



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ZacPac®
40 mg/1.000 mg/500 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

ZacPac 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) 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:

Magensaftresistenten Tabletten: gelbe, ovale bikonvexe Tabletten mit einseitiger brauner Bedruckung „P40“.

Filmtabletten: weiße, längliche Filmtabletten mit einseitiger Bruchkerbe.

Filmtabletten: hellgelbe, ovale Filmtabletten.

Die vorhandene Bruchkerbe bei den weißen Tabletten dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleich große Dosen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

ZacPac wird angewendet zur Kombinationstherapie zur Eradikation von *Helicobacter pylori* bei Patienten mit peptischen Ulcera mit dem Ziel der Verringerung der Häufigkeit eines durch diesen Erreger bedingten Wiederauftretens von Zwölffingerdarmgeschwüren (Ulcera duodeni) und Magengeschwüren (Ulcera ventriculi).

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Bei Ulcus duodeni und Ulcus ventriculi ist bei nachgewiesener Infektion mit *Helicobacter pylori* eine Beseitigung (Eradikation) der Infektion durch eine Kombinationstherapie anzustreben.

Die Kombinationspackung enthält 7 Blisterstreifen mit jeweils 2 gelben Tabletten (Wirkstoff: Pantoprazol), 2 weißen Filmtabletten (Wirkstoff: Amoxicillin) und 2 hellgelben Filmtabletten (Wirkstoff: Clarithromycin).

Dosierung

Von jedem Wirkstoff werden 2 Tabletten täglich (morgens und abends) eingenommen.

Kinder und Jugendliche

Bisher liegen keine Erfahrungen über die Behandlung von Kindern mit ZacPac vor. ZacPac darf daher bei Kindern unter 12 Jahren nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Art der Anwendung

Von jedem Wirkstoff wird morgens und abends 1 Tablette mit reichlich Flüssigkeit eingenommen. Die gelbe und die hellgelbe Tablette sind ungeteilt und unzerkaut einzunehmen. Die weiße Tablette kann durch die Bruchkerbe geteilt als zwei halbe Tabletten eingenommen werden, um das Schlucken zu erleichtern. Die Einnahme soll morgens 1 Stunde vor dem Frühstück und abends 1 Stunde vor dem Abendessen erfolgen.

ZacPac wird im Regelfall über 7 Tage gegeben. Die Behandlung kann maximal auf bis zu 2 Wochen verlängert werden.

Die europäische Richtlinie (Maastricht IV/ Florenz Consensus Report, 2012) empfiehlt die Anwendung Clarithromycin enthaltender Tripel-Therapien zur Behandlung der *Helicobacter pylori*-Infektion ohne vorhergehender Durchführung von Resistenztests nur in Regionen, in denen die Rate der Clarithromycin-Resistenz nicht über 15–20 % liegt. Hintergrund dieser Empfehlung sind Erkenntnisse, nach denen im Fall einer Clarithromycin-Resistenz die Erfolgsrate bei der Eradikation der *Helicobacter pylori*-Infektion mit Hilfe einer Tripel-Therapie auf 10–30 % absinkt. Derzeit liegen aber keine Hinweise darauf vor, dass diese kritische Schwelle der Clarithromycin-Resistenz in Deutschland überschritten wird. In einer systematischen Europa-weiten Studie (2012) wurde eine Rate der primären Clarithromycin-Resistenz von 6,9 % für Deutschland festgestellt.

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

ZacPac darf bei bekannter Überempfindlichkeit gegen einen der Wirkstoffe, substituierte Benzimidazole, Makrolid-Antibiotika (wie z.B. Erythromycin), Penicillin oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile nicht angewendet werden.

Eine Kreuzallergie mit anderen Beta-Lactam-Antibiotika wie Cephalosporinen ist in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 4.4).

ZacPac darf nicht bei Patienten mit mittelschweren bis schweren Funktionsstörungen der Leber oder Nieren (CrCl < 60 ml/min) angewendet werden, da derzeit noch keine klinischen Erfahrungen zur Wirksamkeit und Sicherheit für die Anwendung der Kombinationstherapie bei diesen Patienten vorliegen.

ZacPac darf nicht gleichzeitig mit Astemizol, Cisaprid, Pimozid oder Terfenadin eingenommen werden, da durch Clarithromycin eine QT-Intervallverlängerung und kardiale Arrhythmien, einschließlich ventrikulärer Tachykardie, Kammerflimmern und Torsade de pointes ausgelöst werden können (siehe Abschnitt 4.5).

ZacPac darf nicht zusammen mit Ticagrelor oder Ranolazin eingenommen werden.

ZacPac darf nicht gleichzeitig mit Ergotamin oder Dihydroergotamin eingenommen

werden, da durch Clarithromycin eine Ergotoxizität ausgelöst werden kann.

ZacPac darf bei hypokaliämischen Patienten nicht angewendet werden (Gefahr einer Verlängerung des QT-Intervalls, siehe Abschnitt 4.4).

ZacPac darf nicht angewendet werden bei Patienten mit QT-Intervallverlängerung oder ventrikulärer Arrhythmie (einschließlich Torsade de pointes) in der Anamnese (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Aufgrund des erhöhten Risikos einer Myopathie, einschließlich Rhabdomyolyse, darf ZacPac nicht gleichzeitig mit den HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (Statinen), Lovastatin oder Simvastatin, die in hohem Maße durch CYP3A4 metabolisiert werden, eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Wie mit anderen starken CYP3A4-Inhibitoren, soll auch Clarithromycin nicht von Patienten eingenommen werden, die Colchicin nehmen.

Bei Patienten mit viralen Erkrankungen, insbesondere mit Mononucleosis infectiosa, oder bei Patienten mit lymphatischer Leukämie, sollte ZacPac nicht angewendet werden, da diese Patienten verstärkt zu erythematösen Hautreaktionen neigen.

Bei Patienten mit schweren Magen- und Darmstörungen mit Erbrechen und Durchfällen sollte von der Behandlung mit ZacPac abgesehen werden, da eine ausreichende Resorption nicht gewährleistet ist.

ZacPac darf nicht zusammen mit Atazanavir eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Kinder und Jugendliche

Bisher liegen keine Erfahrungen über die Behandlung von Kindern mit ZacPac vor. ZacPac darf nicht bei Kindern unter 12 Jahren angewendet werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bösartige Magenkrankungen

Vor einer Behandlung mit ZacPac muss eine eventuelle Bösartigkeit von Magengeschwüren bzw. eine maligne Erkrankung des Ösophagus ausgeschlossen werden, da die Behandlung mit ZacPac möglicherweise auch die Beschwerden bösartiger Erkrankungen vermindert und sich so die Diagnosestellung verzögern kann.

Schwere akute Überempfindlichkeitsreaktionen

Vor Beginn der Behandlung mit ZacPac 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 Penicillin behandelt wurden, sind schwerwiegende und mitunter tödliche (anaphylaktoide) Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet worden. Dieses Risiko ist bei Patienten mit anamnestisch bekannter Überempfindlichkeit gegen Beta-Lactam-Antibiotika erhöht.

Mit besonderer Vorsicht sollte ZacPac bei Personen angewendet werden, die in ihrer

Vorgeschichte an ausgeprägten Allergien oder an Asthma litten.

Bei schweren akuten Überempfindlichkeitsreaktionen wie Anaphylaxie, Stevens-Johnson-Syndrom, toxischer epidermaler Nekrolyse, DRESS und Purpura Henoch-Schoenlein ist die Therapie mit ZacPac sofort abbrechen. Geeignete Notfallmaßnahmen (z.B. Antihistaminika, Kortikosteroide, Sympathomimetika und ggf. Beatmung) sind dringend einzuleiten (siehe Abschnitt 4.8).

Pseudomembranöse Kolitis

Bei Auftreten schwerer, anhaltender Durchfälle sollte an eine pseudomembranöse Kolitis gedacht werden (in den meisten Fällen verursacht durch *Clostridium difficile*). Über *Clostridium-difficile*-assoziierte Diarrhö (CDAD) wurde bei Anwendung von fast allen Antibiotika berichtet, die in der Form eines leichten Durchfalls bis zur tödlich verlaufenden Kolitis auftreten kann. Eine Antibiotikabehandlung verändert die normale Darmflora, was zu einem übermäßigen Wachstum von *C. difficile* führen kann.

Deshalb sollte bei Patienten mit Durchfall, der während oder nach der Therapie mit antibakteriellen Substanzen auftritt, eine CDAD erwogen werden. CDAD kann auch noch 2 Monate nach Therapieende auftreten. Deshalb ist eine sorgfältige Anamnese nötig.

In diesem Fall sollte die Behandlung abgesetzt werden und eine geeignete Therapie ist einzuleiten. Antiperistaltika sind kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.8).

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

Hohe Amoxicillin-Konzentrationen im Harn können zu einer Ausfällung des Wirkstoffs in Blasenkatetern führen. Die Katheter sollten deshalb in regelmäßigen Abständen visuell überprüft werden. Eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr und Harnausscheidung ist zu gewährleisten, um die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Amoxicillin-Kristallurie zu vermindern.

Exanthematische Pustulose

Das Auftreten eines generalisierten Erythems mit Fieber und Pustelbildung zu Beginn der Behandlung sollte den Verdacht auf eine generalisierte akute exanthematische Pustulose erregen. Diese erfordert das Absetzen der Behandlung. Jede weitere Gabe von ZacPac ist kontraindiziert.

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 Medikationen in Zusammenhang stand. Die Patienten sind anzuweisen, die Behandlung mit ZacPac abbrechen und ihren Arzt zu kontaktieren, wenn sie Anzeichen und Symptome einer Lebererkrankung (z.B. Anorexie, Ikterus, dunkel verfärbter Urin, Pruritus, druckempfindlicher Bauch) entwickeln.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Bei Vorliegen einer mittelschweren bis schweren Niereninsuffizienz (CrCl < 60 ml/min) darf ZacPac nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Eine hochdosierte Behandlung mit Beta-Lactamen kann bei Patienten mit Niereninsuffizienz (siehe auch Abschnitt 4.3) oder Krampfanfällen in der Vorgeschichte, behandelter Epilepsie und Erkrankungen der Hirnhäute im Ausnahmefall zu Krampfanfällen führen.

Colchicin

Es liegen Post-Marketing-Berichte von Colchicin-Vergiftungen bei gleichzeitiger Einnahme von Clarithromycin und Colchicin vor, insbesondere bei älteren Patienten. Einige der Colchicin-Vergiftungen traten bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen auf. Es wurde über Todesfälle bei einigen solcher Patienten berichtet (siehe Abschnitt 4.5). Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin und Colchicin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

H. pylori

Die Anwendung von antimikrobiellen Therapien (wie z.B. Clarithromycin) zur Behandlung von *H. pylori*-Infektionen kann zur Selektion von Antibiotika-resistenten Organismen führen (siehe auch unter Abschnitt 5.1 „Clarithromycin“).

Triazolobenzodiazepine

Bei der gleichzeitigen Anwendung von Clarithromycin und Triazolobenzodiazepinen wie Triazolam und Midazolam ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.5).

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.

Herzrhythmusstörungen

Aufgrund des Risikos einer QT-Intervallverlängerung ist Vorsicht geboten, wenn Clarithromycin bei Patienten mit Erkrankungen, die mit einer erhöhten Neigung zu QT-Intervallverlängerungen und Torsades de pointes in Zusammenhang stehen, angewendet wird.

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.

Cytochrom-P450-3A4-Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Anwendung von Clarithromycin mit Arzneimitteln, die zur Induktion des Cytochrom-CYP3A4-Enzyms führen, ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.5).

Orale Antidiabetika/Insulin

Die gleichzeitige Einnahme von Clarithromycin und oralen Antidiabetika (wie Sulfonylharnstoffe) und/oder Insulin kann zu signifikanten Hypoglykämien führen. Es wird eine sorgfältige Überwachung des Blutzuckerspiegels empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Orale Antikoagulantien

Es besteht das Risiko einer schwerwiegenden Blutung sowie signifikanter Erhöhungen der INR (International Normalized Ratio) und der Prothrombinzeit, wenn Clarithromycin zusammen mit Warfarin verabreicht wird (siehe Abschnitt 4.5). Auch die gleichzeitige Gabe von Amoxicillin und Antikoagulation vom Cumarin-Typ kann die Blutungszeit verlängern. Veränderungen der Prothrombinzeit und/oder INR wurden auch für die gleichzeitige Gabe von Pantoprazol berichtet. In der Zeit, wo Patienten gleichzeitig ZacPac und orale Antikoagulantien einnehmen, ist eine engmaschige Kontrolle des INR-Werts bzw. der Prothrombinzeit angezeigt.

HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (Statine)

Die gleichzeitige Anwendung von ZacPac und Lovastatin, Simvastatin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Vorsicht ist geboten bei der Verordnung von Clarithromycin mit anderen Statinen. Über das Auftreten einer Rhabdomyolyse wurde bei Patienten, die Clarithromycin und Statine eingenommen haben, berichtet. Die Patienten sind bezüglich Anzeichen und Symptomen einer Myopathie zu beobachten. In Situationen, in denen eine gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin und Statinen nicht vermieden werden kann, wird empfohlen, die kleinste verfügbare Dosis der Statine zu verordnen. Die Verwendung eines Statins, das nicht von der CYP3A-Metabolisierung abhängig ist (z.B. Fluvastatin), ist in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 4.5).

Gleichzeitige Anwendung von HIV-Proteasehemmern

Die gleichzeitige Anwendung von Pantoprazol mit HIV-Proteasehemmern, deren Absorption vom sauren Magen-pH-Wert abhängig ist, wie z.B. Atazanavir, wird aufgrund der signifikant reduzierten Bioverfügbarkeit nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Subakuter kutaner Lupus erythematoses (SCLÉ)

Protonenpumpenhemmer sind mit sehr seltenen Fällen von SCLÉ assoziiert. Falls Läsionen, insbesondere in den der Sonne ausgesetzten Hautbereichen, auftreten, und falls dies von einer Arthralgie begleitet ist, sollte der Patient umgehend ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen und das medizinische Fachpersonal sollte erwägen, Pantoprazol abzusetzen. SCLÉ nach vorheriger Behandlung mit einem Protonenpumpenhemmer

kann das Risiko eines SCLE unter der Einnahme anderer Protonenpumpen-Inhibitoren erhöhen.

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.

Bei den in **ZacPac** enthaltenen Wirkstoffen sind folgende Wechselwirkungen zu beachten:

Arzneimittel zur Behandlung von HIV:

- Die gleichzeitige Anwendung von Pantoprazol mit HIV- Proteasehemmern, deren Absorption vom pH-Wert der Magensäure abhängig ist, wie z.B. Atazanavir, wird aufgrund der signifikant reduzierten Bioverfügbarkeit nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Falls eine Kombination von HIV-Proteasehemmern mit einem Protonenpumpenhemmer nicht zu vermeiden ist, werden engmaschige medizinische Kontrolluntersuchungen (z.B. Viruslast) empfohlen. Die Dosis von 20 mg Pantoprazol pro Tag sollte nicht überschritten werden. Die Anpassung der Dosis der HIV-Proteasehemmer kann erforderlich sein.
- 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 × täglich) mit Atazanavir (400 mg 1 × 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 ZacPac 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).
- 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 Gesamtkomplexaktivität gegen diesen Keim verändert sein. Deshalb sollten Alternativen zu Clarithromycin in Betracht gezogen werden.

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. Die gleichzeitige Einnahme von Clarithromycin und Colchicin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

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 Tode, führen. Daher wird bei Patienten, die mit Pantoprazol und Warfarin oder Phenprocoumon behandelt werden, eine Überwachung auf erhöhte INR-Werte und Prothrombinzeit empfohlen.
- 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. Infektionen und Entzündungen sowie

das Alter und der Allgemeinzustand des Patienten scheinen Risikofaktoren zu sein. Unter diesen Umständen ist es schwierig zu beurteilen, inwieweit die Infektion beziehungsweise ihre Behandlung für das Auftreten von INR-Störungen jeweils verantwortlich ist. Einige Antibiotika-Klassen sind jedoch häufiger beteiligt, besonders Fluorchinolone, Makrolide, Tetracycline, Cotrimoxazol und einige Cephalosporine.

Methotrexat

- Bei gleichzeitiger Behandlung mit hohen Dosen Methotrexat (z.B. 300 mg) zusammen mit Protonenpumpeninhibitoren wurde bei manchen Patienten ein Anstieg des Methotrexatspiegels im Blut berichtet. Daher sollte bei Anwendung hoher Dosen von Methotrexat, z.B. bei Krebs und Psoriasis, das zeitweise Absetzen von Pantoprazol in Betracht gezogen werden.
- Es wurden Wechselwirkungen zwischen Amoxicillin und Methotrexat berichtet, welche zu Methotrexat-Toxizität (Myelosuppression, Mucositis) geführt haben. Bei Patienten, die gleichzeitig Amoxicillin und Methotrexat erhalten, sollten die Methotrexat-Spiegel im Serum engmaschig überwacht werden. Amoxicillin vermindert die renale Ausscheidung von Methotrexat, vermutlich aufgrund einer kompetitiven Hemmung der tubulären Sekretion.

Pantoprazol

Arzneimittel mit pH-abhängiger Resorption:

Aufgrund der profunden und lang anhaltenden Inhibierung der Magensäureproduktion, kann Pantoprazol die Resorption von Arzneimitteln beeinflussen, bei denen ein saurer Magen-pH-Wert ein wichtiger Faktor für die orale Verfügbarkeit darstellt (z.B. manche Azol-Antimykotika wie Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol und andere Arzneimittel wie Erlotinib).

Andere Interaktionsstudien

Pantoprazol wird weitgehend über das Cytochrom P450 Enzymsystem in der Leber metabolisiert. Die hauptsächliche Metabolisierung umfasst die Demethylierung durch CYP2C19, andere Stoffwechselwege führen über die Oxidation durch CYP3A4.

Bei Interaktionsstudien mit Arzneimitteln, die über dasselbe Enzymsystem metabolisiert werden, wie Carbamazepin, Diazepam, Glibenclamid, Nifedipin und einem oralen Kontrazeptivum, welches Levonorgestrel und Ethinylestradiol enthielt, ließen sich jedoch keine klinisch bedeutsamen Wechselwirkungen nachweisen. Eine Interaktion von Pantoprazol 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 Coffein, Theophyllin), CYP2C9 (wie Piroxicam, Diclofenac, Naproxen), CYP2D6 (wie Metoprolol), CYP2E1 (wie Ethanol) noch die mit p-Glycoprotein verbundene Resorption von Digoxin beein-

flusst. Auch mit gleichzeitig verabreichten Antazida gab es keine Wechselwirkung.

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

Digoxin

Bei gleichzeitiger Gabe von Amoxicillin ist eine gesteigerte Resorption von Digoxin möglich. Die Anpassung der Digoxin-Dosis kann erforderlich sein.

Sonstige Wechselwirkungen:

- Forcierte Diurese führt durch gesteigerte Elimination zu einer Verminderung der Amoxicillin-Konzentrationen im Blut.
- Es wird empfohlen, bei einer Harnzuckerbestimmung während der Behandlung mit Amoxicillin auf enzymatische Glucoseoxidase-Methoden zurückzugreifen. Aufgrund der hohen Amoxicillin-Konzentrationen im Harn kommt es bei chemischen Methoden häufig zu falsch-positiven Ergebnissen.
- Amoxicillin kann bei Schwangeren die Estriol-Menge im Harn vermindern.
- Hohe Konzentrationen von Amoxicillin können zu erniedrigten Werten bei Untersuchungen des Serumglukosespiegels führen.
- Amoxicillin kann bei Verwendung kolorimetrischer Methoden die Proteinbestimmung beeinflussen.

Clarithromycin

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

Cisaprid, Pimozid, Astemizol und 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 sauren 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.

Ergotamin/Dihydroergotamin

Post-Marketing-Berichte weisen darauf hin, dass die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin und Dihydroergotamin oder nichthydrierten Mutterkornalkaloiden mit akuter Vergiftung, charakterisiert durch Vasospasmus und Ischämien in den Extremitäten und anderen Geweben, einschließlich des Zentralnervensystems, assoziiert ist. Die gleichzeitige Einnahme von Clarithromycin und einem dieser Wirkstoffe ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

HMG-CoA Reduktase-Inhibitoren (Statine)

Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin mit Lovastatin oder Simvastatin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3), da diese Statine in hohem Maße durch CYP3A4 metabolisiert werden. Die gleichzeitige Anwendung mit Clarithromycin erhöht ihre Plasmakonzentration, welches das Risiko für eine Myopathie, einschließlich Rhabdomyolyse erhöht. Bei Patienten, die gleichzeitig Clarithromycin mit diesen Statinen angewendet haben, wurde von Rhabdomyolyse berichtet. Wenn eine Behandlung mit Clarithromycin nicht vermieden werden kann, muss auf die Therapie mit Lovastatin und Simvastatin während dieser Therapie verzichtet werden.

Vorsicht ist geboten, wenn Clarithromycin mit Statinen verordnet wird. In Fällen, in denen eine gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin und Statinen nicht vermieden werden kann, wird empfohlen, die niedrigste verfügbare Dosierung des Statins zu verordnen. Die Verwendung eines Statins, das nicht von der CYP3A-Metabolisierung abhängig ist (z. B. Fluvastatin), ist in Betracht zu ziehen. Patienten sollten hinsichtlich Anzeichen und Symptome einer Myopathie beobachtet werden.

Einfluss anderer Arzneimittel auf Clarithromycin

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

CYP3A-Induktoren

CYP3A-induzierende Arzneimittel (z. B. Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Phenytoin, 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.

Efavirenz, Nevirapin, Rifampicin, Rifabutin und Rifapentin

Starke Induktoren dieses Stoffwechselsystems wie z. B. Rifampicin, Rifabutin, Rifapentin, Nevirapin oder Efavirenz können die Verstoffwechselung von Clarithromycin beschleunigen und damit die Plasmakonzentration und Bioverfügbarkeit von Clarithromycin um etwa 30–40 % senken, diejenige des ebenfalls mikrobiologisch aktiven Stoffwechselprodukts, wie 14-Hydroxy-Clarithromycin, um etwa den gleichen Betrag erhöhen. Da das Verhältnis der mikrobiologischen Aktivität von Clarithromycin und seinem Hauptstoffwechselprodukt bei verschiedenen Bakterien unterschiedlich ist, ist bei einer gleichzeitigen Gabe von Enzyminduktoren und Clarithromycin im Einzelfall zu prüfen, ob der beabsichtigte Therapieerfolg durch diese Tatsache beeinträchtigt werden könnte.

Einfluss von Clarithromycin auf andere Arzneimittel

CYP3A-basierte Interaktionen

Es ist bekannt, dass Clarithromycin den CYP3A-basierten Arzneimittel-Stoffwechsel hemmt, daher kann die gleichzeitige Gabe von Clarithromycin und Arzneimitteln, die bekannterweise CYP3A-Substrate sind, zu einer Erhöhung der Plasmaspiegel dieser Arzneimittel führen, was zu einer Verstärkung und Verlängerung der therapeutischen und unerwünschten Wirkung der Begleitmedikation führen kann.

Bei Patienten, die mit einem anderen Arzneimittel behandelt werden, das als Substrat für CYP3A bekannt ist, ist Clarithromycin mit Vorsicht anzuwenden, insbesondere dann, wenn das CYP3A-Substrat eine enge therapeutische Breite (z. B. Carbamazepin) aufweist und/oder stark durch dieses Enzym verstoffwechselt wird.

Bei Patienten, die gleichzeitig Clarithromycin erhalten, kann eine Anpassung der Dosierung angebracht sein und, wenn möglich, sollten die Serumkonzentrationen von Arzneimitteln, die hauptsächlich durch CYP3A verstoffwechselt werden, engmaschig überwacht werden. Bei folgenden Arzneimitteln bzw. Arzneimittelklassen wurde eine Metabolisierung durch dasselbe CYP3A-Isoenzym nachgewiesen bzw. vermutet: Alprazolam, Astemizol, Carbamazepin, Cilostazol, Cisaprid, Ciclosporin, Disopyramid, Ergotalkaloide, Lovastatin, Methylprednisolon, Midazolam, Omeprazol, orale Antikoagulantien (z. B. Warfarin, siehe Abschnitt 4.4), Pimozid, Chinidin, Rifabutin, Sildenafil, Simvastatin, Sirolimus, Tacrolimus, Terfenadin, 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

Es wurde über Torsade de pointes nach gleichzeitiger Anwendung von Clarithromycin und Chinidin oder Disopyramid berichtet. Bei gleichzeitiger Einnahme von Clarithromycin und diesen Arzneimitteln sollten Elektrokardiogramme auf eine QTc-Verlängerung kontrolliert werden. Eine therapiebegleitende Überwachung der Serumkon-



zentrationen dieser Wirkstoffe wird empfohlen.

Post-Marketing-Berichte zu Hypoglykämie bei der gleichzeitigen Anwendung von Clarithromycin und Disopyramid sind vorhanden. Aus diesem Grund sollten die Blutzuckerwerte während der gleichzeitigen Anwendung von Clarithromycin und 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.

Theophyllin, Carbamazepin

Ergebnisse aus klinischen Studien zeigen einen mäßigen, aber statistisch signifikanten ($p \leq 0,05$) Anstieg der zirkulierenden Theophyllin- oder Carbamazepinspiegel bei der gleichzeitigen Anwendung von Clarithromycin mit einer dieser Substanzen. Gegebenenfalls sollte eine Dosisreduzierung erwogen werden.

Tolterodin

Der primäre Weg der Metabolisierung von Tolterodin erfolgt über das 2D6-Isoenzym des Cytochroms P450 (CYP2D6). In einer Untergruppe der kaukasischen Population ohne CYP2D6 verläuft die Metabolisierung allerdings hauptsächlich über CYP3A. In dieser Population führt die Hemmung von CYP3A durch Ketoconazol zu einer signifikant höheren Tolterodin-Serumkonzentration. Andere CYP3A-Inhibitoren, wie z.B. Clarithromycin, können ebenfalls zu erhöhten Tolterodin-Plasmakonzentrationen führen. Eine Reduzierung der Tolterodin-Dosierung kann notwendig sein.

Triazolobenzodiazepine

(z.B. Alprazolam, Midazolam, Triazolam)

Bei gleichzeitiger Gabe von Midazolam mit Clarithromycin-Tabletten (500 mg zweimal täglich) stieg die AUC von Midazolam um das 2,7-Fache nach intravenöser Gabe und um das 7-Fache nach oraler Gabe. Die gleichzeitige Gabe von oralem Midazolam und Clarithromycin soll vermieden werden. Wird während der Clarithromycintherapie auch Midazolam intravenös verabreicht, muss der Patient engmaschig überwacht werden, damit gegebenenfalls die Dosierung angepasst werden kann.

Dieselben Vorsichtsmaßnahmen gelten auch bei der Verabreichung von anderen Benzodiazepinen, die über CYP3A verstoffwechselt werden, einschließlich Triazolam und Alprazolam. Für Benzodiazepine, die

nicht über CYP3A verstoffwechselt werden (Temazepam, Nitrazepam, Lorazepam), ist eine Interaktion mit Clarithromycin unwahrscheinlich.

Es gibt Berichte nach Markteinführung über Arzneimittelwechselwirkungen und Wirkungen auf das ZNS (z.B. Schläfrigkeit und Verwirrung) bei gleichzeitiger Einnahme von Clarithromycin und Triazolam.

Daher wird empfohlen, die Patienten auf erhöhte pharmakologische Effekte im ZNS zu beobachten.

Gegebenenfalls ist während der Behandlung mit Clarithromycin eine Dosisreduzierung des Benzodiazepins vorzunehmen.

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 (Pgp). Clarithromycin inhibiert bekanntermaßen Pgp. Werden Clarithromycin und Digoxin gleichzeitig gegeben, führt die Hemmung von Pgp durch Clarithromycin zu einem erhöhten Digoxin-Serumspiegel. Erhöhte Digoxin-Serumspiegel 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

Bei gleichzeitiger oraler Therapie mit Clarithromycin Tabletten und Zidovudin kann es bei HIV-infizierten Erwachsenen zu einem verminderten Steady-state-Serumspiegel von Zidovudin kommen. Da Clarithromycin mit gleichzeitig oral verabreichtem Zidovudin um die Resorption zu konkurrieren scheint, kann diese Wechselwirkung größtenteils durch eine um 4 Stunden versetzte Einnahme von Clarithromycin und Zidovudin vermieden werden. Diese Wechselwirkung wurde nicht bei HIV-infizierten Kindern beobachtet, die Clarithromycin Suspension mit Zidovudin oder Dideoxyinosin einnahmen. Diese Wechselwirkung ist unwahrscheinlich, wenn Clarithromycin als intravenöse Infusion verabreicht wird.

Phenytoin und Valproat

Es liegen Spontanmeldungen oder veröffentlichte Berichte zu Wechselwirkungen von CYP3A-Inhibitoren, einschließlich Clarithromycin, mit Arzneimitteln vor, deren Metabolisierung durch CYP3A nicht bekannt war (z.B. Phenytoin und Valproat). Eine Bestimmung der Serumspiegel dieser Arzneimittel wird bei gleichzeitiger Gabe mit Clarithromycin empfohlen. Es wurde von erhöhten Serumwerten berichtet.

Calcium-Kanal-Blocker

Wegen des hohen Risikos einer Hypotonie ist Vorsicht bei der gleichzeitigen Anwendung von Clarithromycin und Calcium-Kanal-Blockern, die durch CYP3A4 metabolisiert werden (z.B. Verapamil, Amlodi-

pin, Diltiazem), geboten. Plasmakonzentrationen von Clarithromycin und Calcium-Kanal-Blockern können sich durch die Interaktion erhöhen. Hypotonie, Bradyarrhythmie und Laktatazidose wurden in Patienten, die Clarithromycin zusammen mit Verapamil anwendeten, beobachtet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Für ZacPac liegen keine klinischen Daten über exponierte Schwangere 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 gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Als Vorsichtsmaßnahme soll die Anwendung von Pantoprazol während der Schwangerschaft vermieden werden.

Amoxicillin:

Begrenzte Daten zur Verwendung von Amoxicillin während der Schwangerschaft lassen nicht auf ein erhöhtes Risiko für die Schwangerschaft oder die Gesundheit des Fetus/Neugeborenen schließen. In einer Einzelstudie an Frauen mit vorzeitigem Blasensprung wurde beschrieben, dass die prophylaktische Anwendung von Amoxicillin mit einem erhöhten Risiko für eine nekrotisierende Enterokolitis bei Neugeborenen einherging.

Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen (siehe Abschnitt 5.3).

Clarithromycin:

Daten aus der Anwendung von Clarithromycin während des 1. Trimenons aus über 200 Schwangerschaften ergaben keine eindeutigen Hinweise auf teratogene Effekte oder andere schädliche Wirkungen auf das Neugeborene. Daten einer begrenzten Anzahl von Schwangeren, die Clarithromycin im 1. Trimenon eingenommen hatten, zeigen ein möglicherweise erhöhtes Risiko für eine Fehlgeburt.

ZacPac sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Stillzeit

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

Amoxicillin geht in die Muttermilch über. Folglich sind Durchfall und eine Pilzinfektion der Schleimhäute beim gestillten Säugling möglich, so dass eventuell abgestillt werden muss.

Die Möglichkeit einer Sensibilisierung ist zu berücksichtigen.

Die Sicherheit von Clarithromycin während der Stillzeit ist bei Säuglingen nicht nachgewiesen. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Clarithromycin und sein aktiver Metabolit werden in die Muttermilch ausgeschieden. Deshalb kann es bei gestillten Säuglingen zu Veränderungen der Darmflora mit Durchfällen und zu einer Sprossspitzbesiedelung kommen, so dass das Stillen eventuell unterbrochen werden muss. Die Möglichkeit einer Sensibilisierung ist ebenfalls zu berücksichtigen.

Bei der Entscheidung, ob (auf) das Stillen unterbrochen/verzichtet oder die Therapie mit ZacPac unterbrochen/verzichtet wird, sollten daher der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen der Therapie mit ZacPac für die Mutter gegeneinander abgewogen werden.

Fertilität

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

Für Clarithromycin sind zurzeit keine relevanten epidemiologischen Daten verfügbar. Ergebnisse aus Tierstudien haben Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das Risiko für den Menschen ist unbekannt.

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

ZacPac hat einen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Arzneimittel-Nebenwirkungen wie Benommenheit, Schwindel, Sehstörungen, Verwirrtheit und Desorientierung, können auftreten. Betroffene Patienten dürfen kein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Da ZacPac eine Kombinationspackung ist, die drei arzneilich wirksame Bestandteile (Pantoprazol, Amoxicillin und Clarithromycin) enthält, können Nebenwirkungen von jedem dieser Wirkstoffe hervorgerufen werden.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

ZacPac

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

Siehe Tabelle.

In den nachfolgenden Abschnitten und Tabellen werden die zu den einzelnen Wirkstoffen Pantoprazol, Amoxicillin und Clarithromycin berichteten Nebenwirkungen

aufgeführt, die noch nicht in der Tabelle zu ZacPac erfasst sind.

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.

Siehe Tabelle auf Seite 7 oben.

Amoxicillin

Siehe Tabelle auf Seite 7 unten.

Überempfindlichkeitsreaktionen aller Schweregrade, bis zum anaphylaktischen Schock, sind auch nach oraler Gabe von Penicillinen beobachtet worden. Schwere anaphylaktoide Reaktionen, die nach oraler Gabe von Penicillin wesentlich seltener auftreten als nach intravenöser oder intramuskulärer Gabe, erfordern unter Umständen entsprechende Notfallmaßnahmen.

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 Mycobakterien beobachtet.

Siehe Tabelle auf Seite 9.

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).

Gegenmaßnahmen bei Nebenwirkungen

Bei anhaltenden und schweren Durchfällen und Koliken während oder in den ersten Wochen nach der Einnahme von ZacPac ist an eine sehr selten auftretende pseudomembranöse Kolitis zu denken. In Abhän-

ZacPac

Organklasse	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Gelegentlich	Leukopenie (einschließlich schwerer Neutropenie und Agranulozytose)
Sehr selten	Thrombozytopenie, Panzytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	
Selten	Anaphylaktische Reaktionen (z. B. Quincke-Ödem), anaphylaktischer Schock
Psychiatrische Erkrankungen	
Selten	Angst, Schlaflosigkeit, Verwirrtheit (insbesondere bei prädisponierten Patienten sowie die Verschlechterung bei Vorbestehen dieser Symptome)
Sehr selten	Halluzinationen, Desorientiertheit (und Verschlechterung)
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig	Kopfschmerzen, Geschmacksstörungen (z. B. metallischer oder bitterer Geschmack)
Gelegentlich	Schwindel
Selten	Benommenheit
Sehr selten	Krampfanfälle, Parästhesie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Abdominalschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Meteorismus
Häufig	Stomatitis, Zahnverfärbungen
Leber- und Gallenerkrankungen	
Gelegentlich	Hepatitis und Cholestase mit und ohne Ikterus, hepatische Dysfunktion, erhöhte Leberenzyme (Transaminasen, γ -GT)
Sehr selten	Leberversagen (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig	Allergische Hautreaktionen wie Exanthem
Gelegentlich	Juckreiz, Urtikaria, Eruption
Sehr selten	Stevens-Johnson-Syndrom, Lyell-Syndrom
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Gelegentlich	Arthralgie, Myalgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Sehr selten	(Akute) Interstitielle Nephritis (mit möglichem Nierenversagen)



Pantoprazol

Organklasse	Nebenwirkungen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Selten	Hyperlipidämie, erhöhte Lipidwerte (Triglyceride, Cholesterin), Gewichtsveränderungen
Nicht bekannt	Hyponatriämie
Psychiatrische Erkrankungen	
Gelegentlich	Schlafstörungen
Selten	Depression (und Verschlechterung)
Augenerkrankungen	
Selten	Sehstörungen/Verschwommensehen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Gelegentlich	Völlegefühl, Verstopfung, Mundtrockenheit
Leber- und Gallenerkrankungen	
Selten	Erhöhtes Bilirubin
Nicht bekannt	Leberzellschädigung
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Gelegentlich	Ausschlag
Selten	Angioödem
Nicht bekannt	Erythema multiforme, Photosensibilität, Subakuter Lupus erythematosus (siehe Abschnitt 4.4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Gelegentlich	Fraktur der Hüfte, des Handgelenks oder der Wirbelsäule
Nicht bekannt	Muskelspasmen ¹
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Selten	Gynäkomastie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Gelegentlich	Asthenie, Müdigkeit, Unwohlsein
Selten	Erhöhte Körpertemperatur, periphere Ödeme

¹ Muskelspasmen als Konsequenz einer Elektrolytstörung

Amoxicillin

Organklasse	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Nicht bekannt	Langfristige und/oder wiederholte Anwendung kann zu Superinfektionen und Kolonisation mit resistenten Bakterien oder Pilzen führen. Eine pseudomembranöse Kolitis (siehe Abschnitt 4.4) kann auftreten.
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr selten	Verlängerung der Blutungs- und Prothrombinzeit, thrombozytopenische Purpura, (hämolytische) Anämie
Nicht bekannt	Eosinophilie
Erkrankungen des Immunsystems	
Nicht bekannt	Serumkrankheit, allergische Vaskulitis oder Nephritis
Psychiatrische Erkrankungen	
Selten	Übererregbarkeit
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Weiche Stühle
Nicht bekannt	Schwarze Haarzunge
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Nicht bekannt	Exfoliative Dermatitis
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Sehr selten	Akutes Nierenversagen mit Kristallurie

gigkeit von der Indikation ist die Beendigung der Therapie mit ZacPac zu erwägen und, falls erforderlich, sofort eine angemessene Behandlung einzuleiten. Arzneimittel, die die Peristaltik hemmen, dürfen nicht angewendet werden.

Bei schweren akuten Überempfindlichkeitsreaktionen (z.B. Anaphylaxie, Stevens-Johnson-Syndrom/toxische epidermale Nekrolyse) ist die Behandlung mit ZacPac sofort abzubrechen und entsprechende Notfallmaßnahmen (z.B. Antihistaminika, Kortikosteroide, Sympathomimetika und ggf. Beatmung) sind einzuleiten.

Therapie des anaphylaktischen Schocks:
Neben anderen gebräuchlichen Notfallmaßnahmen Atemwege freihalten.

Medikamentöse Sofortmaßnahmen:

Sofort: Epinephrin (Adrenalin) i.v.
Nach Verdünnen von 1 ml der handelsüblichen Epinephrin-Lösung (1:1.000) auf 10 ml wird zunächst davon 1 ml (= 0,1 mg Epinephrin) unter Puls- und Blutdruckkontrolle langsam i.v. injiziert (cave Herzrhythmusstörungen). Die Epinephrin-Gabe kann wiederholt werden.

Danach: Antihistaminika, Volumensubstitution i.v. (z.B. Plasmaexpander, Humanalbumin, Vollelektrolytlösung).

Anschließend: Glucocorticoide i.v. (z.B. 250–1.000 mg Prednisolon oder äquivalente Menge eines Derivats). Die Glucocorticoid-Gabe kann wiederholt werden.

Weitere Therapiemaßnahmen erwägen: z.B. künstliche Beatmung, Sauerstoffinhalation, Calcium.

Adrenalin- und Glucocorticoiddosen bei Kindern entsprechend dem Alter und Gewicht reduzieren.

Den Patienten sorgfältig überwachen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn
Website: www.bfarm.de
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung**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.

Sollte es zu einer Überdosierung mit klinischen Zeichen einer Vergiftung kommen, können abgesehen von symptomatischer und unterstützender Behandlung keine spezifischen therapeutischen Empfehlungen gegeben werden.

Clarithromycin

Organklasse	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Häufig	Orales Pilzbefall (Moniliasis)
Erkrankungen des Immunsystems	
Nicht bekannt	Myasthenia gravis
Psychiatrische Erkrankungen	
Sehr selten	Psychosen, Depersonalisation, Alpträume
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig	Parosmie
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Selten	Tinnitus
Sehr selten	Reversibler Hörverlust
Herzerkrankungen	
Sehr selten	QT-Verlängerungen, ventrikuläre Tachykardie und Torsade de pointes
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig	Dyspepsie, Glossitis, reversible Verfärbung der Zunge
Sehr selten	Pankreatitis, pseudomembranöse Kolitis (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Sehr selten	Niereninsuffizienz
Untersuchungen	
Häufig	Erhöhter BUN (Blut-Harnstoff-Stickstoff)
Gelegentlich	Verlängerung der Prothrombinzeit, erhöhtes Serumkreatinin, veränderte Leberfunktionstestparameter (erhöhte Transaminasespiegel)
Sehr selten	Hypoglykämie, insbesondere nach gleichzeitiger Anwendung mit Antidiabetika und Insulin

Amoxicillin:

Symptome einer Überdosierung:

Amoxicillin besitzt im Allgemeinen, auch nach versehentlicher Einnahme hoher Dosen, keine akuten toxischen Wirkungen. Überdosierung kann Symptome wie gastrointestinale, renale und neuropsychische Störungen sowie Störungen des Flüssigkeits- und Elektrolythaushalts verursachen. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion kann eine hohe Überdosis zu Zeichen einer renalen Toxizität führen; eine Kristallurie ist möglich.

Behandlung einer Überdosierung:

Bei Überdosierung von Amoxicillin gibt es kein spezifisches Antidot. Die Behandlung besteht in erster Linie aus der Gabe von Aktivkohle (eine Magenspülung ist normalerweise nicht erforderlich) oder symptomatischen Maßnahmen. Dem Wasser- und Elektrolythaushalt des Patienten sollte besondere Beachtung gelten. Amoxicillin kann durch Hämodialyse eliminiert werden. Beim Auftreten von Krämpfen empfiehlt sich die Sedierung mit Diazepam.

Clarithromycin:

Eine Überdosierung führt in der Regel zu gastrointestinalen Beschwerden. Innerhalb der ersten zwei Stunden nach Einnahme ist eine Magenspülung in Betracht zu ziehen. Clarithromycin ist nicht ausreichend hämo- oder peritonealdialysierbar. Resorptionsverhindernde Maßnahmen werden empfohlen.

Ein Patient mit anamnestisch bekannter, zyklischer Depression nahm in suizidaler Absicht 8 g Clarithromycin ein und zeigte daraufhin paranoides Verhalten, einen verwirrten Geisteszustand sowie Hypokaliämie und geringgradige Hypoxämie.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pantoprazol

Pharmakotherapeutische Gruppe/ATC-Code: Protonenpumpenhemmer, substituiertes Benzimidazol/A02BC02

Wirkmechanismus

Pantoprazol ist ein substituiertes Benzimidazol, das durch spezifische Reaktion mit den Protonenpumpen der Belegzellen die Magensäuresekretion hemmt.

Pantoprazol wird im sauren Kompartiment der Belegzellen in die aktive Form umgelagert und hemmt die H^+/K^+ -ATPase, d. h. die Endstufe der Salzsäureproduktion im Magen. Die Hemmung ist dosisabhängig und wirkt sowohl auf die basale als auch auf die stimulierte Magensäuresekretion. Wie bei anderen Protonenpumpenhemmern und H_2 -Rezeptorenblockern wird durch die Behandlung mit Pantoprazol die Magensäure reduziert, wodurch es zu einem Gastrinanstieg proportional zu der Säurereduktion kommt. Der Gastrinanstieg ist reversibel. Da Pantoprazol an das Enzym distal zur Rezeptorebene bindet, kann es die Säuresekretion unabhängig von einer Stimulation

durch andere Substanzen (Acetylcholin, Histamin, Gastrin) beeinflussen.

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

Amoxicillin

Pharmakotherapeutische Gruppe/ATC-Code: Beta-Lactam-Antibiotikum, Penicillin mit erweitertem Wirkungsspektrum/J01CA04

Wirkmechanismus

Amoxicillin ist ein Aminopenicillin, dessen bakterizide Wirkung auf einer Hemmung der bakteriellen Zellwandsynthese beruht.

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Die Zeitdauer, während der der Wirkstoffspiegel oberhalb der minimalen Hemmkonzentration liegt ($T > MHK$), ist der wesentliche pharmakodynamische Parameter für die Vorhersage des klinischen und bakteriologischen Erfolgs der Behandlung mit Amoxicillin.

Resistenzmechanismen

Bakterielle Resistenz gegen Amoxicillin kann auf der Bildung von Beta-Lactamasen, die Aminopenicilline hydrolysieren, auf Veränderungen der penicillinbindenden Proteine, auf Undurchlässigkeit für das Arzneimittel oder auf Effluxpumpen beruhen. Im selben Organismus können einer oder mehrere dieser Mechanismen gleichzeitig vorliegen, so dass es zu variablen und unvorhersagbaren Kreuzresistenzen gegenüber anderen Beta-Lactamen und Antibiotika anderer Klassen kommen kann.

Empfindlichkeit

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz der Spezies *Helicobacter pylori* kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind lokale Informationen über die Resistenzsituation wünschenswert. Falls aufgrund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Amoxicillin in Frage gestellt ist, sollte eine Beratung durch Experten angestrebt werden. Zurzeit liegen allerdings keine Hinweise darauf vor, dass die Rate der Amoxicillin-Resistenz der Spezies *Helicobacter pylori* eine für eine Tripel-Therapie bedeutsame Schwelle überschreiten könnte. Infolgedessen spielt der Faktor der Resistenz gegen Amoxicillin bei den Behandlungsempfehlungen der europäischen *Helicobacter pylori* Richtlinie (Maastricht IV/Florenz Consensus Report, 2012) keine wesentliche Rolle.

Clarithromycin

Pharmakotherapeutische Gruppe/ATC-Code: Clarithromycin ist ein halbsynthetisches Makrolid mit einem 14-gliedrigen Laktoring/J01FA09

Wirkmechanismus

Der Wirkungsmechanismus von Clarithromycin beruht auf der Hemmung der Proteinbiosynthese durch Bindung an die 50S-Untereinheit des bakteriellen Ribosoms. Clarithromycin hat eine relevante bakterizide Wirkung. Dies ist insbesondere für atemwegspathogene Erreger sehr gut dokumentiert.

Der beim Menschen nachgewiesene 14(R)-Hydroxy-Metabolit von Clarithromycin, ein Produkt der Metabolisierung der Muttersubstanz, weist ebenfalls eine antibakterielle Wirkung auf. Der Metabolit ist gegen *Haemophilus influenzae* noch 1 bis 2 MHK-Stufen aktiver als die Ausgangsverbindung. Je nach Art des untersuchten Teststamms zeigen Clarithromycin und der Metabolit *in vitro* und *in vivo* eine additive oder synergistische Wirkung.

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 (S_B) kommt (sog. MLS_B-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 MLS_B-Phänotyp besteht zusätzlich eine Kreuzresistenz mit Clindamycin und Streptogramin B. Mit dem 16-gliedrigen Makrolid Spiramycin besteht eine partielle Kreuzresistenz.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland

Auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und -studien beträgt die Prävalenz der erworbenen Resistenz der Spezies *Helicobacter pylori* in Deutschland bereits bei einmalig vorbehandelten Patienten ≥ 50 % (Stand: Dezember 2012). Derzeit liegen aber keine Hinweise darauf vor, dass in Deutschland die als kritisch angesehene Schwelle der Clarithromycin-Resistenz von 15–20 % überschritten wird. Im Fall einer nicht erfolgreichen Eradikationstherapie wird eine nachfolgende Behandlung entweder mit einer Wismuth enthaltenden Quadrupeletherapie oder einer Levofloxacin-basierten Tripeltherapie empfohlen (Maas-tricht IV/Florenz Consensus Report, 2012).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Pantoprazol

Resorption

Pantoprazol wird rasch resorbiert. Die maximalen Serumkonzentrationen von etwa 2–3 µg/ml werden im Mittel ca. 2,5 h nach

Gabe erreicht und bleiben auch nach Mehrfachgabe konstant.

Nach einmaliger oder wiederholter Verabreichung besteht kein Unterschied in der Pharmakokinetik. Pantoprazol besitzt im Dosisbereich von 10–80 mg sowohl nach oraler als auch nach intravenöser Gabe eine lineare Kinetik.

Für die absolute Bioverfügbarkeit von Pantoprazol nach Gabe der magensaftresistenten Tablette wurden Werte um 77 % gefunden. Eine Beeinflussung der AUC und der maximalen Serumkonzentration und damit der Bioverfügbarkeit durch gleichzeitig eingenommene Nahrung wurde nicht festgestellt. Lediglich die Variabilität der Lag-time wird durch gleichzeitige Einnahme mit Nahrung erhöht.

Verteilung

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

Biotransformation

Pantoprazol wird praktisch ausschließlich durch die Leber abgebaut. Die hauptsächlichste Metabolisierung umfasst die Demethylierung durch CYP2C19 und anschließende Sulfatierung, andere Metabolisierungswege führen über die Oxidation durch CYP3A4.

Elimination

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

In wenigen Fällen wurden Probanden mit verlangsamter Elimination beobachtet. Aufgrund der spezifischen Bindung von Pantoprazol an die Parietalzelle korreliert die Eliminationshalbwertszeit nicht mit der viel längeren Wirkdauer (Säuresektionshemmung). 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

Etwa 3 % der europäischen Bevölkerung leidet an einem funktionellen CYP2C19 Enzymmangel (poor metabolizers = langsame Verstoffwechsler). Bei diesen Personen wird Pantoprazol wahrscheinlich hauptsächlich über CYP3A4 katalysiert. Nach einer Einzeldosis von 40 mg Pantoprazol war die mittlere AUC etwa 6 mal höher in poor metabolizers als in Personen mit intakter CYP2C19 Enzymaktivität (extensive metabolizers). Die mittlere maximale Plasmakonzentration war um 60 % erhöht. Diese Ergebnisse haben keinen Einfluss auf die Dosierung von Pantoprazol.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

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 Hauptmeta-

bolit eine mäßig verlängerte Halbwertszeit (2–3 h) aufweist, tritt bei dieser dennoch raschen Ausscheidung keine Kumulation auf.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

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.

Amoxicillin

Resorption

Die absolute Bioverfügbarkeit von Amoxicillin ist dosisabhängig und liegt zwischen 75 % und 90 %. In einem Dosisbereich zwischen 250 mg und 1.000 mg ist die Bioverfügbarkeit (Parameter: AUC und C_{max}) direkt proportional zur Dosis. Bei höheren Dosen nimmt das Ausmaß der Resorption ab. Die Resorption wird durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme nicht beeinträchtigt. Nach oraler Gabe einer Einzeldosis von 500 mg Amoxicillin liegen die Plasmakonzentrationen zwischen 6–11 mg/l. Nach Gabe einer Einzeldosis von 3 g Amoxicillin werden Plasmakonzentrationen von 27 mg/l erreicht. Die maximalen Plasmakonzentrationen werden etwa 1–2 Stunden nach Einnahme erreicht.

Verteilung

Die Proteinbindung von Amoxicillin beträgt etwa 17 %. In Serum, Lungengewebe, Bronchialsekret, Mittelohrflüssigkeit, Galle und Urin werden rasch therapeutische Wirkstoffkonzentrationen erreicht. Bei gesunden Meningen diffundiert Amoxicillin nur geringfügig in den Liquor cerebrospinalis. Amoxicillin passiert die Plazenta. Ein geringer Prozentsatz tritt in die Muttermilch über.

Biotransformation und Elimination

Der Hauptausscheidungsweg von Amoxicillin führt über die Nieren. Etwa 60–80 % einer oral verabreichten Amoxicillin-Dosis werden innerhalb von 6 Stunden in unveränderter aktiver Form mit dem Harn ausgeschieden. Ein geringer Anteil wird über die Galle eliminiert. Etwa 7–25 % der verabreichten Dosis werden zu inaktiver Penicilloinsäure abgebaut. Die Serumhalbwertszeit beträgt bei Patienten mit normaler Nierenfunktion etwa 1–1,5 Stunden. Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz liegt die Halbwertszeit zwischen 5 und 20 Stunden. Die Substanz ist hämodialysierbar.

Clarithromycin:

Resorption

Clarithromycin ist durch seine Struktur als 6-O-Methylethromycin weitgehend magensäureunempfindlich. Der Wirkstoff wird nach oraler Gabe vorzugsweise im Dünndarm schnell und gleichmäßig resorbiert. Bei therapeutisch üblicher Tagesdosis von 2 mal 250 mg Clarithromycin werden beim Erwachsenen maximale Serumkonzentrationen von 1–2 µg/ml erzielt, die Serumhalbwertszeiten liegen bei 3–4 Stunden. 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.

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 Elimination

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

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 zu dem

Verdacht führen, dass beim Menschen bisher unbekannte Nebenwirkungen auftreten könnten.

Für die 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 Tierstudien 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. Bei Ratten, die mit 150 mg/kg/d Clarithromycin behandelt wurden, zeigten sich kardiovaskuläre Missbildungen.

Kanzerogenität

In einer 2-Jahres-Kanzerogenitätsstudie an Ratten wurden neuroendokrine Neoplasmen gefunden. Darüberhinaus traten Plattenepithel-Papillome im Vormagen von Ratten auf. Der Mechanismus, der einer Entwicklung von Magenkarzinoiden durch substituierte Benzimidazole zugrunde liegt, wurde sorgfältig untersucht und lässt die Schlussfolgerung zu, dass es sich um eine Folgeaktion auf die stark erhöhten Serumgastrinspiegel bei den Ratten während der hochdosierten chronischen Gabe der Substanz handelt.

Bei den 2-Jahres-Studien an Nagetieren trat eine erhöhte Zahl von Lebertumoren bei Ratten und weiblichen Mäusen auf, die als Folge der hohen Metabolisierungsrate von Pantoprazol in der Leber interpretiert werden.

Bei Ratten wurde ein geringer Anstieg von Neoplasmen in der Schilddrüse in der höchsten Dosisgruppe (200 mg/kg) beobachtet. Das Auftreten dieser Neoplasmen hängt mit den durch Pantoprazol induzierten Veränderungen im Abbau von Thyroxin in der Leber der Ratten zusammen. Aufgrund der geringen therapeutischen Dosis beim Menschen sind schädliche Wirkungen auf die Schilddrüse nicht zu erwarten.

Langzeituntersuchungen zur kanzerogenen Wirkung von Amoxicillin und Clarithromycin liegen nicht vor.

Mutagenität

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

Reproduktionstoxikologie

In tierexperimentellen Reproduktionsstudien wurden Anzeichen einer leichten Fetotoxizität von Pantoprazol bei Dosen oberhalb von 5 mg/kg beobachtet. Untersuchungen ergaben weder Hinweise für eine Beeinträchtigung der Fertilität noch auf teratogene Wirkungen. Die Plazentagängigkeit wurde für Pantoprazol an der Ratte untersucht und nahm mit fortschreitender Trächtigkeit zu. Daher ist die Konzentration in Föten kurz vor dem Wurf erhöht.

In Untersuchungen an Ratten und Mäusen wurden keine Einflüsse von Amoxicillin auf die Trächtigkeit, embryotoxische Effekte oder Fehlbildungen festgestellt. In einer Prä-/Postnatalstudie mit Amoxicillin an der Ratte lag das Geburtsgewicht exponierter Ratten deutlich niedriger als in der Kontrollgruppe. Missbildungen und Anomalien wurden jedoch nicht beobachtet.

Studien zur Reproduktionstoxizität zeigten, dass Clarithromycin in maternaltoxischen Dosen beim Kaninchen und beim Affen zu erhöhten Raten von Fehlgeburten führt. In Studien an Ratten wurde keine Embryotoxizität oder Teratogenität festgestellt. Bei Mäusen traten bei der 70-Fachen klinischen Dosierung Gaumenspalten auf (Häufigkeit 3–30%).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

1 magensaftresistente Tablette (gelb)

enthält:

Mannitol (E 421) (Δ 0.0036 BE), Natriumcarbonat, Crospovidon, Povidon K 90, Calciumstearat.

Filmüberzug: Hypromellose, Povidon K 25, Titandioxid (E 171), Gelbes Eisenoxid (E 172), Propylenglycol, Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1), Natriumdodecylsulfat, Polysorbat 80, Triethylcitrat.

Druckfarbe: Schellack, Rotes Eisenoxid (E 172), Schwarzes Eisenoxid (E 172), Gelbes Eisenoxid (E 172), konzentrierte Ammoniaklösung.

1 Filmtablette (weiß) enthält:

Carboxymethylstärke-Natrium, mikrokristalline Cellulose, Magnesiumstearat, Povidon K 25.

Filmüberzug: Hypromellose, Talkum, Titandioxid (E 171).

1 Filmtablette (hellgelb) enthält:

Croscarmellose-Natrium, mikrokristalline Cellulose, hochdisperses Siliciumdioxid, Povidon K 30, Stearinsäure, Magnesiumstearat, Talkum.

Filmüberzug: Hypromellose, Hypromellose, Propylenglycol, Sorbitanoleat, Vanillin, Sorbinsäure, Titandioxid (E 171), Chinolingelb (E 104), Aluminiumsalz.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. Die Blister im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Packungsgröße: Packung mit 7 Blisterstreifen 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**

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG**Takeda GmbH**

Byk-Gulden-Straße 2

78467 Konstanz

Tel.: 0800 8253325

Fax: 0800 8253329

E-Mail: medinfo@takeda.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

46213.00.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung:

14.08.2000

Datum der Verlängerung der Zulassung:

28.08.2013

10. STAND DER INFORMATIONEN

März 2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Artikelnummer: 1107100884

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt