

6 PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

1 magensaftresistente Tablette (gelb) enthält: Pantoprazol

Tablettenkern: Mannitol (Ph.Eur.), Crospovidon Typ B, Natriumcarbonat, Hydroxypropylcellulose (Ph.Eur.), Calciumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich],

Tablettenüberzug: Hypromellose, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O, Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer-(1:1)-Dispersion 30% (Ph. Eur.), Triethylcitrat

1 Filmtablette (weiß) enthält: Amoxicillin

Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose, Crospovidon Typ B, Magnesiumstearat (Ph.Eur.),

Filmüberzug: Opadry QX 321A180025 bestehend aus: Titandioxid (E171), Macrogol-Poly(vinylalkohol)-Pfpocopolymer, Talkum, Glycerol(mono/di)speisefettsäureester, Poly(vinylalkohol)

1 Filmtablette (hellgelb) enthält: Clarithromycin

Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Povidon K30, Niedrig substituierte Hydroxypropylcellulose, Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug: Opadry gelb bestehend aus: Hypromellose, Propylenglycol, Titandioxid (E171), Hydroxypropylcellulose (Ph.Eur.), Sorbitanoleat, Chinolingelb-Aluminiumsalz, Sorbinsäure (Ph.Eur.), Vanillin

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Art des Behältnisses: Blisterpackung aus PVC/PVDC/Aluminium.

Packungsgröße: Packung mit 7 Blisterpackungen mit jeweils 6 Tabletten (insgesamt 42 Tabletten):

14 (7×2) magensaftresistente Tabletten (Pantoprazol),
14 (7×2) Filmtabletten (Amoxicillin),
14 (7×2) Filmtabletten (Clarithromycin).

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7 INHABER DER ZULASSUNG

Micro Labs GmbH
Lyoner Straße 20
60528 Frankfurt am Main
Deutschland

8 ZULASSUNGSNUMMER

7009270.00.00

9 DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

27.08.2024

10 STAND DER INFORMATION

August 2024

11 VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig