



# OMEPR<sup>®</sup> Plus Amoxicillin + Clarithromycin, 20 mg/1000 mg/500 mg magensaftresistente Hartkapseln/Filmtabletten

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

OMEPR<sup>®</sup> Plus Amoxicillin + Clarithromycin, 20 mg/1000 mg/500 mg magensaftresistente Hartkapseln/Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

OMEPR Plus enthält 3 verschiedene Wirkstoffe.

Jeder Wirkstoff liegt in einer eigenen Darreichungsform vor:

- 1 magensaftresistente Hartkapsel (weiß) enthält 20 mg Omeprazol.
- 1 Filmtablette (cremefarben) enthält 1148 mg Amoxicillin-Trihydrat, entsprechend 1000 mg Amoxicillin.
- 1 Filmtablette (hellgelb) enthält 500 mg Clarithromycin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Die Hartkapsel enthält 116 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Kombinationspackung mit:  
*magensaftresistenten Hartkapseln*  
Weißes Oberteil, weißes Unterteil, beide bedruckt mit „OME 20“ und gefüllt mit weißen bis beigefarbenen magensaftresistent überzogenen Pellets.

### Filmtabletten

Weiß bis cremefarbene, ovale, bikonvexe Filmtabletten mit beidseitiger Bruchkerbe

Die Bruchkerbe der cremefarbenen Filmtablette dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

### Filmtabletten

Hellgelbe, ovale Filmtabletten

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

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 bezüglich der entsprechenden Verwendung von antimikrobiell wirkenden Mitteln sollten berücksichtigt werden.

## 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

### Dosierung

Erwachsene und Kinder ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mehr als 40 kg nehmen Tabletten oder Kapseln entsprechend nachfolgender Anweisung ein:

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

Tabelle 1: Dosierung

Wirkstoff	Anzahl Tabletten oder Kapseln	Einnahme Dauer: 7 Tage
500 mg Clarithromycin	1	morgens und abends
20 mg Omeprazol	1	morgens und abends
1000 mg Amoxicillin	1	morgens und abends

Die tägliche Dosis sollte 1 g Clarithromycin nicht überschreiten.

Die Einnahme sollte über die empfohlene Dauer von 7 Tagen konsequent durchgeführt werden, die Dauer der Anwendung sollte 14 Tage nicht überschreiten.

### Art der Anwendung

Zum Einnehmen

OMEPR Plus sollte mit ausreichend Flüssigkeit (z. B. ein Glas Wasser) eingenommen werden. Die Einnahme von OMEPR Plus sollte 1 Stunde vor der Einnahme einer Mahlzeit (Frühstück oder Abendessen) erfolgen.

### Kinder und Jugendliche:

OMEPR Plus ist für Kinder unter 12 Jahren und einem Gewicht von weniger als 40 kg aufgrund der Wirkstärke nicht geeignet.

### Ältere Patienten

OMEPR Plus sollte bei älteren Patienten nur mit Vorsicht angewendet werden.

### Nieren- und Leberfunktionsstörungen

Aufgrund fehlender Daten wird eine Anwendung nicht empfohlen (siehe 4.3).

### Hinweis

Amoxicillin besitzt einen wirkstoffspezifischen Eigengeruch, der unterschiedlich stark in Erscheinung treten kann und keinen Einfluss auf die Wirksamkeit hat.

Amoxicillinpräparate können einen produktspezifischen Eigengeschmack besitzen, der unterschiedlich in Erscheinung treten kann und keinen Einfluss auf die Wirksamkeit hat.

Bei Patienten/Patientinnen mit aktiven Ulcera sollte die Fortsetzung der Therapie mit einer Omeprazol-Monotherapie erwogen werden.

## 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile, gegen substituierte Benzimidazole, Makrolid-Antibiotika oder ein anderes Penicillin.

Vorgeschichte einer schweren unmittelbaren Überempfindlichkeitsreaktion (z. B. Anaphylaxie) gegen ein anderes Beta-laktam (z. B. ein Cephalosporin, Carbapenem oder Monobactam)

Weitere Gegenanzeigen:

### OMEPR Plus darf nicht

- zusammen mit Atazanavir angewendet werden, da eine Interaktion mit Omeprazol und Clarithromycin besteht (siehe Abschnitt 4.5).
- zusammen mit Nelfinavir angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).
- gleichzeitig mit Cisaprid, Pimozid, Terfenadin oder Astemizol eingenommen werden, da eine QT-Intervallverlängerung und kardiale Arrhythmien, einschließlich ventrikulärer Tachykardie, Kammerflimmern und „Torsade de pointes“ (siehe Abschnitt 4.5) ausgelöst werden können.
- gleichzeitig mit Ticagrelor oder Ranolazin angewendet werden.
- gleichzeitig mit oralem Midazolam eingenommen werden.
- angewendet werden bei Patienten mit QT-Intervallverlängerung (angeborene oder nachgewiesene erworbene QT-Verlängerung) oder ventrikulärer Arrhythmie (einschließlich „Torsade de pointes“) in der Anamnese (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).
- bei hypokaliämischen Patienten angewendet werden (Risiko einer Verlängerung des QT-Intervalls).
- gleichzeitig mit HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (Statine) eingenommen werden, da sie weitgehend durch CYP3A4 metabolisiert werden (Lovastatin oder Simvastatin) und dadurch ein zunehmendes Risiko einer Myopathie besteht, einschließlich Rhabdomyolyse (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).
- zusammen mit Colchicin angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).
- gleichzeitig mit Ergotamin-Derivaten (Dihydroergotamin oder Ergotamin) eingenommen werden, da eine Ergotoxizität ausgelöst werden kann (siehe Abschnitt 4.5).

### Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion

OMEPR Plus darf bei Patienten mit Funk-



## OMEPR<sup>®</sup> Plus Amoxicillin + Clarithromycin, 20 mg/1000 mg/500 mg magensaftresistente Hartkapseln/Filtabletten

**tionsstörungen der Leber oder Nieren nicht angewendet werden**, da derzeit noch keine klinischen Erfahrungen zur Wirksamkeit und Sicherheit für die Anwendung von Kombinationen mit Omeprazol, Amoxicillin und Clarithromycin bei diesen Patienten vorliegen.

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

National und international anerkannte Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind bei der Anwendung von OMEPR Plus zu berücksichtigen.

Die Auswahl des in OMEPR Plus enthaltenen Therapieregimes sollte gemäß der Verträglichkeit beim Patienten und therapeutischer Richtlinien erfolgen.

Die erfolgreiche Eradikation von *Helicobacter pylori* ist 4-6 Wochen nach Beendigung der Therapie durch geeignete Untersuchungen zu sichern.

Bei erfolgloser Eradikation ist vor einem weiteren Behandlungszyklus die Gewinnung einer Magenschleimhautbiopsie zur Bestimmung der Resistenzlage erforderlich.

Wiederholte Anwendung von Antibiotika kann zur Kolonisierung mit einer größeren Zahl unempfindlicher Bakterien und Pilzen führen. Tritt eine Superinfektion auf, sollte eine geeignete Therapie eingeleitet werden.

Bei anhaltenden und schweren Durchfällen und Koliken, die während oder nach der Therapie auftreten, ist an eine sehr selten auftretende pseudomembranöse Kolitis zu denken. Hier muss eine Beendigung der Behandlung mit OMEPR Plus erwogen werden und gegebenenfalls sofort eine angemessene Therapie (z. B. Einnahme von geeigneten Antibiotika/Chemotherapeutika, deren Wirksamkeit für diese Indikation klinisch erwiesen ist) eingeleitet werden. Arzneimittel, die die Peristaltik hemmen, dürfen nicht eingenommen werden.

Bei fast allen Antibiotika wurde über Fälle von *Clostridium difficile* assoziierter Diarrhö (CDAD) berichtet, deren Schweregrad leicht bis lebensbedrohlich sein kann (siehe Abschnitt 4.8). Eine Antibiotikabehandlung verändert die normale Darmflora, was zu einem übermäßigen Wachstum von *C. difficile* führen kann.

Daher ist es wichtig, bei Patienten, bei denen es während oder nach Anwendung eines Antibiotikums zu Durchfall kommt, an diese Diagnose zu denken.

CDAD kann auch noch 2 Monate nach Therapieende auftreten.

Bei Patienten mit Magenulkus sollte die Möglichkeit der Malignität vor Beginn einer Therapie ausgeschlossen werden, da die Behandlung die Symptome verschleiern und die Diagnosestellung verzögern kann.

#### Orale Antikoagulantien

Es besteht das Risiko einer schwerwiegenden Blutung sowie signifikanter Erhöhungen des INR-Werts und der Prothrombinzeit, wenn OMEPR Plus zusammen mit Warfarin oder Phenprocoumon verabreicht wird. In der Zeit, in der Patienten gleichzeitig OMEPR Plus und orale Antikoagulantien einnehmen, sollten der INR-Wert und die Prothrombinzeit regelmäßig kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.5).

#### Kinder und Jugendliche

Aufgrund der Wirkstärke der Bestandteile von OMEPR Plus wird die Durchführung einer Eradikationstherapie mit OMEPR Plus bei Kindern unter 12 Jahren und einem Körpergewicht von weniger als 40 kg nicht empfohlen.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten OMEPR Plus nicht einnehmen.

#### **Omeprazol**

Eine reduzierte Azidität im Magen erhöht unabhängig von der Ursache – auch bei Protonenpumpenhemmern – die Anzahl der Bakterien im Gastrointestinaltrakt. Die Behandlung mit säuresuppressiven Arzneimitteln führt zu einem geringgradig erhöhten Risiko an einer Infektion des Gastrointestinaltrakts, wie *Salmonella*, *Clostridium difficile*- und *Campylobakter*-Enteritis, zu erkranken (siehe Abschnitt 5.1).

Omeprazol ist ein CYP2C19-Hemmer. Zu Beginn oder Ende der Behandlung mit Omeprazol sollte die Möglichkeit von Wechselwirkungen mit Substanzen, die durch CYP2C19 metabolisiert werden, berücksichtigt werden. Eine Wechselwirkung wurde zwischen Clopidogrel und Omeprazol beobachtet (siehe Abschnitt 4.5). Die klinische Bedeutung dieser Wechselwirkung ist ungewiss. Sicherheitshalber sollte von einer gleichzeitigen Anwendung von Omeprazol und Clopidogrel abgeraten werden.

Omeprazol sollte bei älteren Patienten mit Vorsicht angewendet werden, besonders in hohen Dosen.

Bei schwerkranken Patienten sollte die Seh- und Hörfunktion regelmäßig überwacht werden, da Einzelfälle von Blindheit und Taubheit bei der Anwendung von Omeprazol als Injektion bekannt geworden sind.

#### Subakuter kutaner Lupus erythematodes (SCLE)

Protonenpumpenhemmer sind mit sehr seltenen Fällen von SCLE 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, OMEPR Plus abzusetzen. SCLE nach vorheriger Behandlung mit einem Protonenpumpenhemmer kann das Risiko eines SCLE unter der Einnahme anderer Protonenpumpen-Inhibitoren erhöhen.

#### Auswirkungen auf Laboruntersuchungen

Erhöhte Chromogranin A (CgA)-Spiegel können Untersuchungen auf neuroendokrine Tumoren beeinflussen. Um diese Auswirkung zu vermeiden, sollte die Behandlung mit Omeprazol mindestens 5 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.

#### **Amoxicillin**

##### Überempfindlichkeitsreaktionen

Vor dem Beginn einer Therapie mit Amoxicillin sollten sorgfältige Erkundigungen bezüglich einer früheren Überempfindlichkeitsreaktion auf Penicilline, Cephalosporine oder Beta-Laktam-Agenzien (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8) eingeholt werden.

Bei Patienten, die mit Penicillinen behandelt wurden, wurden schwerwiegende und gelegentlich tödlich verlaufende Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich anaphylaktoider und schwerer kutaner Reaktionen) berichtet. Es ist eher wahrscheinlich, dass diese Reaktionen bei Personen mit einer Vorgeschichte einer Penicillin-Überempfindlichkeitsreaktion und bei atopischen Personen auftreten.

Wenn es zu einer allergischen Reaktion kommt, muss die Amoxicillin-Therapie abgebrochen werden und eine entsprechende Alternativtherapie begonnen werden.

##### 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

Das Auftreten eines fieberhaften generalisierten Erythems zusammen mit Pusteln am Beginn der Behandlung kann ein



## OME<sup>®</sup>P Plus Amoxicillin + Clarithromycin, 20 mg/1000 mg/500 mg magensaftresistente Hartkapseln/Filtabletten

Symptom einer akuten generalisierten exanthematischen Pustulose (AGEP) sein (siehe Abschnitt 4.8). Diese Reaktion erfordert das Absetzen von Amoxicillin und jede nachfolgende Anwendung ist kontraindiziert.

Amoxicillin sollte bei Verdacht auf infektiöse Mononukleose vermieden werden, da es bei dieser Erkrankung zu einem Auftreten eines masernartigen Ausschlages nach der Anwendung von Amoxicillin kommen kann.

### Überwucherung von nicht empfindlichen Mikroorganismen

Bei längerfristiger Anwendung kann es gelegentlich zu einem übermäßigen Wachstum von unempfindlichen Erregern kommen.

Bei fast allen Antibiotika wurde über Fälle von Antibiotika-assoziiierter Kolitis berichtet, deren Schweregrad leicht bis lebensbedrohlich sein kann (siehe Abschnitt 4.8). Daher ist es wichtig, bei Patienten, bei denen es während oder nach Anwendung eines Antibiotikums zu Durchfall kommt, an diese Diagnose zu denken. Sollte es zu einer Antibiotika-assoziierten Kolitis kommen, sollte Amoxicillin sofort abgesetzt werden, ein Arzt aufgesucht und eine entsprechende Therapie begonnen werden. Anti-peristaltische Arzneimittel sind in dieser Situation kontraindiziert.

### Antikoagulantien

Selten wurde von der Verlängerung der Prothrombinzeit berichtet bei Patienten, die Amoxicillin erhielten. Bei gleichzeitiger Verordnung von Antikoagulantien sind angemessene Kontrollen durchzuführen. Möglicherweise muss die Dosis von oralen Antikoagulantien angepasst werden, um den gewünschten Grad an Antikoagulation zu erzielen (siehe Abschnitt 4.5 und 4.8).

### Kristallurie

Bei Patienten mit verminderter Harnausscheidung wurde in sehr seltenen Fällen eine Kristallurie 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 Abschnitte 4.8 und 4.9).

### Beeinträchtigung von Diagnose-Tests

Erhöhte Amoxicillin Mengen in Serum und Harn beeinflussen wahrscheinlich bestimmte Labortests. Aufgrund der hohen Konzentrationen von Amoxicillin im Harn,

kommt es häufig zu falsch positiven Ergebnissen mit chemischen Methoden.

Es wird empfohlen, während der Behandlung mit Amoxicillin enzymatische Glucose-Oxidase-Methoden zum Nachweis von Glucose anzuwenden.

Das Vorliegen von Amoxicillin kann Untersuchungsergebnisse für Estriol bei Schwangeren verfälschen.

### **Clarithromycin**

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.

Die Anwendung von antimikrobiellen Therapien (wie z. B. Clarithromycin) zur Behandlung von *H.-pylori*-Infektionen kann zur Selektion von Antibiotika-resistenten Organismen führen.

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

### Kardiovaskuläre Ereignisse

Während der Behandlung mit Makroliden einschließlich Clarithromycin wurden Verlängerung der kardialen Repolarisation und des QT-Intervalls, welche ein Risiko für die Entwicklung kardialer Arrhythmien und „Torsade de pointes“ vermitteln, beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Da die im Folgenden genannten Zustände zu einem erhöhten Risiko für ventrikuläre Arrhythmien (einschließlich „Torsade de pointes“) führen können, sollte Clarithromycin bei den folgenden Patienten mit Vorsicht angewendet werden:

- Patienten mit koronaren Gefäßerkrankungen, schwerer Herzinsuffizienz, Überleitungsstörungen oder klinisch relevanter Bradykardie
- Patienten mit Elektrolytstörungen wie Hypomagnesiämie
- Clarithromycin darf nicht bei Patienten mit Hypokaliämie angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3)
- Patienten, die gleichzeitig andere Arzneimittel anwenden, die eine Verlängerung des QT-Intervalls hervorrufen können (siehe Abschnitt 4.5).
- Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin mit Astemizol, Cisaprid, Pimozid und Terfenadin ist kontraindiziert.
- Clarithromycin darf bei Patienten mit

angeborener oder nachgewiesener erworbener Verlängerung des QT-Intervalls oder mit ventrikulären Arrhythmien in der Anamnese nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

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.

Es wurden Fälle von einer Leberinsuffizienz mit tödlichem Ausgang (siehe Abschnitt 4.8) berichtet. Einige der Patienten hatten möglicherweise eine vorbestehende Lebererkrankung oder nahmen weitere hepatotoxische Arzneimittel ein. Die Patienten sollten informiert werden, die Behandlung abzubrechen und sich an ihren Arzt zu wenden, wenn sich Anzeichen oder Symptome einer Lebererkrankung wie z. B. Appetitlosigkeit, Gelbsucht, dunkler Urin, Juckreiz oder ein empfindliches Abdomen entwickeln.

Bei schweren akuten Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Anaphylaxie, Stevens-Johnson-Syndrom/toxisch epidermale Nekrolyse, Hypersensitivitätssyndrom [DRESS] und Pupura Schönleihenoch) ist die Therapie mit OME<sup>®</sup>P Plus sofort abzubrechen und entsprechende Notfallmaßnahmen (z. B. Antihistaminika, Kortikosteroide, Sympathomimetika und gegebenenfalls Beatmung) sind dringend einzuleiten.

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 (z. B. Sulfonylharnstoffe) und/oder Insulin kann zu signifikanten Hypoglykämien führen. Es wird eine sorgfältige Überwachung des Blutzuckerspiegels empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

### HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (Statine)

Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin und Lovastatin oder Simvas-





## OMEPR<sup>®</sup> Plus Amoxicillin + Clarithromycin, 20 mg/1000 mg/500 mg magensaftresistente Hartkapseln/Filtabletten

tatin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Bei gleichzeitiger Verordnung von Clarithromycin mit anderen Statinen ist Vorsicht geboten. Bei Patienten, welche gleichzeitig Clarithromycin und Statine einnahmen, wurde über das Auftreten einer Rhabdomyolyse berichtet. Die Patienten sind bezüglich Anzeichen und Symptomen einer Myopathie zu beobachten. In Situationen, wenn eine gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin mit Statinen nicht vermieden werden kann, wird empfohlen, die niedrigste zugelassene Dosierung der Statine zu verschreiben. Die Verwendung eines anderen Statins, das CYP3A-unabhängig metabolisiert wird (z. B. Fluvastatin), ist in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 4.5).

### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Während der Therapie mit OMEP Plus sollte erhöhte Vorsicht geübt werden, da sich die Arzneimittelinteraktionen addieren oder potenzieren können.

Der Einfluss von OMEP Plus auf andere Arzneimittel wurde noch nicht systematisch untersucht. Deshalb sollten, soweit möglich, während der 1-wöchigen Therapie keine anderen Arzneimittel eingenommen werden.

#### Digoxin

Die gleichzeitige Behandlung mit Omeprazol und Digoxin bei gesunden Personen führt zu einer 10 %igen Erhöhung der Digoxin-Plasmaspiegel aufgrund des erhöhten Magen-pHs.

Bei gleichzeitiger Gabe von Clarithromycin und Digoxin wurde über erhöhte Digoxin-Serumspiegel berichtet. Einige Patienten zeigten klinische Symptome einer Digoxin-Vergiftung, einschließlich potenziell tödlicher Arrhythmien. Die Digoxin-Serumkonzentration sollte bei Patienten, die gleichzeitig Clarithromycin und Digoxin einnehmen, sorgfältig kontrolliert werden. Die Anpassung der Digoxin-Dosis kann erforderlich sein.

#### Orale Antikoagulanzen (z. B. Warfarin, Phenprocoumon, Acenocoumarol)

In Einzelfällen kann es bei kombinierter Gabe von OMEP Plus und oralen Antikoagulanzen zur Wirkungsverstärkung (Verlängerung der Prothrombinzeit) bis hin zu toxischen Effekten dieser Arzneimittel kommen. Bei gleichzeitiger Verordnung von Antikoagulantien sind häufige Kontrollen der Plasmaspiegel bzw. der Prothrombinzeit und der International Normalized Ratio [INR] durchzuführen. Möglicherweise muss die Dosis von oralen Antikoagulantien angepasst werden, um den gewünschten Grad an Antikoagulation zu erzielen.

#### Nelfinavir, Atazanavir

OMEPR Plus darf nicht zusammen mit Atazanavir angewendet werden, da eine Interaktion mit Omeprazol und Clarithromycin besteht (siehe auch unter „Omeprazol“ und „Clarithromycin“ sowie in Abschnitt 4.3).

#### Itraconazol und Ketoconazol

Aufgrund der verringerten Azidität im Magen kann die Absorption von Ketoconazol und Itraconazol durch Omeprazol – genauso wie während der Behandlung mit anderen Säurehemmern – erniedrigt sein. Sowohl Clarithromycin als auch Itraconazol sind Substrate und Inhibitoren von CYP3A und es gibt Hinweise auf bidirektionale Arzneimittelwechselwirkungen.

Hinsichtlich der Wirkung von Itraconazol auf Clarithromycin wurde in einem publizierten Fallbericht über 3 Patienten berichtet, die bei gleichzeitiger Einnahme von Itraconazol höhere Clarithromycin-Konzentrationen als erwartet aufwiesen. In einer kleinen pharmakokinetischen Studie mit HIV-Patienten konnte gezeigt werden, dass Clarithromycin die Plasmapkonzentrationen von Itraconazol erhöht. Patienten, die gleichzeitig Itraconazol und Clarithromycin einnehmen, sollten bezüglich auftretender Auffälligkeiten oder Symptome einer verstärkten oder verlängerten pharmakologischen Wirkung beobachtet werden.

#### Methotrexat

Bei einigen Patienten wurde über eine Erhöhung der Methotrexat-Spiegel berichtet, wenn Methotrexat zusammen mit PPIs angewandt wurde. Wird Methotrexat in hohen Dosen angewandt, muss möglicherweise ein zeitweiliges Absetzen von Omeprazol in Betracht gezogen werden. Penicilline können die Ausscheidung von Methotrexat verringern und damit eine mögliche Erhöhung der Toxizität verursachen.

Bei Patienten, die gleichzeitig OMEP Plus und Methotrexat erhalten, sollten die Methotrexat-Spiegel im Serum engmaschig überwacht werden.

#### **Omeprazol**

##### Wirkungen von Omeprazol auf die Pharmakokinetik anderer Wirkstoffe

##### Wirkstoffe mit pH-Wert-abhängiger Absorption

Die während der Behandlung mit Omeprazol verminderte intragastrische Azidität kann die Absorption des Wirkstoffs mit einer Magen-pH-Wert abhängigen Absorption herauf- oder herabsetzen.

#### Nelfinavir, Atazanavir

Bei gleichzeitiger Gabe von Omeprazol sind die Plasmaspiegel von Nelfinavir und Atazanavir verringert.

Die gleichzeitige Anwendung von Omepra-

zol und Nelfinavir ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Die gleichzeitige Gabe von Omeprazol (40 mg einmal täglich) verringerte die mittlere Nelfinavir-Exposition um ca. 40 % und die mittlere Exposition des pharmakologisch aktiven Metaboliten M8 war um ca. 75-90 % verringert. An dieser Interaktion ist möglicherweise auch eine Hemmung von CYP2C19 beteiligt.

Die gleichzeitige Gabe von Omeprazol und Atazanavir wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.3). Die gleichzeitige Gabe von Omeprazol (40 mg einmal täglich) und Atazanavir 300 mg/Ritonavir 100 mg führte bei gesunden Probanden zu einer Verringerung der Atazanavir-Exposition um 75 %. Eine Erhöhung der Atazanavir-Dosis auf 400 mg glich die Auswirkung von Omeprazol auf die Atazanavir-Exposition nicht aus. Die gleichzeitige Gabe von Omeprazol (20 mg einmal täglich) und Atazanavir 400 mg/Ritonavir 100 mg führte bei gesunden Probanden zu einer Verringerung der Atazanavir-Exposition um ca. 30 % im Vergleich zu Atazanavir 300 mg/Ritonavir 100 mg einmal täglich.

#### Digoxin

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Omeprazol (20 mg täglich) und Digoxin erhöhte sich die Bioverfügbarkeit von Digoxin bei gesunden Probanden um 10 %. Über eine Digoxin-Toxizität wurde selten berichtet. Die Anwendung hoher Omeprazol-Dosen sollte bei älteren Patienten jedoch mit Vorsicht erfolgen. Die Digoxin-Spiegel sollten dann verstärkt therapeutisch kontrolliert werden.

#### Clopidogrel

Ergebnisse von Studien an gesunden Probanden zeigten eine pharmakokinetische (PK)/pharmakodynamische (PD) Interaktion zwischen Clopidogrel (300 mg Aufsattdosis/75 mg tägliche Erhaltungsdosis) und Omeprazol (80 mg p. o. täglich). Die Bioverfügbarkeit des aktiven Metaboliten von Clopidogrel wurde dabei im Mittel um 46 % und die maximale Hemmung der (ADP-induzierten) Plättchenaggregation im Mittel um 16 % verringert.

Widersprüchliche Daten bezüglich der klinischen Bedeutung dieser PK/PD-Interaktion von Omeprazol in Bezug auf schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse sind sowohl bei Beobachtungs- als auch bei klinischen Studien berichtet worden. Sicherheits halber sollte von einer gleichzeitigen Anwendung von Omeprazol und Clopidogrel abgeraten werden (siehe Abschnitt 4.4).

#### Andere Wirkstoffe

Die Resorption von Posaconazol, Erl-



## OMEPR<sup>®</sup> Plus Amoxicillin + Clarithromycin, 20 mg/1000 mg/500 mg magensaftresistente Hartkapseln/Filtabletten

tinib, Ketoconazol und Itraconazol ist signifikant verringert und daher kann die klinische Wirksamkeit beeinträchtigt sein. Die gleichzeitige Anwendung von Posaconazol und Erlotinib sollte vermieden werden.

### Wirkstoffe, die durch CYP2C19 metabolisiert werden

Omeprazol ist ein moderater Hemmer von CYP2C19, des Enzyms, durch das Omeprazol hauptsächlich verstoffwechselt wird. Folglich kann der Metabolismus von gleichzeitig angewendeten Wirkstoffen, die ebenfalls über CYP2C19 verstoffwechselt werden, verringert und die systemische Exposition dieser Substanzen erhöht sein. Beispiele für derartige Wirkstoffe sind R-Warfarin und andere Vitamin-K-Antagonisten, Cilostazol, Diazepam und Phenytoin.

### Cilostazol

Omeprazol, das gesunden Probanden in einer Cross-Over-Studie in einer Dosis von 40 mg gegeben wurde, erhöhte  $C_{max}$  und AUC von Cilostazol um 18 % bzw. 26 % und die eines seiner aktiven Metaboliten um 29 % bzw. 69 %.

### Phenytoin

Es wird empfohlen, die Plasmakonzentration von Phenytoin während der ersten zwei Wochen nach Beginn einer Behandlung mit Omeprazol zu kontrollieren. Wenn eine Dosisanpassung von Phenytoin vorgenommen wurde, sollte nach dem Ende der Behandlung mit Omeprazol eine Kontrolle sowie eine weitere Dosisanpassung erfolgen.

### Unbekannter Mechanismus

#### Saquinavir

Die gleichzeitige Gabe von Omeprazol und Saquinavir/Ritonavir führte bei Patienten mit einer HIV-Infektion zu einer Erhöhung der Plasmaspiegel von Saquinavir um bis zu ca. 70 % bei guter Verträglichkeit.

#### Tacrolimus

Bei gleichzeitiger Anwendung von Omeprazol wurde über eine Erhöhung der Serumspiegel von Tacrolimus berichtet. Die Tacrolimus-Konzentrationen sowie die Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance) sollten verstärkt kontrolliert und die Tacrolimus-Dosis sollte gegebenenfalls angepasst werden.

### Wirkungen anderer Wirkstoffe auf die Pharmakokinetik von Omeprazol

Hemmer von CYP2C19 und/oder CYP3A4  
Da Omeprazol durch CYP2C19 und CYP3A4 metabolisiert wird, können Wirkstoffe, für die bekannt ist, dass sie

CYP2C19 oder CYP3A4 hemmen (wie z. B. Clarithromycin und Voriconazol), durch Erniedrigung der Stoffwechselrate von Omeprazol zu erhöhten Serumspiegeln von Omeprazol führen. Die gleichzeitige Behandlung mit Voriconazol führte zu einer mehr als doppelt so hohen Omeprazol-Exposition. Da hohe Dosen von Omeprazol gut vertragen wurden, ist eine Anpassung der Omeprazol-Dosis nicht generell erforderlich. Dennoch sollte bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung und wenn eine Langzeittherapie indiziert ist, eine Anpassung der Dosis in Erwägung gezogen werden.

### Induktoren von CYP2C19 und/oder CYP3A4

Wirkstoffe, für die bekannt ist, dass sie CYP2C19 oder CYP3A4 oder beide induzieren (wie z. B. Rifampicin und Johanniskraut) können durch Erhöhung der Stoffwechselrate von Omeprazol zu erniedrigten Omeprazol-Konzentrationen im Serum führen.

### Amoxicillin

#### Probenecid

Die gleichzeitige Anwendung von Probenecid wird nicht empfohlen. Probenecid vermindert die tubuläre Sekretion von Amoxicillin in der Niere. Die gleichzeitige Anwendung von Probenecid kann erhöhte und länger anhaltende Blutspiegel von Amoxicillin zur Folge haben.

#### Allopurinol

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.

#### Orale Antikoagulantien

Orale Antikoagulantien und Penicillin-Antibiotika finden breite Anwendung in der Praxis, und es liegen keine Berichte über Wechselwirkungen vor. Allerdings wurden in der Literatur Fälle von erhöhten Werten der International Normalised Ratio (INR) bei Patienten beschrieben, die mit Acenocoumarol oder Warfarin behandelt wurden und denen eine Behandlung mit Amoxicillin verordnet wurde. Wenn eine gemeinsame Anwendung notwendig ist, sollten zu Beginn und am Ende der Behandlung mit Amoxicillin die Prothrombinzeit oder der INR-Wert sorgfältig überwacht werden. Zusätzlich können Dosisanpassungen bei den oralen Antikoagulantien notwendig werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

#### Methotrexat

Penicilline können die Ausscheidung von Methotrexat verringern und damit eine mögliche Erhöhung der Toxizität verursachen.

### Clarithromycin

**Die Einnahme der folgenden Arzneimittel ist aufgrund möglicher schwerwiegender Arzneimittelwechselwirkungen strikt kontraindiziert:**

#### Cisaprid, Pimozid, Astemizol und Terfenadin

Es wurde berichtet, dass Clarithromycin die Plasmaspiegel von Cisaprid, Pimozid, Astemizol und Terfenadin erhöht. Bei Patienten, die gleichzeitig Clarithromycin und Cisaprid erhielten, wurden erhöhte Cisaprid-Spiegel berichtet. Dies kann zu einer Verlängerung des QT-Intervalls und Herzrhythmusstörungen einschließlich ventrikulärer Tachykardie, Kammerflimmern und Torsade de pointes führen. Ähnliche Wirkungen wurden bei Patienten beobachtet, die gleichzeitig Clarithromycin und Pimozid einnahmen (siehe Abschnitt 4.3).

Es wurde berichtet, dass Makrolide den Terfenadin-Metabolismus verändern, was zu höheren Terfenadin-Spiegeln führt. Dies stand gelegentlich mit Herzrhythmusstörungen wie Verlängerung des QT-Intervalls, ventrikulärer Tachykardie, Kammerflimmern und Torsade de pointes in Zusammenhang (siehe Abschnitt 4.3). Bei einer Studie mit 14 gesunden Probanden führte die gleichzeitige Verabreichung von Clarithromycin und Terfenadin zu einem zwei- bis dreifachen Anstieg des Serumspiegels des sauren Terfenadin-Metaboliten und zu einer Verlängerung des QT-Intervalls, was keine klinisch feststellbare Wirkung zur Folge hatte. Ähnliche Wirkungen wurden bei der gleichzeitigen Einnahme von Astemizol und anderen Makroliden beobachtet.

#### Ergotamin-Derivate

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 Ergotamin-Derivaten ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

#### HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (Statine)

Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin mit Lovastatin oder Simvastatin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt



## OME<sup>®</sup>P Plus Amoxicillin + Clarithromycin, 20 mg/1000 mg/500 mg magensaftresistente Hartkapseln/Filtabletten

4.3), da diese Statine im Wesentlichen durch CYP3A4 metabolisiert werden und die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin deren Plasmakonzentration erhöht, was zu einem erhöhten Risiko einer Myopathie einschließlich Rhabdomyolyse führt. Bei Patienten, welche Clarithromycin gemeinsam mit diesen beiden Statinen einnahmen, wurden Fälle von Rhabdomyolyse gemeldet. Falls die Behandlung mit Clarithromycin nicht vermieden werden kann, muss die Therapie mit Lovastatin oder Simvastatin während des Behandlungsverlaufes unterbrochen werden.

Bei der Verschreibung von Clarithromycin mit Statinen ist Vorsicht angezeigt. In Fällen, wenn eine gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin mit Statinen nicht vermieden werden kann, wird empfohlen, die niedrigste zugelassene Dosierung der Statine zu verschreiben. Die Verwendung eines anderen Statins, das CYP3A-unabhängig metabolisiert wird (z. B. Fluvastatin), ist in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 4.4). Patienten sollten auf Zeichen und Symptome einer Myopathie überwacht werden.

### Colchicin

Colchicin ist ein Substrat für CYP3A und für den Efflux-Transporter, P-Glycoprotein (P-gp). Von Clarithromycin und anderen Makroliden ist bekannt, dass sie CYP3A und P-gp hemmen. Bei gleichzeitiger Gabe von Clarithromycin und Colchicin kann die Hemmung von CYP3A und/oder P-gp durch Clarithromycin zu einer Erhöhung der systemischen Verfügbarkeit von Colchicin führen. 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.

### **Einfluss anderer Arzneimittel auf Clarithromycin**

**Von den folgenden Arzneimitteln ist bekannt bzw. wird vermutet, dass sie die Plasmakonzentrationen von Clarithromycin beeinflussen. Eine Clarithromycin-Dosisanpassung oder eine alternative Behandlung ist zu erwägen.**

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 füh-

ren. 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.

### 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 Clarithromycin-Dosisanpassung ist nicht notwendig.

### Ritonavir

Eine pharmakokinetische Studie zeigte, dass die gleichzeitige Anwendung von 200 mg Ritonavir (alle acht Stunden) und 500 mg Clarithromycin (alle 12 Stunden) zu einer ausgeprägten Hemmung der Clarithromycin-Verstoffwechslung führte. Bei gleichzeitiger Anwendung von Ritonavir nahm die maximale Konzentration ( $C_{max}$ ) von Clarithromycin um 31 %, die minimale Konzentration ( $C_{min}$ ) von Clarithromycin um 182 % und die AUC um 77 % zu. Es wurde eine im Wesentlichen komplette Hemmung der Bildung von 14-OH-Clarithromycin festgestellt. Aufgrund der großen therapeutischen Breite von Clarithromycin sollte bei Patienten mit normaler Nierenfunktion keine Dosisreduzierung erforderlich sein. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollten jedoch die folgenden Dosisanpassungen in Betracht gezogen werden: Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance ( $CL_{CR}$ ) von 30 bis 60 ml/min sollte die Clarithromycin-Dosis um 50 % reduziert werden. Bei Patienten mit  $CL_{CR} < 30$  ml/min sollte die Clarithromycin-Dosis um 75 % verringert werden. Bei gleichzeitiger Verabreichung von Ritonavir sollte eine Clarithromycin-Dosis von 1 g/Tag nicht überschritten werden.

### Efavirenz, Nevirapin, Rifampicin, Rifabutin und Rifapentin

Starke Induktoren des Cytochrom-P450-Stoffwechselsystems, wie z. B. Nevirapin, Rifampicin, Rifabutin, Rifapentin und Efavirenz, können die Verstoffwechslung

von Clarithromycin beschleunigen und damit die Plasmaspiegel und Bioverfügbarkeit von Clarithromycin um etwa 30-40 % senken, diejenige des ebenfalls mikrobiologisch aktiven Stoffwechselprodukts – 14(R)-Hydroxy-Clarithromycin – um etwa den gleichen Betrag erhöhen. Da das Verhältnis der mikrobiologischen Aktivität von Clarithromycin und seinem Hauptstoffwechselprodukt bei unterschiedlichen 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.

### Etravirin

Die Clarithromycinspiegel wurden durch Etravirin verringert; die Konzentrationen des aktiven Metaboliten 14-OH-Clarithromycin waren jedoch erhöht. Da 14-OH-Clarithromycin eine verringerte Aktivität gegenüber *Mycobacterium avium* complex (MAC) aufweist, ist die Aktivität gegen dieses Pathogen insgesamt verändert; daher sollten zur Behandlung des MAC Alternativen zu Clarithromycin in Betracht gezogen werden.

### **Einfluss von Clarithromycin auf andere Arzneimittel**

#### CYP3A-basierte Interaktionen

Es ist bekannt, dass Clarithromycin den CYP3A-basierten Arzneimittelstoffwechsel 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.

Dosisanpassungen können in Betracht gezogen werden und wenn möglich sollten die Serumkonzentrationen der hauptsächlich über CYP3A verstoffwechselten Arzneimittel bei Patienten, die gleichzeitig Clarithromycin erhalten, eng überwacht werden.

Von den folgenden Arzneimitteln oder Arzneimittelklassen ist bekannt bzw. wird vermutet, dass sie über das gleiche CYP3A-Isoenzym verstoffwechselt werden: Alprazolam, Astemizol, Carbamazepin, Cilostazol, Cisaprid, Ciclosporin, Disopyramid, Ergotaminalkaloide,





## OMEPR<sup>®</sup> Plus Amoxicillin + Clarithromycin, 20 mg/1000 mg/500 mg magensaftresistente Hartkapseln/Filtabletten

Lovastatin, Methylprednisolon, Midazolam, Omeprazol, orale Antikoagulanzen (z. B. Phenprocoumon, Warfarin, siehe Abschnitt 4.4), atypische Antipsychotika (wie Quetiapin), Pimozid, Chinidin, Rifabutin, Sildenafil, Simvastatin, Sirolimus, Tacrolimus, Terfenadin, Triazolam und Vinblastin. Diese Aufzählung ist nicht vollständig. Arzneimittel, mit denen Wechselwirkungen durch ähnliche Mechanismen über andere Isoenzyme innerhalb des Cytochrom-P450-Systems bestehen, sind u. a. Phenytoin, Theophyllin und Valproat.

**Bei der gleichzeitigen Einnahme eines der nachfolgenden Arzneimittel mit Clarithromycin sollte die Dosierung oder das Dosierungsschema dieser Arzneimittel angepasst werden oder eine Überwachung/Monitoring des Patienten vorgenommen werden.**

### 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 Serumkonzentrationen dieser Wirkstoffe wird empfohlen.

Nach Markteinführung wurde über Hypoglykämie bei gleichzeitiger Anwendung von Clarithromycin und Disopyramid berichtet. Daher sollte bei gleichzeitiger Gabe von Clarithromycin und Disopyramid der Blutzuckerspiegel überwacht werden.

### Orale Antidiabetika/Insulin

Die gleichzeitige Einnahme von Clarithromycin und oralen Antidiabetika und/oder Insulin kann zu signifikanten Hypoglykämien führen. Bei gleichzeitiger Einnahme kann bei bestimmten Antidiabetika wie Nateglinid, Repaglinid eine Hemmung des CYP3A-Enzyms durch Clarithromycin auftreten, was zu Hypoglykämie führen kann. Es wird eine sorgfältige Überwachung des Blutzuckerspiegels empfohlen.

### Carbamazepin

Während der Therapie mit Clarithromycin kann die Metabolisierung von Carbamazepin gehemmt sein. Infolgedessen ist eine Erhöhung der Serumkonzentration des Carbamazepins möglich, gegebenenfalls sollte eine Dosisreduzierung erwogen werden.

### Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil

Alle diese Phosphodiesterase-Inhibitoren werden, zumindest teilweise, über CYP3A verstoffwechselt und CYP3A kann bei

gleichzeitiger Gabe von Clarithromycin gehemmt werden. Es wurde berichtet, dass Erythromycin die systemische Verfügbarkeit (Area Under the Curve, AUC) von Sildenafil erhöht.

Die gleichzeitige Gabe von Clarithromycin mit Sildenafil, Tadalafil oder Vardenafil könnte möglicherweise zu einer Erhöhung des Phosphodiesterase-Inhibitors führen. In einer Studie, in der Vardenafil gleichzeitig mit Erythromycin (500 mg t.i.d.) verabreicht wurde, wurde eine Vervierfachung der Vardenafil-AUC und eine Verdreifachung der maximalen Vardenafil-Konzentration ( $C_{max}$ ) beobachtet.

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

### Theophyllin

Während der Therapie mit Clarithromycin kann die Metabolisierung von Theophyllin gehemmt sein. Infolgedessen ist eine Erhöhung der Serumkonzentration des Theophyllins möglich, gegebenenfalls sollte eine Dosisreduzierung erwogen werden.

### Tolterodin

Der primäre Weg der Metabolisierung von Tolterodin erfolgt über 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 ist kontraindiziert. Wird während der Clarithromycintherapie auch Midazolam intravenös oder oromukosal verabreicht, soll der Patient engmaschig überwacht werden, damit gegebenenfalls die Dosierung angepasst werden kann. Die Verabreichung von Midazolam über die Mundschleimhaut könnte die präsystemische Elimination des Arzneimittels umgehen und wird wahrscheinlich eher zu ähnlichen Interaktionen führen, wie sie nach intravenöser Gabe beobachtet werden, als zu den Interaktionen nach oraler Gabe.

Dieselben Vorsichtsmaßnahmen gelten auch bei der Verabreichung von ande-

ren 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.

### Zidovudin

Bei gleichzeitiger Therapie mit Clarithromycin und Zidovudin wurden bei Erwachsenen, infolge verminderter intestinaler Aufnahme, verminderte Serumspiegel von Zidovudin nachgewiesen. Daher sollte bei diesen Patienten eine um 4 Stunden versetzte Einnahme eingehalten werden.

### **Andere CYP3A-basierte Wechselwirkungen**

#### Omeprazol

Gesunden erwachsenen Probanden wurde alle 8 Stunden 500 mg Clarithromycin in Kombination mit 40 mg Omeprazol gegeben. Die Steady-State-Plasma-Konzentrationen von Omeprazol waren bei der gleichzeitigen Gabe von Clarithromycin erhöht (maximale Omeprazol-Konzentration ( $C_{max}$ ), systemische Verfügbarkeit ( $AUC_{0-24}$ ) und Eliminationshalbwertszeit erhöhten sich jeweils um 30 %, 89 % bzw. 34 %). Der über 24 Stunden gemittelte gastrale pH-Wert war 5,2 bei alleiniger Gabe von Omeprazol und 5,7 bei gleichzeitiger Gabe von Clarithromycin. (siehe auch Abschnitt Omeprazol)

Es liegen keine *in-vivo*-Daten von Menschen vor, die eine Wechselwirkung von Clarithromycin mit den folgenden Arzneimitteln beschreiben: Aprepitant, Eletripitan, Halofantrin und Ziprasidon. *In-vitro*-Daten weisen aber darauf hin, dass diese Arzneimittel CYP3A-Substrate sind, daher ist zur Vorsicht geraten, wenn diese gleichzeitig mit Clarithromycin angewendet werden.

### **Weitere Arzneimittel, von denen Spontanberichte oder Publikationen bezüglich einer Wechselwirkung mit Clarithromycin vorliegen**

#### **CYP3A-basierte Wechselwirkungen**

Es wurde über Wechselwirkungen von Erythromycin und/oder Clarithromycin



## OME<sup>®</sup>P Plus Amoxicillin + Clarithromycin, 20 mg/1000 mg/500 mg magensaftresistente Hartkapseln/Filtabletten

mit Bromocriptin, Ciclosporin, Tacrolimus, Sirolimus Rifabutin, Methylprednisolon, Vinblastin und Cilostazol, die über CYP3A verstoffwechselt werden, berichtet.

Die gleichzeitige Gabe von Erythromycin oder Clarithromycin mit einem Arzneimittel, das hauptsächlich über CYP3A verstoffwechselt wird, kann mit der Erhöhung der Arzneimittelkonzentrationen in Zusammenhang stehen, die sowohl die therapeutischen als auch die unerwünschten Wirkungen der Begleitmedikation verstärken oder verlängern. Eine Dosisanpassung sollte in Betracht gezogen werden und, wenn möglich, sollten die Serumkonzentrationen der hauptsächlich über CYP3A verstoffwechselten Arzneimittel bei Patienten, die gleichzeitig Erythromycin oder Clarithromycin erhalten, eng überwacht werden.

### Nicht CYP3A-basierte Wechselwirkungen

#### Phenytoin und Valproat

Zusätzlich gibt es Berichte zu Wechselwirkungen von Erythromycin oder Clarithromycin mit Arzneimitteln, die nicht über CYP3A verstoffwechselt werden. Dazu gehören Hexobarbital, Phenytoin und Valproat. Eine Bestimmung der Serumspiegel dieser Arzneimittel wird bei gleichzeitiger Gabe mit Clarithromycin empfohlen. Es wurde von erhöhten Serumwerten berichtet.

### Andere mögliche pharmakokinetische Wechselwirkungen von Bedeutung

#### Atazanavir

Sowohl Clarithromycin als auch Atazanavir sind Substrate und Inhibitoren von CYP3A und es gibt Hinweise auf bidirektionale Arzneimittelwechselwirkungen. Die gleichzeitige Gabe von Clarithromycin (500 mg 2 x täglich) mit Atazanavir (400 mg 1 x täglich) führte zu einem 2-fachen Anstieg der Clarithromycinexposition und zu einer 70%igen Reduktion der 14(R)-Hydroxy-Clarithromycin-Exposition, mit einer Steigerung der AUC von Atazanavir um 28 %.

Aufgrund der großen therapeutischen Breite für Clarithromycin sollte bei Patienten mit normaler Nierenfunktion keine Dosisreduktion nötig sein. Bei Vorliegen einer mäßigen Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance 30 bis 60 ml/min) sollte die Clarithromycindosis um 50 % reduziert werden.

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 30 ml/min soll die Clarithromycindosis um 75 % reduziert werden unter Verabreichung geeigneter Darreichungsformen.

Es soll die Tagesmaximaldosis von 1000 mg Clarithromycin bei gleichzeitiger

Einnahme von Proteaseinhibitoren nicht überschritten werden (siehe Abschnitt 4.2).

Für Indikationen, die nicht auf Infektionen durch den *M.-avium*-Komplex beruhen, sollte eine alternative Therapie in Erwägung gezogen werden.

Patienten, die gleichzeitig Atazanavir und Clarithromycin einnehmen, sollten bezüglich auftretender Auffälligkeiten oder Symptomen einer verstärkten oder verlängerten pharmakologischen Wirkung beobachtet werden.

#### Calciumkanalblocker

Wegen der Gefahr einer Hypotonie ist Vorsicht geboten bei der gleichzeitigen Anwendung von Clarithromycin und Calciumantagonisten, welche über CYP3A4 metabolisiert werden (z. B. Verapamil, Amlodipin, Diltiazem). Die Plasma-Konzentrationen von Clarithromycin sowie die des Calciumkanalblockers können aufgrund der Wechselwirkung erhöht sein. Bei Patienten, die gleichzeitig Clarithromycin und Verapamil einnahmen, wurden Hypotonie, Bradyarrhythmien und Laktatazidose beobachtet.

#### Saquinavir

Sowohl Clarithromycin als auch Saquinavir sind Substrate und Inhibitoren von CYP3A und es gibt Hinweise auf bidirektionale Arzneimittelwechselwirkungen.

Die gleichzeitige Gabe von Clarithromycin (500 mg b.i.d.) und Saquinavir (Gelatine-Weichkapsel, 1200 mg t.i.d.) an 12 gesunde Probanden resultierte in einer systemischen Verfügbarkeit im Steady State (AUC) und einer maximalen Konzentration ( $C_{max}$ ) von Saquinavir, die 177 % bzw. 187 % höher lagen als bei der alleinigen Gabe von Saquinavir. Die Werte für AUC und  $C_{max}$  von Clarithromycin waren um ca. 40 % höher als bei der alleinigen Gabe von Clarithromycin. Keine Dosisanpassung ist notwendig, wenn die beiden Arzneimittel für eine begrenzte Zeit mit den untersuchten Stärken und Darreichungsformen gleichzeitig eingenommen werden. Beobachtungen aus Arzneimittelwechselwirkungsstudien mit Gelatine-Weichkapseln sind nicht unbedingt übertragbar auf die Anwendung von Saquinavir-Tabletten. Beobachtungen aus Arzneimittelwechselwirkungsstudien mit ungeboostetem Saquinavir sind nicht unbedingt übertragbar auf die Wirkungen, die mit Saquinavir/Ritonavir zu sehen sind. Wenn Saquinavir gleichzeitig mit Ritonavir verabreicht wird, ist die mögliche Wirkung von Ritonavir auf Clarithromycin zu berücksichtigen (siehe Abschnitt „Einfluss anderer Arzneimittel auf Clarithromycin“).

### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

#### **Schwangerschaft**

##### Omeprazol

Die Ergebnisse von drei prospektiven epidemiologischen Studien (mehr als 1.000 Fälle, in denen es zu einer Exposition gekommen war) haben keine Hinweise auf unerwünschte Wirkungen von Omeprazol auf die Schwangerschaft oder auf die Gesundheit des Fetus/Neugeborenen ergeben.

##### Amoxicillin

Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf die Reproduktion schließen. Begrenzte Daten beim Menschen zur Verwendung von Amoxicillin während der Schwangerschaft weisen nicht auf ein erhöhtes Risiko von Geburtsfehlern hin. Amoxicillin kann während der Schwangerschaft angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen einer Behandlung das potenzielle Risiko überwiegt.

##### 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.

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

Eine Behandlung mit OMEP Plus während der Schwangerschaft sollte nur nach einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

#### **Stillzeit**

Omeprazol wird in die Muttermilch abgegeben, aber ein Einfluss auf das Kind ist bei Anwendung therapeutischer Dosen unwahrscheinlich.

Amoxicillin geht in in geringen Mengen in die Muttermilch über mit dem potenziellen Risiko einer Sensibilisierung. Folglich sind Durchfall und eine Pilzinfektion der Schleimhäute beim gestillten Säugling möglich, sodass eventuell abgestillt werden muss. Amoxicillin sollte während der Stillzeit nur nach einer Nutzen/Risiko-Abwägung durch den behandelnden Arzt angewendet werden.





## OMEPR<sup>®</sup> Plus Amoxicillin + Clarithromycin, 20 mg/1000 mg/500 mg magensaftresistente Hartkapseln/Filtabletten

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 Sprossspilzbesiedlung kommen, sodass das Stillen eventuell unterbrochen werden muss. Die Möglichkeit einer Sensibilisierung ist ebenfalls zu berücksichtigen.

Eine Behandlung mit OMEPR Plus während der Stillzeit sollte nur nach einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

### Fertilität

#### Amoxicillin

Es gibt keine Daten über die Auswirkungen von Amoxicillin auf die menschliche Fertilität. In reproduktiven Tierstudien wurden keine Effekte auf die Fertilität beobachtet.

#### Omeprazol

Tierexperimentelle Studien mit Omeprazol haben bei oraler Anwendung keine Hinweise auf einen Einfluss auf die Fertilität gezeigt.

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

#### Omeprazol

Es ist nicht wahrscheinlich, dass Omeprazol Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit oder das Bedienen von Maschinen hat. Nebenwirkungen wie Schwindel und Sehstörungen können auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten nicht Autofahren oder Maschinen bedienen, wenn sie beeinträchtigt sind.

#### Amoxicillin

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Allerdings kann es zu Nebenwirkungen (z. B. allergischen Reaktionen, Schwindel, Krampfanfällen) kommen, die die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen können (siehe Abschnitt 4.8).

#### Clarithromycin

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Das Risiko von Benommenheit, Schwindel, Verwirrtheit und Desorientierung, die im Zusammenhang mit dem Arzneimittel auftreten können, sollte berücksichtigt werden, bevor der Patient ein Fahrzeug fährt oder Maschinen bedient.

### 4.8 Nebenwirkungen

In klinischen Studien zur Durchführung

der Eradikationstherapie mit Omeprazol, Amoxicillin und Clarithromycin wurde über das Auftreten folgender Nebenwirkungen berichtet:

Die häufigsten Nebenwirkungen in diesen Studien waren Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen.

Für die Einzelsubstanzen sind weitere Nebenwirkungen bekannt geworden, die jedoch nur zum Teil bei der Durchführung einer Eradikationstherapie beobachtet wurden.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

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

Siehe Tabellen auf den Seiten 10 bis 14

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte  
Abt. Pharmakovigilanz  
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3  
D-53175 Bonn  
Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de)  
anzuzeigen.

### 4.9 Überdosierung

#### Omeprazol

Es liegen begrenzte Informationen zu den Wirkungen einer Überdosierung mit Omeprazol bei Menschen vor. In der Literatur sind Dosen von bis zu 560 mg beschrieben worden und es gibt gelegentliche Berichte, nach denen orale Einzeldosen von bis zu 2.400 mg Omeprazol erreicht wurden (dem 120fachen der üblichen empfohlenen klinischen Dosierung). Es ist über Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, Bauchschmerzen, Durchfall und Kopfschmerzen berichtet worden. Apathie, Depression und Verwirrung sind in Einzelfällen beschrieben worden.

Die beschriebenen Symptome in Verbindung mit einer Omeprazol-Überdosierung waren vorübergehend und es wurde nicht

über schwerwiegende Folgen berichtet. Die Eliminationsrate war bei erhöhten Dosen unverändert (Kinetik erster Ordnung). Falls eine Behandlung erforderlich ist, erfolgt diese symptomatisch.

### Amoxicillin

#### Symptome und Anzeichen einer Überdosierung

Es kann zu gastrointestinalen Symptomen (wie Übelkeit, Erbrechen und Durchfall) und zu Störungen des Flüssigkeits- und Elektrolythaushalts kommen. Es wurde eine Amoxicillin-Kristallurie beschrieben, die in einigen Fällen zu einer Niereninsuffizienz führte.

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

Eine Überdosierung durch Clarithromycin 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 anamnestic bekannter zyklischer Depression nahm in suizidaler Absicht 8 g Clarithromycin ein und zeigte daraufhin paranoides Verhalten, einen verwirrten Geisteszustand sowie Hypokaliämie und geringgradige Hypoxämie.



**OMEP® Plus Amoxicillin + Clarithromycin, 20 mg/1000 mg/500 mg  
magensaftresistente Hartkapseln/Filtabletten**

Omeprazol

Tabelle 2: Nebenwirkungen von Omeprazol

Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>				
		Thrombozytopenie, Leukopenie	Panzytopenie, Agranulozytose	
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>				
		Überempfindlichkeitsreaktionen, z. B. Fieber, angioneurotisches Ödem und anaphylaktische Reaktion/Schock		
<b>Stoffwechsel und Ernährungsstörungen</b>				
		Hyponatriämie		Hypomagnesiämie – eine schwere Hypomagnesiämie kann zu Hypokalzämie führen. Hypomagnesiämie kann auch mit einer Hypokaliämie verbunden sein.
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>				
	Schlaflosigkeit	Erregungszustände, Verwirrtheit, Depressionen	Aggressivität, Halluzinationen	
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>				
Kopfschmerzen	Schwindel, Parästhesien, Schläfrigkeit	Geschmacksveränderungen		
<b>Augenerkrankungen</b>				
		Verschwommensehen		
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>				
	Vertigo			
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>				
		Bronchospasmen		
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>				
Bauchschmerzen, Verstopfung, Durchfall, Blähungen, Übelkeit/Erbrechen, Drüsenpolypen des Fundus (gutartig)		Mundtrockenheit, Mundschleimhautentzündung, gastrointestinale Candidiasis		mikroskopische Kolitis
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>				
	erhöhte Leberenzymwerte	Hepatitis mit und ohne Gelbsucht	Leberversagen, Enzephalopathie bei Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung	
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>				
	Dermatitis, Juckreiz, Hautausschlag, Urtikaria	Haarausfall, Photosensibilität	Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, toxisch epidermale Nekrolyse (TEN)	subakuter kutaner Lupus erythematodes (siehe Abschnitt 4.4)
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>				
		Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen	Muskelschwäche	
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>				
		interstitielle Nephritis		
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>				
			Gynäkomastie	
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>				
	Unwohlsein, periphere Ödeme	vermehrtes Schwitzen		



**OMEPR<sup>®</sup> Plus Amoxicillin + Clarithromycin, 20 mg/1000 mg/500 mg  
magensaftresistente Hartkapseln/Filtabletten**

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit von Omeprazol wurde an insgesamt 310 Kindern zwischen 0 und 16 Jahren mit magensäurebedingter Erkrankung untersucht. Zur Sicherheit bei der Langzeitbehandlung liegen begrenzte Daten von 46 Kindern vor, die im Rahmen einer klinischen Studie bis zu 749 Tage lang eine Erhaltungstherapie mit Omeprazol zur Behandlung einer schweren erosiven Ösophagitis erhielten. Das Nebenwirkungsprofil war generell dasselbe wie bei Erwachsenen sowohl bei einer Kurzzeit- als auch bei einer Langzeitbehandlung. Es liegen keine Daten zur Wirkung einer Langzeitbehandlung mit Omeprazol auf die Pubertät oder das Wachstum vor.

**Amoxicillin**

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Durchfall, Übelkeit und Hautausschlag.

Die Nebenwirkungen von Amoxicillin aus klinischen Studien und aus Berichten nach Markteinführung sind im Folgenden nach MedDRA-Systemorganklassen aufgeführt.

Die Mehrheit der unten gelisteten Nebenwirkungen betreffen nicht nur Amoxicillin, sondern können auch bei Verwendung anderer Penicilline auftreten.

Außer es ist anders angeführt, wurde die Häufigkeit der Nebenwirkungen aus Berichten nach Markteinführung aus mehr als 30 Jahren abgeleitet.

**Tabelle 3: Nebenwirkungen von Amoxicillin**

Häufig	Gelegentlich	Sehr selten
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>		
		mukokutane Candidose
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>		
		reversible Leukopenie (einschließlich schwere Neutropenie oder Agranulozytose), reversible Thrombozytopenie und hämolytische Anämie. Verlängerung der Blutungszeit und der Prothrombinzeit (siehe Abschnitt 4.4).
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>		
		Wie bei anderen Antibiotika, schwere allergische Reaktionen, einschließlich angioneurotischen Ödemen, Anaphylaxie (siehe Abschnitt 4.4), Überempfindlichkeit wie bei Serumkrankheit und allergische Vaskulitis. Wenn eine Überempfindlichkeitsreaktion gemeldet wird, muss die Behandlung beendet werden (siehe auch Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes).
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>		
		Hyperkinese, Schwindel und Krampfanfälle. Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen oder bei solchen, die hohe Dosen bekommen, kann es zu Krampfanfällen kommen.
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>		
<i>Daten aus klinischen Studien*:</i> Durchfall und Übelkeit	<i>Daten aus klinischen Studien*:</i> Erbrechen	<i>Daten nach Markteinführung:</i> Antibiotika-assoziierte Kolitis (einschließlich pseudomembranöse Kolitis und hämorrhagische Kolitis, siehe Abschnitt 4.4), schwarze Haarzunge





**OMEP® Plus Amoxicillin + Clarithromycin, 20 mg/1000 mg/500 mg  
magensaftresistente Hartkapseln/Filtabletten**

Fortsetzung von Tabelle 3

Häufig	Gelegentlich	Sehr selten
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>		
		Hepatitis und cholestatischer Ikterus. Ein moderater Anstieg von AST und/oder ALT. Die Bedeutung eines Anstiegs von AST und/oder ALT ist unklar.
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>		
<i>Daten aus klinischen Studien*:</i> Hautausschlag	<i>Daten aus klinischen Studien*:</i> Urtikaria und Pruritus	<i>Daten nach Markteinführung:</i> Hautreaktionen wie Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, bullöse und exfoliative Dermatitis, akute generalisierte exanthemische Pustulose (AGEP) (siehe Abschnitt 4.4) und Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS). Siehe auch „Erkrankungen des Immunsystems“.
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>		
		interstitielle Nephritis; Kristallurie (siehe Abschnitte 4.4 und 4.9)

\* Das Auftreten dieser Nebenwirkungen wurde abgeleitet von klinischen Studien mit ungefähr 6.000 erwachsenen und pädiatrischen Patienten, die Amoxicillin einnahmen.

**Clarithromycin**

**a) Zusammenfassung des Sicherheitsprofils von Clarithromycin**

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei Erwachsenen und pädiatrischen Populationen, die Clarithromycin eingenommen haben, waren: Bauchschmerzen, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen und 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 vorausgegangene Infektionen mit Mycobakterien beobachtet.

In Tabelle 4 wurden alle Nebenwirkungen aus klinischen Studien und aus Post-Marketing-Erfahrungen sämtlicher Clarithromycin-Darreichungsformen und -Stärken berücksichtigt.

**Tabelle 4: Nebenwirkungen von Clarithromycin**

Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>		
	Cellulitis <sup>1</sup> , Candidosen, Gastroenteritis <sup>2</sup> , Infektion <sup>3</sup> , vaginale Infektion	pseudomembranöse Kolitis, Erysipel
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>		
	Leukopenie, Neutropenie <sup>4</sup> , Thrombozythämie <sup>3</sup> , Eosinophilie <sup>4</sup>	Agranulozytose, Thrombozytopenie
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>		
	anaphylaktoide Reaktion <sup>1</sup> , Überempfindlichkeit	anaphylaktische Reaktion, Angioödem
<b>Stoffwechsel und Ernährungsstörungen</b>		
	Anorexie, verringerter Appetit	
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>		
Schlaflosigkeit	Ängstlichkeit, Nervosität <sup>3</sup>	psychotische Störung, Verwirrtheit, Depersonalisation, Depression, Desorientierung, Halluzinationen, Alpträume, Manie



**OMEP® Plus Amoxicillin + Clarithromycin, 20 mg/1000 mg/500 mg  
magensaftresistente Hartkapseln/Filtabletten**

Fortsetzung von Tabelle 4

Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>		
Dysgeusie, Kopfschmerzen, Geschmacksstörung	Bewusstseinsverlust <sup>1</sup> , Dyskinesie <sup>1</sup> , Benommenheit, Somnolenz <sup>5</sup> , Tremor	Krampfanfälle, Ageusie, Parosmie, Anosmie, Parästhesie
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>		
	Schwindel, Schwerhörigkeit, Tinnitus	Hörverluste (nach Absetzen des Arzneimittels meist reversibel)
<b>Herzerkrankungen</b>		
	Herzstillstand <sup>1</sup> , Vorhofflimmern <sup>1</sup> , QT-Intervallverlängerung auf dem EKG, Extrasystole <sup>1</sup> , Palpitation	„Torsade de pointes“, ventrikuläre Tachykardien, Kammerflimmern
<b>Gefäßerkrankungen</b>		
Vasodilatation <sup>1</sup>		Blutungen
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>		
	Asthma <sup>1</sup> , Epistaxis <sup>2</sup> , Lungenembolie <sup>1</sup>	
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>		
Durchfall, Erbrechen, Dyspepsie, Übelkeit, Bauchschmerzen,	Ösophagitis <sup>1</sup> , gastroösophageale Refluxkrankheit <sup>2</sup> , Gastritis, Proktalgie <sup>2</sup> , Stomatitis, Glossitis, Blähbauch <sup>4</sup> , Obstipation, Mundtrockenheit, Aufstoßen, Flatulenz	akute Pankreatitis, Verfärbung der Zunge, Verfärbung der Zähne
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>		
abnormer Leberfunktionstest	Cholestase <sup>4</sup> , Hepatitis <sup>4</sup> , erhöhte Alanin-Aminotransferase, erhöhte Aspartat-Aminotransferase, erhöhte Gamma-Glutamyl-Transferase <sup>4</sup>	Leberfunktionsstörungen, hepatozelluläre und/oder cholestatische Hepatitis mit oder ohne Ikterus
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>		
Ausschlag, Hyperhidrose	bullöse Dermatitis <sup>1</sup> , Pruritus, Urtikaria, makulopapulöser Ausschlag <sup>3</sup>	Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, Überempfindlichkeitsreaktionen mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (Hypersensitivitätssyndrom DRESS), akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP), Akne
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>		
	Muskelspasmen <sup>3</sup> , Steifigkeit des Bewegungsapparats <sup>1</sup> , Myalgie <sup>2</sup>	Rhabdomyolyse <sup>2,6</sup> , Myopathie
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>		
	erhöhter Kreatininspiegel im Blut <sup>1</sup> , erhöhter Ureaspiegel im Blut <sup>1</sup>	Nierenversagen, interstitielle Nephritis
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>		
	Unwohlsein <sup>4</sup> , Pyrexie <sup>3</sup> , Asthenie, Brustschmerzen <sup>4</sup> , Schüttelfrost <sup>4</sup> , Erschöpfung <sup>4</sup>	



**OMEP® Plus Amoxicillin + Clarithromycin, 20 mg/1000 mg/500 mg  
magensaftresistente Hartkapseln/Filtabletten**

Fortsetzung von Tabelle 4

Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
<b>Untersuchungen</b>		
	abnormes Albumin-Globulin-Verhältnis <sup>1</sup> , erhöhte alkalische Phosphatase im Blut <sup>4</sup> , erhöhte Laktatdehydrogenase im Blut <sup>4</sup>	INR (International Normalized Ratio) erhöht, verlängerte Prothrombinzeit, abnorme Urinfarbe
<p>*Da diese Reaktionen von einer Population unbekannter Größe freiwillig berichtet wurden, ist es nicht immer möglich, die Häufigkeit zuverlässig zu schätzen oder einen kausalen Zusammenhang zur Medikamentenexposition herzustellen. Die Patientenexposition für Clarithromycin wird auf mehr als 1 Mrd. Patientenbehandlungstage geschätzt.</p> <p><sup>1</sup> UAW nur beim Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung berichtet.  <sup>2</sup> UAW nur bei den Retardtabletten berichtet.  <sup>3</sup> UAW nur beim Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen berichtet.  <sup>4</sup> UAW nur bei den Tabletten mit schneller Wirkstofffreisetzung berichtet.  <sup>5, 6</sup> siehe Abschnitt b)</p>		

**b) Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen**

In einigen der Berichte über eine Rhabdomyolyse wurde Clarithromycin gleichzeitig mit Statinen, Fibraten, Colchicin oder Allopurinol angewendet (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Es liegen Post-Marketing-Berichte von Arzneimittelwechselwirkungen und Wirkungen auf das Zentralnervensystem (ZNS, z.B. Schläfrigkeit und Verwirrung) bei gleichzeitiger Einnahme von Clarithromycin und Triazolam vor. Es wird empfohlen, den Patienten bezüglich verstärkter pharmakologischer Wirkungen auf das ZNS zu überwachen (siehe Abschnitt 4.5).

Spezielle Population: Nebenwirkungen bei immungeschwächten Patienten (siehe Absatz d).

**c) Pädiatrische Populationen**

Es wird erwartet, dass die Häufigkeit, die Art und der Schweregrad der Nebenwirkungen bei Kindern gleich sind wie bei Erwachsenen.

**d) Andere spezielle Populationen**

Immungeschwächte Patienten

Bei AIDS-Patienten und Patienten mit anderweitig geschwächtem Immunsystem, die über längere Zeiträume wegen mykobakterieller Infektionen mit Clarithromycin in höheren Dosierungen behandelt wurden, war es oft schwierig, Nebenwirkungen, die möglicherweise mit der Clarithromycin-Therapie zusammenhängen, von zugrundeliegenden Anzeichen der HIV-Erkrankung (HIV: Humanes Immundefizienz-Virus) oder einer interkurrenten Krankheit zu unterscheiden.

Bei erwachsenen Patienten, die mit einer Tagesdosis von 1000 mg bzw. 2000 mg Clarithromycin behandelt wurden, wurden am häufigsten folgende Nebenwirkungen berichtet: Übelkeit, Erbrechen, Geschmacksstörungen, Bauchschmerzen, Diarrhö, Ausschlag, Blähungen, Kopfschmerzen, Verstopfung, Hörstörungen, Anstieg von Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transferase (SGOT) und Serum-Glutamat-Pyruvat-Transferase (SGPT). Zusätzlich traten mit geringer Häufigkeit u. a. Dyspnoe, Schlaflosigkeit und Mundtrockenheit auf. Die Inzidenzen waren bei mit 1000 mg und 2000 mg behandelten Patienten vergleichbar, aber gewöhnlich 3- bis 4-mal so häufig bei Patienten, die eine Tagesdosis von 4000 mg Clarithromycin erhielten.

Bei diesen immungeschwächten Patienten wurden bei der Auswertung der Laborwerte jeweils die Werte analysiert, die sich außerhalb der schwerwiegend anormalen Werte (d. h. der extremen Ober- bzw. Untergrenze) für den betreffenden Test befanden. Ausgehend von diesen Kriterien wiesen etwa 2 % bis 3 % der Patienten, die täglich 1000 mg oder 2000 mg Clarithromycin erhielten, einen schwerwiegend anormalen SGOT- und SGPT-Anstieg sowie anormal niedrige Leukozyten- und Thrombozytenzahlen auf. Bei einem geringeren Prozentsatz der Patienten in diesen beiden Dosisgruppen waren auch erhöhte Blutharnstoff-Stickstoff-Werte zu verzeichnen. Bei Patienten, die täglich 4000 mg erhielten, wurde für alle Parameter außer den Leukozyten eine geringfügig höhere Inzidenz anormaler Werte festgestellt.





## OMEPR<sup>®</sup> Plus Amoxicillin + Clarithromycin, 20 mg/1000 mg/500 mg magensaftresistente Hartkapseln/Filtabletten

### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

#### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:  
Kombination zur Eradikation von *Helicobacter pylori*  
ATC-Code: A02BD05

Der größte Teil der klinischen Erfahrung aus kontrollierten, randomisierten Studien zeigt, dass mit Omeprazol 2-mal 20 mg in der Kombination mit 2 Antibiotika, z. B. Amoxicillin und Clarithromycin oder Metronidazol und Amoxicillin oder Clarithromycin und Metronidazol, über 1 Woche eine 80 %ige Eradikationsrate bei Patienten mit gastroduodenalen Ulcera erzielt werden kann. Wie erwartet, werden bei Patienten, die mit Metronidazol-resistenten Keimen infiziert sind, signifikant niedrigere Eradikationsraten erzielt. Deshalb sollten Informationen über die örtliche Häufigkeit von Resistenzen und örtliche Therapierichtlinien bei der Auswahl des geeigneten Regimes für die Eradikationstherapie berücksichtigt werden. Weiterhin sollte bei Patienten mit fortdauernder Infektion die Möglichkeit einer sekundären Resistenzentwicklung (bei Keimen mit primärer Empfindlichkeit) gegenüber einem antibakteriell wirkenden Mittel für die Auswahl des Zweitregimes in Betracht gezogen werden.

Weiterhin zeigen klinische Studien, dass nach einer erfolgreichen Eradikation bei Patienten mit peptischer Ulkuserkrankung die Rezidivraten, im Vergleich zum natürlichen Verlauf der Krankheit mit fortdauernder Infektion, für Duodenalulzera und wahrscheinlich auch für Magenzulzera außergewöhnlich niedrig sind.

#### Omeprazol

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel bei peptischem Ulkus und gastroesophagealer Refluxkrankheit, Protonenpumpenhemmer  
ATC-Code: A02BC01

#### Wirkmechanismus

Omeprazol, ein razemisches Gemisch aus zwei Enantiomeren, vermindert die Sekretion von Magensäure über einen hochgradig zielgerichteten Wirkmechanismus. Es ist ein spezifischer Hemmer der Protonenpumpe in der Parietalzelle. Es wirkt schnell und kontrolliert bei einer einmal täglichen Gabe die Beschwerden durch reversible Hemmung der Sekretion von Magensäure.

Omeprazol ist eine schwache Base und wird im stark sauren Milieu der intrazellulären Canaliculi in der Parietalzelle, wo es das Enzym H<sup>+</sup>K<sup>+</sup>-ATPase – die Protonenpumpe – hemmt, konzentriert und in die aktive Form umgewandelt. Diese Wirkung auf den letzten Schritt der Magensäurebil-

dung ist dosisabhängig und sorgt stimulusunabhängig für eine hochgradig wirksame Hemmung sowohl der basalen als auch der stimulierbaren Säuresekretion.

#### Pharmakodynamische Wirkungen

Alle beobachteten pharmakodynamischen Wirkungen können mit der Wirkung von Omeprazol auf die Säuresekretion erklärt werden.

#### Wirkungen auf die Magensäuresekretion

Die orale Gabe von Omeprazol einmal täglich bewirkt eine schnelle und effektive Hemmung der Magensäuresekretion am Tag und in der Nacht, wobei die maximale Wirkung innerhalb von vier Behandlungstagen erreicht wird. Mit 20 mg Omeprazol wird bei Patienten mit Ulcus duodeni eine mittlere Reduktion der intragastrischen Azidität von mindestens 80 % über 24 Stunden aufrechterhalten, wobei die durchschnittliche maximale Penta-gastrin-stimulierte Säureproduktion 24 Stunden nach der Anwendung um 70 % vermindert ist.

Durch die orale Gabe von 20 mg Omeprazol wird bei Patienten mit Ulcus duodeni während eines Zeitraums von 24 Stunden im Magen für durchschnittlich 17 Stunden ein pH-Wert von  $\geq 3$  aufrechterhalten.

Als Folge der verringerten Säuresekretion und der intragastrischen Azidität reduziert/normalisiert Omeprazol dosisabhängig die Säure-Exposition der Speiseröhre bei Patienten mit gastroösophagealer Refluxkrankheit. Die Hemmung der Säuresekretion steht in Beziehung zur Fläche unter der Plasma-Konzentrationszeitkurve (AUC) von Omeprazol und nicht zur tatsächlichen Plasmakonzentration zu einem bestimmten Zeitpunkt.

Während der Therapie mit Omeprazol wurde keine Tachyphylaxie beobachtet.

#### Wirkungen auf *H. pylori*

Es besteht ein Zusammenhang zwischen *H. pylori* und peptischen Ulkuserkrankungen, einschließlich Ulcera duodeni und Magengeschwür. *H. pylori* ist ein bedeutender Faktor für die Entwicklung einer Gastritis. *H. pylori* zusammen mit Magensäure sind bedeutende Faktoren für die Entwicklung einer peptischen Ulkuserkrankung. *H. pylori* ist ein bedeutender Faktor für die Entwicklung einer atrophischen Gastritis, die mit einem erhöhten Risiko für das Entstehen eines Magenkarzinoms einhergeht.

Die Eradikation von *H. pylori* mit Omeprazol und Antibiotika ist mit einer hohen Heilungsrate und langfristiger Remission der peptischen Ulkuserkrankungen verbunden.

Zweifachtherapien wurden geprüft mit dem Ergebnis, dass diese weniger wirksam sind als Dreifachtherapien. Sie könnten jedoch für Fälle in Erwägung gezogen werden, bei denen die Verwendung einer Dreifachkombination aufgrund von Hypersensibilität ausgeschlossen ist.

#### Andere mit der Säurehemmung verbundene Wirkungen

Während der Langzeitbehandlung wurden Magendrüsenzysten mit etwas erhöhter Häufigkeit gemeldet. Diese Veränderungen sind eine physiologische Folge der ausgeprägten Hemmung der Säuresekretion; sie sind gutartig und scheinen reversibel zu sein.

Ein verringerter Säuregrad im Magen erhöht, unabhängig von den möglichen Ursachen (einschließlich Protonenpumpenhemmer), die Anzahl der Bakterien im Magen, die normalerweise den Magen-Darm-Trakt besiedeln. Eine Therapie mit säurereduzierenden Substanzen kann das Risiko für Magen-Darm-Infektionen, wie z. B. mit *Salmonella*, *Campylobacter* und *Clostridium difficile* leicht erhöhen.

Während der Behandlung mit sekretionshemmenden Arzneimitteln steigt das Serumgastrin als Reaktion auf die verminderte Säuresekretion an. 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 Spektrum  
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, sodass das



# OMEP® Plus Amoxicillin + Clarithromycin, 20 mg/1000 mg/500 mg magensaftresistente Hartkapseln/Filtabletten

Wirkspektrum von Amoxicillin allein keine Erreger umfasst, die diese Enzyme bilden.

### Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

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

### Resistenzmechanismen

Die zwei wichtigsten Resistenzmechanismen gegenüber Amoxicillin sind:

- Inaktivierung durch bakteriellen Beta-laktamasen
- Veränderung der PBPs, 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

Die MHK-Grenzwerte für Amoxicillin sind diejenigen des „European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)“ Version 5.0.

Erreger	MHK Grenzwerte (mg/L)	
	Empfindlich $\leq$	Resistent $\geq$
Enterobacteriaceae	8 <sup>1</sup>	8
<i>Staphylococcus</i> spp.	Anmerkung <sup>2</sup>	Anmerkung <sup>2</sup>
<i>Enterococcus</i> spp.	4	8
Streptokokken Gruppen A, B, C und G	Anmerkung <sup>4</sup>	Anmerkung <sup>4</sup>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Anmerkung <sup>5</sup>	Anmerkung <sup>5</sup>
Viridans-Gruppe Streptokokken	0,5	2
<i>Haemophilus influenzae</i>	2 <sup>6</sup>	2 <sup>6</sup>
<i>Moraxella catarrhalis</i>	Anmerkung <sup>7</sup>	Anmerkung <sup>7</sup>
<i>Neisseria meningitidis</i>	0,125	1
Gram-positive Anaerobier außer <i>Clostridium difficile</i> <sup>8</sup>	4	8
Gram-negative Anaerobier	0,5	2
<i>Helicobacter pylori</i>	0,125 <sup>9</sup>	0,125 <sup>9</sup>
<i>Pasteurella multocida</i>	1	1
Nicht Spezies-bezogene Grenzwerte <sup>10</sup>	2	8

<sup>1</sup> Wildtyp-Enterobacteriaceae sind kategorisiert als empfindlich gegen Aminopenicilline. Einige Länder bevorzugen die Kategorisierung der Wildtyp-Isolate von *E. coli* und *P. mirabilis* als Zwischenprodukte. In diesem Fall sollte der MHK Grenzwert  $S \leq 0,5$  mg/L verwendet werden.

<sup>2</sup> Die meisten Staphylokokken sind Penicillinase-Erzeuger, welche resistent gegen Amoxicillin sind. Methicillin-resistente Isolate sind, bis auf wenige Ausnahmen, resistent gegen alle Beta-Laktam-Agenzien.

<sup>3</sup> Empfindlichkeit gegen Amoxicillin kann auf Ampicillin zurückzuführen sein.

<sup>4</sup> Die Empfindlichkeit der Streptokokken Gruppen A, B, C und G gegen Penicilline erschließt sich aus der Benzylpenicillin-Empfindlichkeit.

<sup>5</sup> Grenzwerte beziehen sich nur auf nicht-Meningitis-Isolate. Bei Isolaten, die als Zwischenprodukte von Ampicillin kategorisiert werden, sollte die orale Behandlung mit Amoxicillin vermieden werden. Die Empfindlichkeit kann aus der MHK von Ampicillin geschlossen werden.

<sup>6</sup> Grenzwerte beziehen sich auf die intravenöse Anwendung. Betalaktamase-positive Isolate sollten als resistent angesehen werden.

<sup>7</sup> Betalaktamase-Produzierende sollten als resistent angesehen werden.

<sup>8</sup> Die Empfindlichkeit gegen Amoxicillin kann von Benzylpenicillin abgeleitet werden.

<sup>9</sup> Die Grenzwerte beziehen sich auf epidemiologische Cut-Off-Werte (ECOFFs), die Wildtyp-Isolate von solchen mit reduzierter Empfindlichkeit unterscheiden.

<sup>10</sup> Die nicht Spezies-bezogenen Grenzwerte beziehen sich auf Dosen von mindestens 0,5 g x 3 oder 4 Dosen täglich (1,5 bis 2 g/Tag).

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

#### Üblicherweise empfindliche Erreger

Aerobe Gram-positive Mikroorganismen:  
*Enterococcus faecalis*  
 betahämolisierende Streptokokken (Gruppen A, B, C und G)  
*Listeria monocytogenes*

### Spezies, bei denen eine erworbene Resistenz ein Problem darstellen kann

#### Aerobe Gram-negative Mikroorganismen:

*Escherichia coli*  
*Haemophilus influenzae*  
*Helicobacter pylori*  
*Proteus mirabilis*  
*Salmonella typhi*  
*Salmonella paratyphi*  
*Shigella* spp.  
*Pasteurella multocida*  
*Vibrio cholerae*

#### Aerobe Gram-positive Mikroorganismen:

Koagulase-negative Staphylokokken  
*Staphylococcus aureus* £  
*Streptococcus pneumoniae*  
 Viridans-Gruppe-Streptokokken

#### Anaerobe Gram-positive Mikroorganismen:

*Clostridium* spp.

#### Anaerobe Gram-negative Mikroorganismen:

*Fusobacterium* spp.

#### Andere Mikroorganismen:

*Borrelia burgdorferi*

### Von Natur aus resistente Organismen †

#### Aerobe Gram-positive Mikroorganismen:

*Enterococcus faecium* †

#### Aerobe Gram-negative Mikroorganismen:

*Acinetobacter* spp.  
*Enterobacter* spp.  
*Klebsiella* spp.  
*Pseudomonas* spp.

#### Anaerobe Gram-negative Mikroorganismen:

*Bacteroides* spp. (einige Stämme von *Bacteroides fragilis* sind resistent)

#### Andere Mikroorganismen:

*Chlamydia* spp.  
*Mycoplasma* spp.  
*Legionella* spp.

† Natürliche mittlere Empfindlichkeit in Abwesenheit von erworbenen Resistenzmechanismen.

£ Beinahe alle *S.-aureus*-Stämme sind resistent gegen Amoxicillin, da sie Penicillinase produzieren. Zusätzlich sind alle Methicillin-resistenten Stämme auch resistent gegen Amoxicillin.

Die aktuellen Resistenzdaten für Deutschland (Stand: Januar 2017) finden Sie in folgender Tabelle:

#### Üblicherweise empfindliche Spezies

#### Aerobe Gram-positive Mikroorganismen:

*Enterococcus faecalis*

*Listeria monocytogenes* °

*Staphylococcus aureus* (Penicillin-sensibel)



# OMEP® Plus Amoxicillin + Clarithromycin, 20 mg/1000 mg/500 mg magensaftresistente Hartkapseln/Filtabletten

<i>Streptococcus pneumoniae</i> (inkl. Penicillin-intermediärer Stämme)
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Streptokokken der „Viridans“-Gruppe ° ^
<u>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</u>
<i>Helicobacter pylori</i> °
<u>Anaerobe Mikroorganismen</u>
<i>Fusobacterium nucleatum</i> °
<b>Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können</b>
<u>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</u>
<i>Enterococcus faecium</i> +
<i>Staphylococcus aureus</i> +
<i>Staphylococcus epidermidis</i> +
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> +
<i>Staphylococcus hominis</i> +
<u>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</u>
<i>Campylobacter jejuni</i>
<i>Escherichia coli</i> N +
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i> +
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<i>Neisseria meningitidis</i>
<i>Proteus mirabilis</i> N
<i>Salmonella enterica</i> (Enteritis-Salmonellen) N
<i>Shigella</i> spp. N
<u>Anaerobe Mikroorganismen</u>
<i>Prevotella</i> spp.
<b>Von Natur aus resistente Spezies</b>
<u>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</u>
<i>Staphylococcus aureus</i> (Penicillin-resistent)
<u>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</u>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Klebsiella</i> ssp.
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<u>Anaerobe Mikroorganismen</u>
<i>Bacteroides</i> spp.
<u>Andere Mikroorganismen</u>
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydomphila</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> spp.

° Bei Veröffentlichung der Tabelle lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.

+ In mindestens einer Region liegt die Resistenzrate bei über 50%.

^ Sammelbezeichnung für eine heterogene Gruppe von Streptokokken-Spezies. Resistenzrate kann in Abhängigkeit von der vorliegenden Streptokokken-Spezies variieren.

N Das Nationale Antibiotika-Sensitivitätstest-Komitee für Deutschland (NAK) hat für Isolate folgender Enterobakterien ohne Resistenzmechanismen (Wildtyp) einen Grenzwert für den intermediären Bereich festgelegt:

*Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Yersinia pseudotuberculosis*: 1 : > 0,5 ≤ 8 mg/L.  
D. h., dass eine Therapie von systemischen Infektionen durch Enterobakterien mit Amoxicillin einer höheren Dosis (z. B. 4 x 1 g bei Patienten ohne modifizierende Faktoren) bedarf.

### Clarithromycin

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

### Wirkungsweise

Der Wirkungsmechanismus von Clarithromycin beruht auf der Hemmung der Proteinbiosynthese durch Bindung an die 50s-Untereinheit des bakteriellen Ribosoms. Hieraus resultiert zumeist eine bakterio-statische Wirkung.

### Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Die Wirksamkeit hängt im Wesentlichen von der Zeitdauer ab, während der der Wirkstoffspiegel oberhalb der minimalen Hemmkonzentration (MHK) des Erregers liegt.

### 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 (so genannter M-Phänotyp).
- Veränderung der Zielstruktur: Durch Methylierung der 23SrNS ist die Affinität zu den ribosomalen Bindungsstellen erniedrigt, wodurch es zur Resistenz gegenüber Makroliden (M), Lincosamiden (L) und Streptograminen der Gruppe B (SB) kommt (so genannter MLS<sub>B</sub>-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<sub>B</sub>-Phänotyp besteht zusätzlich Kreuzresistenz mit Clindamycin und Streptogramin B. Mit dem 16-gliedrigen Makrolid Spiramycin besteht eine partielle Kreuzresistenz.

### Grenzwerte

Die Testung von Clarithromycin erfolgt unter Benutzung der üblichen Verdünnungsreihe. Folgende minimale Hemmkonzentrationen für sensible und resistente Keime wurden festgelegt:

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte

Erreger	sensibel	resistent
<i>Staphylococcus</i> spp. <sup>1)</sup>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus</i> spp. <sup>1)</sup> (Gruppen A, B, C, G)	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>1)</sup>	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i> <sup>1)</sup>	≤ 1 mg/l	> 32 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>1)</sup>	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Helicobacter pylori</i> <sup>2)</sup>	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l

<sup>1)</sup> Erythromycin kann als Testsubstanz zum Nachweis der Empfindlichkeit gegenüber Clarithromycin verwendet werden.

<sup>2)</sup> Die Grenzwerte basieren auf den epidemiologischen Cut-Off-Werten (ECOFFs), die eine Differenzierung zwischen wildtypischen Isolaten und solchen mit verminderter Empfindlichkeit erlauben.

### Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind – insbesondere für die adäquate Behandlung schwerer Infektionen – lokale Informationen über die Resistenzsituation erforderlich. Falls aufgrund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Clarithromycin in Frage gestellt ist, sollte eine Therapieberatung durch Experten angestrebt werden. Insbesondere bei schwerwiegenden Infektionen oder bei Therapieversagen ist eine mikrobiologische Diagnose mit dem Nachweis des Erregers und dessen Empfindlichkeit gegenüber Clarithromycin anzustreben.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und -studien (Stand Januar 2017):

üblicherweise empfindliche Spezies
aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Haemophilus influenzae</i> §
<i>Legionella pneumophila</i> °
<i>Moraxella catarrhalis</i>





**OMEPR<sup>®</sup> Plus Amoxicillin + Clarithromycin, 20 mg/1000 mg/500 mg magensaftresistente Hartkapseln/Filtabletten**

<u>Andere Mikroorganismen</u>
<i>Chlamydomphila pneumoniae</i> °
<i>Mycobacterium avium</i> °
<i>Mycobacterium chelonae</i> °
<i>Mycobacterium intrazellulare</i> °
<i>Mycobacterium kansasii</i> °
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> °
<b>Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können</b>
<u>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</u>
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-sensibel)
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-resistent) +
<i>Streptococcus pneumoniae</i> °
<u>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</u>
<i>Helicobacter pylori</i> <sup>1</sup>
<u>Andere Mikroorganismen</u>
<i>Mycobacterium fortuitum</i>
<b>Von Natur aus resistente Spezies</b>
<u>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</u>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella</i> spp.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

° Bei Veröffentlichung der Tabellen lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.

° Die natürliche Empfindlichkeit der meisten Isolate liegt im intermediären Bereich.

+ In mindestens einer Region liegt die Resistenzrate bei über 50 %.

<sup>1</sup> Resistenzrate bereits bei einmalig vorbehandelten Patienten ≥ 50 %

° Bei Isolaten invasiver Erkrankungen liegt die Resistenzrate unter < 10 %.

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

**Omeprazol**

Resorption

Omeprazol und Omeprazol-Magnesium sind säureempfindlich und werden deshalb oral als magensaftresistentes Granulat in Kapseln oder Tabletten angewendet. Omeprazol wird schnell resorbiert, wobei maximale Plasmaspiegel 1-2 Stunden nach der Anwendung erreicht werden. Die Resorption findet im Dünndarm statt und ist normalerweise innerhalb von 3-6 Stunden abgeschlossen. Die gleichzeitige Nahrungsaufnahme hat keinen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit. Die systemische Verfügbarkeit (Bioverfügbarkeit) einer oralen Einzeldosis von Omeprazol beträgt ca. 40 %. Nach wiederholter, einmal täglicher Anwendung steigt die Bioverfügbarkeit auf ca. 60 % an.

Verteilung

Das scheinbare Verteilungsvolumen be-

trägt bei gesunden Probanden ca. 0,3 l/kg Körpergewicht.

Omeprazol wird zu 97 % an Plasmaproteine gebunden.

Biotransformation

Omeprazol wird vollständig durch das Cytochrom-P-450-System (CYP) metabolisiert. Der Großteil des Stoffwechsels von Omeprazol ist von dem polymorphen CYP2C19 abhängig, das für die Bildung von Hydroxyomeprazol, dem Hauptmetaboliten im Plasma, verantwortlich ist. Der verbleibende Teil ist abhängig von einer anderen spezifischen Isoform, CYP3A4, die für die Bildung von Omeprazolsulfon verantwortlich ist. Aufgrund der hohen Affinität von Omeprazol zu CYP2C19 besteht die Möglichkeit einer kompetitiven Hemmung und metabolischer Wirkstoff-Wirkstoff-Interaktionen mit anderen Substraten von CYP2C19. Aufgrund der niedrigen Affinität zu CYP3A4 hat Omeprazol jedoch kein Potenzial zur Hemmung des Metabolismus anderer CYP3A4-Substrate. Zusätzlich fehlt Omeprazol eine Hemmwirkung auf die Haupt-CYP-Enzyme.

Ungefähr 3 % der kaukasischen und 15-20 % der asiatischen Bevölkerung haben kein funktionstüchtiges CYP2C19-Enzym und sind daher sogenannte *poor metaboliser* (langsame Verstoffwechsler). Bei diesen Personen wird der Metabolismus von Omeprazol wahrscheinlich hauptsächlich durch CYP3A4 katalysiert. Nach wiederholter einmal täglicher Anwendung von 20 mg Omeprazol war die durchschnittliche AUC bei *poor metabolisern* ungefähr 5- bis 10-mal höher als bei Personen mit einem funktionstüchtigen CYP2C19-Enzym (extensive metaboliser). Die durchschnittlichen Peak-Plasmakonzentrationen waren ebenfalls 3- bis 5-mal höher. Diese Ergebnisse haben keine Auswirkungen auf die Dosierung von Omeprazol.

Elimination

Die Plasma-Eliminations-Halbwertszeit von Omeprazol beträgt normalerweise weniger als eine Stunde, sowohl nach Einmalgabe als auch nach wiederholter oraler täglicher Einmalgabe. Omeprazol wird, ohne Tendenz zur Akkumulation, bei einer einmal täglichen Anwendung innerhalb des Dosierungsintervalls vollständig aus dem Plasma eliminiert. Fast 80 % der oralen Omeprazol-Dosis werden als Metabolite über den Urin ausgeschieden, der Rest mit dem Stuhl, vornehmlich bedingt durch Gallensekretion.

Linearität/Nicht-Linearität

Die AUC von Omeprazol nimmt mit wiederholter Anwendung zu. Diese Zunahme ist dosisabhängig und führt nach Mehr-

fachgabe zu einer nicht linearen Dosis-AUC-Beziehung. Diese Abhängigkeit von der Zeit und der Dosis beruht auf einem geringeren First-pass-Metabolismus und einer reduzierten systemischen Clearance, was wahrscheinlich durch eine Hemmung des CYP2C19-Enzyms durch Omeprazol und/oder seine Metaboliten (z. B. das Sulfon) bewirkt wird. Es wurde kein Metabolit gefunden, der eine Wirkung auf die Sekretion von Magensäure hat.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Leberfunktion

Der Metabolismus von Omeprazol ist bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung beeinträchtigt, was zu einer Erhöhung der AUC führt. Es gibt keinen Hinweis auf eine Akkumulation von Omeprazol bei einer einmal täglichen Gabe.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist die Pharmakokinetik von Omeprazol, einschließlich der systemischen Bioverfügbarkeit und der Eliminationsrate, unverändert.

Ältere Menschen

Die Stoffwechselrate von Omeprazol ist bei älteren Personen (75-79 Jahre) etwas verringert.

**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<sub>max</sub>) 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 <sub>max</sub>	T <sub>max</sub> *	AUC <sub>(0-24h)</sub>	T <sub>1/2</sub>
(µg/ml)	(h)	((µg h/ml)	(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 3.000 mg war die Bioverfügbarkeit linear im Vergleich zur Dosis (gemessen als C<sub>max</sub> und AUC). Gleichzeitige Nahrungsaufnahme beeinflusst die Resorption nicht.

Amoxicillin kann mittels Hämodialyse entfernt werden.

Verteilung

Etwa 18 % des gesamten im Plasma auf-



## OMEP® Plus Amoxicillin + Clarithromycin, 20 mg/1000 mg/500 mg magensaftresistente Hartkapseln/Filtabletten

tretenden 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 Gewebereaktion 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.

### Elimination

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-Exkretion (siehe Abschnitt 4.5).

### Alter

Die Eliminationshalbwertszeit von Amoxicillin ist bei kleinen Kindern im Alter von etwa 3 Monaten bis 2 Jahren ähnlich wie diejenige 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 Nieren 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-Methylethromycin weitgehend magensäureunempfindlich. Das Präparat 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 täglich 2-mal 500 mg Clarithromycin wurden maximale Plasmakonzentrationen von durchschnittlich 2,8 µg/ml gemessen, die Serumhalbwertszeit lag bei 4,7 Stunden.

Die absolute Bioverfügbarkeit beim Menschen liegt bei 52-55 %. Die Bioverfügbarkeit des Wirkstoffs wird durch Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst.

#### Verteilung

Bei einer Konzentration von 0,45-4,5 µg Clarithromycin/ml beträgt die Plasmaproteinbindung 72 %. Das Ausmaß der Bindung nimmt mit Zunahme der Plasmakonzentration ab.

Experimentelle Untersuchungen und solche am Menschen belegen die ausgezeichnete Gewebegängigkeit des Wirkstoffs. Außer im Zentralnervensystem (bzw. im Liquor) werden in allen anderen untersuchten Geweben Konzentrationen erreicht, die um ein Mehrfaches über den Plasmaspiegeln und bis zum 10-fachen über den entsprechenden Gewebespiegeln von Erythromycin liegen.

Gewebekonzentrationen von Clarithromycin (mg/kg, Steady State nach 2-mal 250 mg bzw. 2-mal 500 mg\*):

	1 Stunde	4 Stunden	12 Stunden
Lunge*	keine Angaben	17,5	3,8

Nasenschleimhaut	4,2	8,3	2,8
Tonsillen	1,8	6,7	2,6

### Biotransformation und Elimination

Clarithromycin wird extensiv metabolisiert und zwar vor allem über N-Demethylierung bzw. Oxidation in Position 14 des Moleküls. Die Hydroxylierung an Position C-14 verläuft stereospezifisch. Der Hauptmetabolit im Plasma ist das 14-Hydroxy-(R)-Epimer von Clarithromycin mit Spitzenspiegeln von 0,6 µg/ml nach Dosierungen von 2-mal täglich 250 mg Clarithromycin. Geringe Mengen von Descladinosyl-Clarithromycin wurden im Plasma nur nach der hohen Dosis von 1200 mg Clarithromycin beobachtet.

Bei gesunden Erwachsenen betrug die Plasmahalbwertszeit von Clarithromycin bei Dosen von täglich 1000 mg, aufgeteilt in 2 Einzeldosen, 4,5-4,8 Stunden, und für 14-Hydroxy-Clarithromycin entsprechend 6,9-8,7 Stunden.

Das nichtlineare, pharmakokinetische Verhalten von Clarithromycin, verbunden mit der relativen Abnahme der 14-Hydroxylierung und N-Demethylierung bei höheren Dosierungen, weisen darauf hin, dass der Metabolismus von Clarithromycin bei hohen Dosierungen eine Sättigung erreicht.

Messungen mit radioaktiv markierten Substanzen zeigen, dass die Elimination des Wirkstoffs überwiegend (70-80 %) mit den Fäzes erfolgt, 20-30 % werden unverändert über die Nieren ausgeschieden.

### Clarithromycin bei Erhöhung des pH-Wertes

Eine pharmakokinetische Studie wurde mit Clarithromycin 500 mg 3-mal täglich und Omeprazol 40 mg 1-mal täglich durchgeführt. Bei der Kombinationsgabe von Clarithromycin zusammen mit Omeprazol waren der mittlere AUC<sub>0-24</sub>-Wert bzw. die mittlere Halbwertszeit von Omeprazol um 89 % bzw. 34 % gegenüber der alleinigen Gabe von Omeprazol erhöht. Im Steady State waren die Konzentration C<sub>max</sub> und C<sub>min</sub> sowie die AUC<sub>0-8</sub> von Clarithromycin entsprechend um 10 %, 27 % bzw. 15 % gegenüber der alleinigen Gabe von Clarithromycin erhöht. Die Steady-State-Konzentration von Clarithromycin in der Magenschleimhaut bzw. dem Magengewebe 6 Stunden nach Gabe der Clarithromycin-Omeprazol-Kombination war um etwa 25-fach bzw. 2-fach höher als in der Clarithromycin-Gruppe.

### Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (65-81 Jahre) wurden nach Gabe von 2-mal täglich 500 mg



## OMEP® Plus Amoxicillin + Clarithromycin, 20 mg/1000 mg/500 mg magensaftresistente Hartkapseln/Filmtabletten

Clarithromycin im Vergleich zu jüngeren Patienten (21-29 Jahre) höhere Clarithromycin-Spiegel beobachtet. Nach Gabe der 5. Dosis wurde in der Gruppe der jüngeren Patienten für  $C_{max}$  2,4 µg/ml und bei den älteren Patienten 3,28 µg/ml ermittelt. Die Eliminationshalbwertszeit lag bei 4,9 bzw. 7,7 Stunden. Ähnliches gilt auch für den 14-Hydroxy-Metaboliten. Diese Unterschiede könnten mit der physiologischen Abnahme der Nierenfunktion bei älteren Patienten im Zusammenhang stehen.

### Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Gabe von 2-mal täglich 500 mg Clarithromycin wurde bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 10,2-122 ml/min) ein Anstieg von  $C_{max}$ ,  $C_{min}$ ,  $t_{1/2}$  und AUC beobachtet. Nach 5-tägiger Therapiedauer wurde bei Patienten mit schwerer renaler Insuffizienz (Kreatinin-Clearance 10-29 ml/min) ein  $C_{max}$ -Wert von 8,3 µg/ml beobachtet. Ähnliche Veränderungen zeigten sich für die Kinetik des 14-Hydroxy-Metaboliten. Die meisten pharmakokinetischen Parameter zeigten eine deutliche Korrelation mit der Kreatinin-Clearance (siehe Abschnitt 4.2).

### Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit alkoholbedingter, leichter Leberschädigung wurden keine Veränderungen der pharmakokinetischen Daten von Clarithromycin und dem 14-Hydroxy-Metaboliten beobachtet. Untersuchungen bei stark eingeschränkter Leberfunktion liegen nicht vor.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit Omeprazol

In lebenslangen Studien an Ratten, die mit Omeprazol behandelt wurden, wurden gastrische ECL-Zell-Hyperplasien und Karzinoide beobachtet. Diese Veränderungen sind das Ergebnis einer andauernden ausgeprägten Hypergastrinämie infolge der Säurehemmung. Nach einer Therapie mit  $H_2$ -Rezeptor-Antagonisten, Protonenpumpenhemmern und nach einer teilweisen Fundektomie wurden vergleichbare Befunde erhoben. Somit sind diese Veränderungen nicht auf eine direkte Wirkung einzelner Wirkstoffe zurückzuführen.

### Amoxicillin

Präklinische Daten lassen auf der Grundlage von Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Verabreichung, Genotoxizität und zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Es wurden keine Studien zum kanzerogenen Potenzial von Amoxicillin durchgeführt.

### Clarithromycin

In 4-wöchigen Studien an Tieren wurde festgestellt, dass die Toxizität von Clarithromycin von der Dosis und der Behandlungsdauer abhängt. Bei allen Spezies wurden erste Anzeichen einer Toxizität in der Leber beobachtet; dort traten Läsionen bei Hunden und Affen innerhalb von 14 Tagen auf. Die mit dieser Toxizität verbundenen systemischen Wirkstoffkonzentrationen sind im Einzelnen nicht bekannt, aber die toxischen Dosen lagen deutlich über den für Menschen empfohlenen therapeutischen Dosen. Kardiovaskuläre Fehlbildungen wurden bei Ratten, die mit Dosen von 150 mg/kg/Tag behandelt wurden, beobachtet.

Bei *In-vitro*- und *In-vivo*-Studien mit Clarithromycin wurden keine mutagenen Wirkungen festgestellt.

Langzeituntersuchungen am Tier und ein tumorproduzierendes Potenzial von Clarithromycin liegen nicht vor.

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

#### Omeprazol magensaftresistente Hartkapsel (weiß)

##### Kapselinhalt

- mikrokristalline Cellulose
- Hyprolöse
- Lactose
- Polysorbat 80
- Povidon K 25
- Talkum
- Magnesiumoxid
- Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1) (Ph.Eur.) (Typ C)
- Triethylcitrat
- Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

##### Kapselhülle (Kapselober- und -unterteil)

- Gelatine
- Titandioxid (E 171)

##### Drucktinte

- Ammoniak
- Kaliumhydroxid
- Propylenglycol
- Schellack
- Eisen(II,III)-oxid (E 172)

### Amoxicillin Filmtablette (cremefarben)

#### Tablettenkern

- Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.)
- mikrokristalline Cellulose
- Magnesiumstearat (Ph.Eur.)
- Povidon K 25

#### Filmüberzug

- Hypromellose
- Talkum
- Titandioxid (E 171)

### Clarithromycin Filmtablette (hellgelb)

#### Tablettenkern

- mikrokristalline Cellulose
- Croscarmellose-Natrium
- Magnesiumstearat (Ph.Eur.)
- Povidon K 30
- hochdisperses Siliciumdioxid
- Talkum

#### Filmüberzug

- Hyprolöse
- Hypromellose
- Propylenglycol
- Sorbitanoleat
- Vanillin
- Chinolingelb (E 104)
- Titandioxid (E 171)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Alu-Alu-Blisterstreifen

Packung mit 7 Alu/Alu-Blisterstreifen zu je 4 Filmtabletten und 2 magensaftresistenten Hartkapseln

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Hexal AG  
Industriestraße 25  
83607 Holzkirchen  
Telefon: (08024) 908-0  
Telefax: (08024) 908-1290  
E-Mail: medwiss@hexal.com



**OMEP® Plus Amoxicillin + Clarithromycin, 20 mg/1000 mg/500 mg  
magensaftresistente Hartkapseln/Filmtabletten**

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

65160.00.00

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

*Datum der Erteilung der Zulassung:*

30. November 2009

*Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:*

12. November 2014

**10. STAND DER INFORMATION**

März 2018

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig