

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Klacid 125 mg / 5 ml - Granulat für orale Suspension

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

5 ml enthalten 125 mg Clarithromycin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 2,7 g Saccharose bzw. 16,1 mg Rizinusöl pro 5 ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Weißes Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen mit Geruch nach Früchte-Aroma.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1. Anwendungsgebiete

Clarithromycin ist indiziert bei Kindern von 6 Monaten bis 12 Jahren zur Behandlung von Infektionen, die durch Clarithromycin-empfindliche Erreger verursacht werden (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1):

#### **Infektionen im Hals-, Nasen-, Ohrenbereich:**

wie z. B. Tonsillitis, Pharyngitis, akute bakterielle Sinusitis (adäquat diagnostiziert), akute Otitis media

#### **Infektionen der Atemwege:**

wie z. B. akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis (adäquat diagnostiziert), Pneumonie, sog. atypische Lungenentzündung (Mykoplasmen-Pneumonie), soweit die Schwere des Zustandes nicht eine parenterale Therapie erfordert.

#### **Infektionen der Haut:**

wie z. B. Impetigo, Erysipel, Follikulitis, Abszesse

Die offiziellen Richtlinien zur sachgemäßen Anwendung von Antibiotika sollen beachtet werden.

#### 4.2. Dosierung und Art der Anwendung

##### Dosierung

##### *Kinder:*

Klinische Studien mit Kindern zwischen 6 Monaten und 12 Jahren wurden mit Clarithromycin Granulat für orale Suspension durchgeführt. Darum sollen Kinder unter 12 Jahren Clarithromycin Granulat für orale Suspension erhalten. Für Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahren stehen andere Darreichungsformen zur Verfügung.

Im Allgemeinen beträgt die Tagesdosis für Kinder von 6 Monaten bis zum Alter von 12 Jahren 7,5 mg/pro kg Körpergewicht 2x täglich.

Die Einnahme erfolgt im Abstand von 12 Stunden. Eine Maximaldosis von 500 mg 2x täglich soll nicht überschritten werden.

Für Frühgeborene mit niedrigem Geburtsgewicht (ca. 1000 g) liegen zurzeit nur unzureichende Daten vor (siehe Abschnitt 5.2).

Berechnung der Dosierung auf Grundlage des Körpergewichts unter Berücksichtigung der Kalibrierung der beigegefügtten Dosierspritze:

KÖRPERGEWICHT (kg)	ALTER (Jahre)	TAGESDOSIS (mg)	ml (pro Tag)
6 - 7	½ - 1	100	2 x 2 ml
8 - 11	1 - 2	125	2 x 2,5 ml
12 - 19	2 - 4	250	2 x 5 ml
20 - 29	4 - 8	375	2 x 7,5 ml
30 - 40	8 - 12	500	2 x 10 ml

Die Behandlungsdauer beträgt je nach Erreger und Schwere der Erkrankung im Allgemeinen 5 bis 10 Tage. Bei Streptokokken-Infektionen beträgt die Behandlungsdauer mindestens 10 Tage.

#### Art der Anwendung:

Zum Einnehmen.

Die Suspension kann unabhängig von den Mahlzeiten, d.h. nüchtern oder zu den Mahlzeiten eingenommen werden. Die Suspension soll schnell geschluckt werden. Damit keine Wirkstoffkügelchen im Mund verbleiben, wird empfohlen, etwas Flüssigkeit (z. B. Milch) nachzutrinken.

#### *Patienten mit Nierenfunktionsstörungen*

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen und einer Kreatinin-Clearance von < 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> soll die Dosierung auf die Hälfte reduziert werden. Die Behandlungsdauer mit Klacid soll bei diesen Patienten 14 Tage nicht überschreiten.

#### *Dosierung bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen*

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist bei normaler Nierenfunktion keine Dosisanpassung notwendig. Da jedoch diese Substanz vorwiegend über die Leber eliminiert wird, sollen Patienten mit leicht bis mittelschwer eingeschränkter Leberfunktion gut überwacht werden und Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion bis zum Vorliegen weiterer klinischer Erfahrungen nicht mit Clarithromycin behandelt werden.

#### *Bei Patienten, die gleichzeitig mit Ritonavir behandelt werden, ist in Abhängigkeit von der Kreatinin-Clearance die Dosis wie folgt zu reduzieren:*

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30 bis 60 ml/min) soll eine Dosisreduzierung um die Hälfte der Standarddosis vorgenommen werden. Bei schweren Infektionen wird die Standarddosis verabreicht.

Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance weniger als 30 ml/min) ist die Dosis auf 25 %, bei schweren Infektionen auf 50 % der angegebenen Standarddosierung zu reduzieren.

Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion ist keine Dosisreduktion erforderlich, jedoch soll die tägliche Dosis 1 g Clarithromycin nicht überschreiten.

### **4.3. Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen Clarithromycin, andere Makrolid-Antibiotika oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Die gleichzeitige Verabreichung von Clarithromycin und Arzneimitteln, die Astemizol, Cisaprid, Domperidon, Pimozid oder Terfenadin enthalten, ist kontraindiziert, da dies zu einer QT-Verlängerung und Herzrhythmusstörungen einschließlich ventrikulärer Tachykardie, Kammerflimmern und Torsade de Pointes führen kann (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Die gleichzeitige Verabreichung mit Ticagrelor, Ivabradin oder Ranolazin ist kontraindiziert.

Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin und Lomitapid ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Verabreichung von Clarithromycin und Ergotalkaloiden (z.B. Ergotamin oder Dihydroergotamin) ist kontraindiziert, da dies zu einer Ergot-Vergiftung führen könnte (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Verabreichung von Clarithromycin und oral eingenommenen Midazolam ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).

Clarithromycin darf aufgrund des Risikos eines verlängerten QT-Intervalls nicht bei Patienten mit Elektrolytstörungen (Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie) angewendet werden.

Clarithromycin darf nicht an Patienten verabreicht werden, die schon an QT-Verlängerung (angeborene oder dokumentierte erworbene QT-Verlängerung) oder Herzrhythmusstörungen, einschließlich Torsade de Pointes in der Anamnese litten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Clarithromycin darf nicht gleichzeitig mit HMG-CoA-Reduktasehemmern (Statinen) eingenommen werden, die in hohem Maße durch CYP3A4 metabolisiert werden (Lovastatin oder Simvastatin), da ein erhöhtes Risiko einer Myopathie, einschließlich Rhabdomyolyse, besteht (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Clarithromycin ist bei Patienten, die an schwerer Leberfunktionsstörung in Kombination mit einer Nierenfunktionsstörung leiden, kontraindiziert.

Wie auch bei anderen starken CYP3A4-Hemmern, darf Clarithromycin nicht gleichzeitig mit Colchicin verabreicht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

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

Der Arzt soll Clarithromycin nicht an schwangere Frauen verschreiben, ohne vorher sorgfältig das Nutzen/Risikoprofil abgewogen zu haben, insbesondere in den ersten 3 Monaten der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6).

Vorsicht ist angebracht bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.2).

In erster Linie wird Clarithromycin über die Leber metabolisiert. Vorsicht ist daher geboten bei Verabreichung des Antibiotikums an Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion.

Ebenfalls ist Vorsicht geboten bei Patienten mit mäßiger bis schwerwiegender Nierenschädigung (siehe auch Abschnitt 4.3).

Leberfunktionsstörung, einschließlich erhöhte Leberenzyme und hepatozelluläre und/oder cholestatische Hepatitis, mit oder ohne Gelbsucht, wurde mit Clarithromycin berichtet. Diese Leberfunktionsstörung kann schwerwiegend sein und ist normalerweise reversibel. Fälle von Leberversagen mit tödlichem Ausgang (siehe Abschnitt 4.8) wurden berichtet. Manche Patienten hatten eine zuvor bestehende Lebererkrankung oder andere hepatotoxische Arzneimittel eingenommen. Die Patienten sollen angewiesen werden, die Therapie zu unterbrechen und Ihren behandelnden Arzt zu kontaktieren, wenn Sie Zeichen oder Symptome einer Lebererkrankung entwickeln, z.B. Anorexie, Gelbsucht, dunkler Urin, Juckreiz oder druckempfindliches Abdomen.

Wie bei fast allen antibakteriellen Arzneimitteln, einschließlich Clarithromycin, wurde über pseudomembranöse Kolitis berichtet, die mild bis lebensbedrohlich verlaufen kann.

*Clostridioides difficile* assoziierte Diarrhö (CDAD) wurde bei Anwendung von fast allen Antibiotika, einschließlich Clarithromycin berichtet, die in Form eines leichten Durchfalls bis zur tödlich verlaufenden Kolitis auftreten können. Eine Antibiotikabehandlung verändert die normale Darmflora, was zu einem übermäßigen Wachstum von *C. difficile* führen kann. Deshalb sollte bei Patienten mit Durchfall, der während oder nach der Therapie mit antibakteriellen Substanzen auftritt, eine CDAD erwogen werden. CDAD kann auch noch 2 Monate nach Therapieende auftreten. Darum soll eine Beendigung der Clarithromycintherapie unabhängig von der Indikation erwogen werden. Eine mikrobiologische Austestung sollte durchgeführt und eine adäquate Therapie begonnen werden. Arzneimittel, die die Peristaltik hemmen, sollen vermieden werden.

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 Nierenfunktionsstörung auf. Es wurde über Todesfälle bei einigen solcher Patienten berichtet (siehe Abschnitt 4.5). Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin und Colchicin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Triazolobenzodiazepinen, wie z.B. Triazolam und Midazolam intravenös oder buccal (über die Mundhöhle), ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.5).

Vorsicht ist geboten bei der gleichzeitigen Verabreichung von Clarithromycin mit anderen ototoxischen Arzneimitteln, wie z.B. von Aminoglykosiden. Die Vestibular- und Hörfunktion sollte während und nach der Therapie überprüft werden.

#### Kardiovaskuläre Ereignisse

Bei Patienten, die mit Makroliden behandelt wurden, einschließlich Clarithromycin, wurde eine Verlängerung der QT-Zeit beobachtet, welche die kardiale Repolarisation widerspiegelt. Dies ist mit einem Risiko zur Entwicklung von Herzrhythmusstörungen und Torsade de Pointes verbunden (siehe Abschnitt 4.8).

Aufgrund des erhöhten Risikos von QT-Zeit-Verlängerungen und ventrikulären Arrhythmien (einschließlich Torsade de Pointes) ist die Einnahme von Clarithromycin kontraindiziert bei Patienten die Astemizol, Cisaprid, Domperidon, Pimozid und Terfenadin einnehmen, bei Patienten mit Hypokaliämie und bei Patienten mit einer anamnestisch bekannten QT-Zeit Verlängerung oder ventrikulärer Arrhythmie (siehe Abschnitt 4.3).

Darüber hinaus sollte Clarithromycin mit Vorsicht angewendet werden bei:

- Patienten mit koronarer Herzerkrankung, schwerer Herzinsuffizienz, Herzreizleitungsstörungen oder klinisch relevanter Bradykardie.
- Patienten, die gleichzeitig andere Arzneimittel, die die QT-Zeit verlängern, einnehmen, als solche, die kontraindiziert sind.

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.

#### Pneumonie

In Anbetracht der neu entstehenden Resistenz von *Streptococcus pneumoniae* auf Makrolide ist eine Sensitivitätstestung vor der Verschreibung von Clarithromycin gegen die ambulant erworbene Pneumonie wichtig. Bei der im Krankenhaus erworbenen Pneumonie soll Clarithromycin in Kombination mit zusätzlich geeigneten Antibiotika eingesetzt werden.

#### Leichte bis moderate Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Diese Infektionen werden oftmals durch *Staphylococcus aureus* und *Streptococcus pyogenes* hervorgerufen, beide Erreger könnten auf Makrolide resistent sein. Daher ist es wichtig, dass Empfindlichkeitstests durchgeführt werden. In Fällen, bei denen Betalaktam-Antibiotika nicht angewendet werden können (z.B. Allergie), sind andere Antibiotika, wie z.B. Clindamycin, die Arzneimittel der ersten Wahl. Derzeit erscheinen Makrolide nur zur Behandlung von einigen Haut- und Weichteilgewebeerkrankungen geeignet, wie jene, welche durch *Corynebacterium minutissimum* hervorgerufen werden, bei Akne vulgaris, Erysipel und in Situationen, wenn Penicillin nicht angewendet werden kann.

Im Falle schwerer akuter Überempfindlichkeitsreaktionen, wie Anaphylaxie, schweren arzneimittelinduzierten Hautreaktionen (SCAR) (z.B. akute generalisierte exanthemische Pustulose [AGEP], Stevens-Johnson-Syndrom, toxisch epidermale Nekrolyse und Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen [DRESS-Syndrom]) sollte die Behandlung mit Clarithromycin unverzüglich abgesetzt und dringlich eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.

Bei der gleichzeitigen Anwendung mit Arzneimittel, welche das Cytochrom CYP3A4 Enzym induzieren, soll Clarithromycin mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

#### HMG-CoA-Reduktasehemmer (Statine)

Die gemeinsame Anwendung von Clarithromycin mit Lovastatin oder Simvastatin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Es sollte Vorsicht angewendet werden, wenn Clarithromycin mit anderen Statinen verschrieben wird. Es liegen Berichte von Rhabdomyolyse bei Patienten vor, welche Clarithromycin und Statine gemeinsam eingenommen hatten. Patienten sollten auf Zeichen und Symptome einer Myopathie überwacht werden. In Fällen, in denen die gemeinsame Anwendung von Clarithromycin und Statinen nicht vermieden werden kann, wird empfohlen, die niedrigste zugelassene Statin-Dosis zu verschreiben. Die Verwendung eines Statins, welches nicht von der CYP3A Metabolisierung abhängig ist (z.B. Fluvastatin), kann angestrebt werden (siehe Abschnitt 4.5).

#### Orale Antidiabetika/Insulin

Die gemeinsame Anwendung von Clarithromycin und oralen Antidiabetika (wie z.B. Sulfonylharnstoffe) und/oder Insulin kann eine signifikante Hypoglykämie zur Folge haben. Ein sorgfältiges Glukosemonitoring wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

#### Orale Antikoagulantien

Bei gleichzeitiger Gabe von Clarithromycin und Warfarin ist das Risiko für eine signifikante Anhebung der International Normalized Ratio (INR) und der Prothrombinzeit und schwerwiegende Hämorrhagien erhöht (siehe Abschnitt 4.5). Die INR und die Prothrombinzeit sollten regelmäßig kontrolliert werden, wenn Clarithromycin und orale Antikoagulantien gleichzeitig verabreicht werden.

Direkte orale Antikoagulantien (DOAK)

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

Wie bei anderen Antibiotika kann es bei Langzeitverabreichung zum Überhandnehmen nicht empfindlicher Keime oder Pilze kommen. Wenn eine Superinfektion auftritt, sollte eine geeignete Therapie eingeleitet werden.

Auf eine mögliche Kreuzresistenz zwischen Clarithromycin und anderen Makroliden, sowie Lincomycin und Clindamycin sollte geachtet werden.

Rizinusöl kann Magenverstimmungen und Durchfall hervorrufen.

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose- / Galactose-Intoleranz, einer Glucose-Galactose-Malabsorption oder einer Sucrase-Isomaltase-Insuffizienz sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Bei Diabetikern ist zu beachten, dass pro 5 ml 2,7 g (= 0,2 BE) Saccharose enthalten sind.

#### **4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

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

##### Astemizol, Cisaprid, Domperidon, Pimozid und Terfenadin

Es wurde berichtet, dass Clarithromycin bei gleichzeitiger Anwendung mit Cisaprid die Plasmaspiegel von Cisaprid erhöht. Dies könnte zu QT-Verlängerung und kardialen Arrhythmien, wie Kammertachykardie, ventrikuläre Rhythmusstörung und Torsade de Pointes führen. Ähnliche Effekte wurden bei der gleichzeitigen Einnahme von Clarithromycin und Pimozid beobachtet (siehe Abschnitt 4.3).

Es wurde berichtet, dass Makrolide den Metabolismus von Terfenadin verändern, was in einem erhöhten Terfenadinspiegel resultiert, welcher gelegentlich kardiale Arrhythmien, wie QT-Verlängerung, Kammertachykardie, Kammerflimmern und Torsade de Pointes hervorruft (siehe Abschnitt 4.3). In einer Studie an 14 gesunden Probanden führte die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin und Terfenadin zu einer 2 bis 3-fachen Erhöhung des Serumspiegels des Säuremetaboliten von Terfenadin und zu einer Verlängerung des QT-Intervalls, welches aber nicht zu einem klinisch erkennbaren Effekt führte. Gleiche Effekte wurden bei der gleichzeitigen Anwendung von Astemizol und anderen Makroliden beobachtet.

##### Ergotalkaloide

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

##### Orales Midazolam

Wenn Midazolam gleichzeitig mit Clarithromycin Tabletten (500 mg zweimal täglich) verabreicht wurde, stieg die AUC von Midazolam nach oraler Gabe um das 7-fache. Die gleichzeitige Gabe von oralem Midazolam und Clarithromycin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

##### HMG-CoA-Reduktasehemmer (Statine)

Die gemeinsame Anwendung von Clarithromycin mit Lovastatin oder Simvastatin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3), da diese Statine in hohem Maße durch CYP3A4 metabolisiert werden und sich

durch die gleichzeitige Anwendung deren Plasmakonzentration erhöht, was ein erhöhtes Risiko einer Myopathie einschließlich Rhabdomyolyse mit sich bringt. Es liegen Berichte von Rhabdomyolyse bei Patienten vor, welche Clarithromycin und diese Statine gemeinsam eingenommen hatten. Falls eine Behandlung mit Clarithromycin nicht vermieden werden kann, muss die Therapie mit Lovastatin oder Simvastatin für die Behandlungsdauer unterbrochen werden.

Vorsicht ist angebracht, wenn Clarithromycin mit anderen Statinen verschrieben wird. In Situationen, wenn eine gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin und Statinen nicht vermieden werden kann, wird empfohlen, die niedrigste zugelassene Statin-Dosis zu verschreiben. Die Verwendung eines Statins, welches nicht von der CYP3A Metabolisierung abhängig ist (z.B. Fluvastatin), kann in Betracht gezogen werden. Patienten sollten auf Zeichen und Symptome einer Myopathie überwacht werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin und Lomitapid ist aufgrund eines möglicherweise deutlichen Anstiegs der Transaminasen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

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

Arzneimittel, welche das CYP3A induzieren (z.B. Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital, Johanniskraut) können den Metabolismus von Clarithromycin beeinflussen. Dies kann zu einem subtherapeutischen Clarithromycinspiegel mit verringerter Wirksamkeit führen. Weiters könnte es notwendig sein, die Plasmaspiegel der CYP3A induzierenden Substanz zu überwachen, die auf Grund der Hemmung von CYP3A durch Clarithromycin höher sein können (siehe auch Fachinformation für die verabreichte CYP3A induzierende Substanz). Die gleichzeitige Verabreichung von Rifabutin und Clarithromycin führt zu einem erhöhten Rifabutinspiegel und einem verringerten Clarithromycinspiegel und zugleich zu einem erhöhten Uveitisrisiko.

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:

#### 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-Konzentration ( $c_{\min}$ ) von Clarithromycin und zu einem Anstieg der AUC (area under the curve) um 33% bzw. 18%. Die Steady-State-Konzentrationen des aktiven Metaboliten, 14 (R)-Hydroxyclearithromycin, wurden nicht signifikant durch die gleichzeitige Gabe von Fluconazol beeinflusst. Eine Clarithromycin-Dosisanpassung ist nicht notwendig.

#### Ritonavir

Eine pharmakokinetische Studie zeigte, dass die gleichzeitige Gabe von 200 mg Ritonavir alle 8 Stunden und 500 mg Clarithromycin alle 12 Stunden in einer deutlichen Hemmung des Clarithromycin-Metabolismus resultiert. Die maximale Konzentration von Clarithromycin ( $c_{\max}$ ) stieg um 31%, die minimale Konzentration ( $c_{\min}$ ) von Clarithromycin stieg um 182% und die AUC stieg um 77% bei der gleichzeitigen Anwendung von Ritonavir. Eine im Wesentlichen vollständige Inhibierung der Bildung von 14-OH-Clarithromycin wurde beobachtet. Aufgrund der großen therapeutischen Breite von Clarithromycin ist eine Dosisreduzierung bei Patienten mit normaler Nierenfunktion nicht notwendig. Jedoch sollen die folgenden Dosisanpassungen für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion gemacht werden: für Patienten mit einer Kreatininclearance 30 bis 60 ml/min sollte die Dosierung von Clarithromycin um 50% reduziert werden. Für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von <30ml/min sollte die Dosierung von Clarithromycin um 75% verringert werden. Clarithromycindosierungen von >1g/Tag sollen nicht gleichzeitig mit Proteaseinhibitoren verabreicht werden.

Ähnliche Dosisanpassungen sollen bei Patienten mit verminderter Nierenfunktion vorgenommen

werden, bei denen Ritonavir zur Verbesserung der Pharmakokinetik zusammen mit anderen HIV-Proteaseinhibitoren einschließlich Atazanavir und Saquinavir (siehe Abschnitt bidirektionale pharmakokinetische Wechselwirkungen) verabreicht wird.

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

Starke Induktoren des Cytochrom P450-Systems, wie z.B. Efavirenz, Nevirapin, Rifampicin, Rifabutin und Rifapentin, können die Verstoffwechslung von Clarithromycin beschleunigen und damit die Plasmaspiegel von Clarithromycin senken und die des ebenfalls mikrobiologisch aktiven Stoffwechselprodukts - 14(R)-Hydroxyclearithromycin - erhöhen. Da die mikrobiologische Aktivität von Clarithromycin und 14(R)-Hydroxyclearithromycin bei unterschiedlichen Bakterien unterschiedlich ist, kann der erwünschte Therapieerfolg durch die gleichzeitige Verabreichung von Clarithromycin und Enzyminduktoren beeinträchtigt werden.

#### Etravirin

Die Verfügbarkeit von Clarithromycin war durch Etravirin vermindert, allerdings war die Konzentration des aktiven Metaboliten 14-OH-Clarithromycin erhöht. Da 14-OH-Clarithromycin eine reduzierte Wirksamkeit gegen *Mycobacterium avium*-Komplex (MAC) aufweist, kann die generelle Wirksamkeit gegen dieses Pathogen verändert sein. Deshalb sollen für die Behandlung von MAC Alternativen zu Clarithromycin in Betracht gezogen werden.

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

#### CYP3A-basierte Interaktionen

Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin, von dem bekannt ist, dass es CYP3A hemmt, und einem Wirkstoff, der hauptsächlich durch CYP3A metabolisiert wird, kann mit einer Erhöhung der Wirkstoffkonzentration einhergehen, die sowohl die therapeutischen als auch die unerwünschten Wirkungen des Begleitmedikaments erhöhen oder verstärken kann.

Die Anwendung von Clarithromycin ist aufgrund des Risikos einer QT-Verlängerung und Herzrhythmusstörungen, einschließlich ventrikulärer Tachykardie, ventrikulärer Fibrillation und Torsade de Pointes bei Patienten, die die CYP3A-Substrate Astemizol, Cisaprid, Domperidon, Pimozid und Terfenadin erhalten, kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Die Anwendung von Clarithromycin ist auch kontraindiziert mit Ergotaminalkaloiden, oralem Midazolam, HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren, die hauptsächlich durch CYP3A4 metabolisiert werden (z. B. Lovastatin und Simvastatin), Colchicin, Ticagrelor, Ivabradin und Ranolazin (siehe Abschnitt 4.3).

Vorsicht ist geboten, wenn Clarithromycin zusammen mit anderen Arzneimitteln verabreicht wird, die als CYP3A-Enzymsubstrate bekannt sind, insbesondere wenn das CYP3A-Substrat eine enge therapeutische Breite aufweist (z. B. Carbamazepin) und / oder das Substrat durch dieses Enzym weitgehend metabolisiert wird. Dosisanpassungen können in Betracht gezogen werden und, wenn möglich, sollten die Serumkonzentrationen von Arzneimitteln, die im Wesentlichen durch CYP3A metabolisiert werden, bei Patienten, die gleichzeitig Clarithromycin einnehmen, eng überwacht werden.

Arzneimittel oder Arzneimittelklassen, von denen man weiß oder von denen vermutet wird, durch dasselbe CYP3A-Isozym metabolisiert zu werden, umfasst (jedoch ist diese Liste nicht umfassend) Alprazolam, Carbamazepin, Cilostazol, Ciclosporin, Disopyramid, Ibrutinib, Methylprednisolon, Midazolam (intravenös), Omeprazol, orale Antikoagulantien (z. B. Warfarin), atypische Antipsychotika (z. B. Quetiapin), Chinidin, Rifabutin, Sildenafil, Sirolimus, Tacrolimus, Triazolam und Vinblastin.

Arzneimittel, welche durch ähnliche Mechanismen aber durch andere Isoenzyme innerhalb des Cytochrom P450 Systems interagieren, schließen Phenytoin, Theophyllin und Valproat ein.

### Hydroxychloroquin und Chloroquin:

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

### Antiarrhythmika

Es wurde über Torsade de Pointes nach gleichzeitiger Anwendung von Clarithromycin und Chinidin oder Disopyramid berichtet. Bei gleichzeitiger Einnahme von Clarithromycin mit diesen Arzneimitteln sollten Elektrokardiogramme auf eine QT-Verlängerung kontrolliert werden. Eine therapiebegleitende Überwachung der Serumkonzentrationen dieser Wirkstoffe wird empfohlen.

Es liegen Post-Marketing-Berichte von Hypoglykämie nach gleichzeitiger Anwendung von Clarithromycin und Disopyramid vor. Daher sollen die Glukosespiegel im Blut während einer gleichzeitigen Anwendung von Clarithromycin und Disopyramid überwacht werden.

### Orale Antidiabetika/Insulin

Die gemeinsame Anwendung von Clarithromycin mit bestimmten Antidiabetika, wie z.B. Nateglinid und Repaglinid, kann durch die durch Clarithromycin verursachte CYP3A-Hemmung eine signifikante Hypoglykämie zur Folge haben. Ein sorgfältiges Glukosemonitoring wird empfohlen.

### Omeprazol

Clarithromycin (500 mg alle 8 Stunden) wurde in Kombination mit Omeprazol (40 mg täglich) an gesunde Probanden verabreicht. Die steady-state Plasmakonzentration von Omeprazol war bei gleichzeitiger Verabreichung mit Clarithromycin erhöht ( $C_{max}$ ,  $AUC_{0-24}$  und  $t_{1/2}$  stiegen um 30%, 89% und 34%). Der mittlere 24 Stunden gastrische pH-Wert betrug 5,2, wenn Omeprazol allein verabreicht wurde und 5,7, wenn Omeprazol und Clarithromycin gemeinsam verabreicht wurden.

### Sildenafil, Tadalafil und Vardenafil

Alle diese Phosphodiesterase-Inhibitoren werden, zumindest teilweise, über CYP3A verstoffwechselt und CYP3A kann bei gleichzeitiger Gabe von Clarithromycin gehemmt werden. Die gleichzeitige Gabe von Clarithromycin mit Sildenafil, Tadalafil oder Vardenafil würde wahrscheinlich zu einer Erhöhung der Phosphodiesterase-Inhibitor-Exposition führen. Gegebenenfalls ist eine Dosisreduzierung von Sildenafil, Tadalafil und Vardenafil bei gleichzeitiger Anwendung von Clarithromycin vorzunehmen.

### Theophyllin und Carbamazepin

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

### Orale Antikoagulantien (z.B. Warfarin, Acenocoumarol, Rivaroxaban, Apixaban)

In Einzelfällen kann es bei kombinierter Gabe von Clarithromycin und oralen Antikoagulantien zur Wirkungsverstärkung bis hin zu toxischen Effekten dieser Arzneimittel kommen (siehe Abschnitt 4.4). Die International Normalized Ratio (INR) oder Prothrombinzeit (Quickwert) sollte bei Patienten, die gleichzeitig Clarithromycin und orale Antikoagulantien einnehmen, sorgfältig kontrolliert werden.

### Direkte orale Antikoagulantien (DOAK)

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

### Kortikosteroide

Bei gleichzeitiger Anwendung von Clarithromycin mit systemischen und inhalativen Kortikosteroiden, die primär durch CYP3A metabolisiert werden, ist aufgrund der Möglichkeit einer erhöhten systemischen Exposition mit Kortikosteroiden Vorsicht geboten. Bei gleichzeitiger Anwendung sollten Patienten engmaschig auf unerwünschte systemische Nebenwirkungen des Kortikosteroids überwacht werden.

### Tolterodin

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

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

Bei gleichzeitiger Gabe von intravenös verabreichtem Midazolam mit Clarithromycin Tabletten (500 mg zweimal täglich) stieg die AUC von Midazolam um das 2,7-fache an. Wird während der Clarithromycintherapie auch Midazolam intravenös verabreicht, soll der Patient engmaschig überwacht werden, damit gegebenenfalls die Dosierung angepasst werden kann. Die Anwendung von Midazolam in der Mundhöhle, wodurch die präsystemische Ausscheidung der Arznei umgangen werden kann, führt wahrscheinlich und eher noch als nach oraler Anwendung, zu einer ähnlichen Wechselwirkung, wie sie nach intravenöser Midazolam Anwendung beobachtet wurde. Dieselben Vorsichtsmaßnahmen gelten auch bei der Verabreichung von anderen Benzodiazepinen, die über CYP3A verstoffwechselt werden, einschließlich Triazolam und Alprazolam (siehe Abschnitt 4.4). Für Benzodiazepine, die nicht über CYP3A verstoffwechselt werden (Temazepam, Nitrazepam, Lorazepam), ist eine klinisch relevante Interaktion mit Clarithromycin unwahrscheinlich.

Es gibt Berichte nach Markteinführung über Wechselwirkungen und Störungen des Zentralnervensystems (z.B. Schläfrigkeit und Verwirrtheit) bei gleichzeitiger Verabreichung von Clarithromycin und Triazolam. Daher wird empfohlen, die Patienten auf erhöhte pharmakologische Effekte im ZNS zu beobachten.

Es liegen keine *in-vivo* Daten von Menschen vor, die eine Wechselwirkung von Clarithromycin mit den folgenden Arzneimitteln beschreiben: Aprepitant, Eletriptan, Halofantrine 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. Eletriptan soll nicht gleichzeitig mit CYP3A-Inhibitoren wie Clarithromycin verabreicht werden.

Es gibt Spontanmeldungen oder veröffentlichte Berichte über Arzneimittel-Interaktionen von CYP3A-Inhibitoren, einschließlich Clarithromycin mit Ciclosporin, Tacrolimus, Methylprednisolon, Vinblastin und Cilostazol.

## **Andere Interaktionen**

### Aminoglykoside

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

### Colchicin

Colchicin ist Substrat sowohl für CYP3A als auch für den Effluxtransporter P-Glykoprotein (PGP). Clarithromycin und andere Makrolide inhibieren bekannterweise CYP3A und PGP. Bei gleichzeitiger Gabe von Clarithromycin und Colchicin kann die Hemmung von PGP und/oder CYP3A durch Clarithromycin zu einer Colchicin-Vergiftung führen. Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin und Colchicin ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

### Digoxin

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

### Zidovudin

Bei gleichzeitiger Therapie mit Clarithromycin und Zidovudin wurden bei HIV-infizierten Erwachsenen verminderte steady-state Zidovudinkonzentrationen nachgewiesen. Da Clarithromycin anscheinend die Aufnahme des gleichzeitig oral verabreichten Zidovudin hemmt, kann diese Interaktion großteils durch eine um vier Stunden versetzte Einnahme der Dosen von Clarithromycin und Zidovudin vermieden werden. Diese Interaktion scheint nicht bei HIV-infizierten Kindern, die Clarithromycinsuspension gleichzeitig mit Zidovudin oder Dideoxyinosin einnehmen, aufzutreten. Diese Interaktion ist nach intravenöser Gabe von Clarithromycin unwahrscheinlich.

### Phenytoin und Valproat

Es gibt Spontanmeldungen oder Publikationen über Interaktionen mit CYP3A-Inhibitoren einschließlich Clarithromycin mit Substanzen, welche nicht über CYP3A verstoffwechselt werden, nämlich z.B. Phenytoin und Valproat. Serumspiegelbestimmungen werden für diese Präparate empfohlen, wenn diese gemeinsam mit Clarithromycin verabreicht werden. Erhöhte Konzentrationen wurden berichtet.

## **Bidirektionale Pharmakokinetikinteraktionen**

### 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)-Hydroxycarithromycinexposition, mit einer Steigerung der AUC von Atazanavir um 28%. Aufgrund der großen therapeutischen Breite von Clarithromycin sollte bei Patienten mit normaler Nierenfunktion keine Dosisreduktion nötig sein. Bei Vorliegen einer mäßigen Niereninsuffizienz (Kreatininclearance 30 bis 60 ml/min) sollte die Clarithromycindosis um 50% reduziert werden. Bei Patienten mit einer Kreatininclearance < 30ml/min soll die Clarithromycindosis um 75% reduziert und eine geeignete Darreichungsform verwendet werden. Bei gleichzeitiger Einnahme von Proteaseinhibitoren soll die Tagesmaximaldosis von 1000 mg Clarithromycin nicht überschritten werden.

### Kalziumkanalblocker

Bei gleichzeitiger Anwendung von Clarithromycin und Kalziumkanalblockern, die durch CYP3A4 metabolisiert werden (z.B. Verapamil, Amlodipin, Diltiazem) ist wegen des Risikos von Hypotonie Vorsicht geboten. Die Plasmakonzentrationen von sowohl Clarithromycin als auch von Kalziumkanalblockern können durch die gegenseitige Wechselwirkung erhöht sein. Bei gleichzeitiger Gabe von Clarithromycin und Verapamil wurde bei Patienten Hypotonie, Bradyarrhythmie und Laktatazidose beobachtet.

### Itraconazol

Sowohl Clarithromycin als auch Itraconazol sind Substrate und Inhibitoren von CYP3A und führen zu einer bidirektionalen Arzneimittel-Interaktion: Clarithromycin kann die Plasmaspiegel von Itraconazol erhöhen, während Itraconazol die Plasmaspiegel von Clarithromycin erhöhen kann.

Patienten, die gleichzeitig Itraconazol und Clarithromycin einnehmen, sollen bezüglich auftretender Auffälligkeiten oder Symptome einer verstärkten oder verlängerten pharmakologischen Wirkung beobachtet werden.

#### Saquinavir

Sowohl Clarithromycin als auch Saquinavir sind Substrate und Inhibitoren von CYP3A und es gibt Hinweise auf eine bidirektionale Arzneimittel-Interaktion. Die gleichzeitige Gabe von Clarithromycin (500 mg 2 x täglich) und Saquinavir (Weichgelatine kapsel, 1200 mg 3 x täglich) an 12 gesunden Probanden resultierte in einer systemischen Verfügbarkeit im Steady-State (AUC) und maximalen Konzentrationen ( $C_{max}$ ) 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 der Weichgelatine kapsel sind nicht unbedingt übertragbar auf die Anwendung von Saquinavir Hartgelatine kapseln. Beobachtungen aus Arzneimittelwechselwirkungsstudien mit ungeboostertem 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 oberen Abschnitt, Einfluss anderer Arzneimittel auf Clarithromycin).

### **4.6. Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Schwangerschaft

Die Sicherheit von Clarithromycin in der Anwendung während der Schwangerschaft ist nicht belegt. Aufgrund unterschiedlicher Ergebnisse von Tierstudien sowie aufgrund von Erfahrungen beim Menschen kann die Möglichkeit von negativen Auswirkungen auf die embryofötale Entwicklung nicht ausgeschlossen werden. In einigen Beobachtungsstudien zur Beurteilung der Exposition gegenüber Clarithromycin im ersten und zweiten Trimenon der Schwangerschaft wurde über ein erhöhtes Risiko einer Fehlgeburt im Vergleich zu keiner Anwendung von Antibiotika oder der Anwendung anderer Antibiotika im gleichen Zeitraum berichtet. Die verfügbaren epidemiologischen Studien über das Risiko schwerer angeborener Fehlbildungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Makroliden einschließlich Clarithromycin während der Schwangerschaft liefern widersprüchliche Ergebnisse.

Aus diesem Grund wird die Anwendung während der Schwangerschaft ohne sorgfältige Abwägung von Nutzen und Risiko nicht empfohlen.

#### Stillzeit

Die Sicherheit von Clarithromycin in der Anwendung während der Stillzeit ist nicht belegt. Clarithromycin geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Schätzungen zufolge würde ein Säugling, der ausschließlich gestillt wird, etwa 1,7 % der nach Körpergewicht berechneten Clarithromycin-Dosis der Mutter erhalten.

#### Fertilität

Es sind keine Daten über die Auswirkungen von Clarithromycin auf die Fertilität beim Menschen verfügbar. Aus den vorliegenden präklinischen Daten zur Sicherheit lassen sich keine Hinweise auf Beeinträchtigungen der Fertilität ableiten (siehe Abschnitt 5.3).

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

Es gibt keine Angaben über die Auswirkungen dieses Arzneimittels auf die Verkehrstüchtigkeit oder das Bedienen von Maschinen. Vor der Entscheidung ob ein Patient Auto fahren oder Maschinen

bedienen kann, soll das Auftreten von Benommenheit, Vertigo, Verwirrtheit und Desorientierung, welche nach der Einnahme des Arzneimittels auftreten können, beachtet werden.

#### 4.8. Nebenwirkungen

##### a) Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Sehr häufige und häufige Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Clarithromycintherapie bei Erwachsenen und Kindern sind Bauchschmerzen, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen und Geschmacksstörungen. Diese Nebenwirkungen sind üblicherweise von leichter Intensität und in Übereinstimmung mit dem bekannten Sicherheitsprofil der Makrolidantibiotika. (siehe Abschnitt b des Abschnitts 4.8)

In klinischen Studien zeigte sich kein signifikanter Unterschied dieser gastrointestinalen Nebenwirkungen zwischen Patienten mit oder ohne vorbestehenden Mykobakterieninfektionen.

##### b) Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die folgende Tabelle zeigt unerwünschte Ereignisse aus klinischen Studien und nach Markteinführung.

Untenstehend aufgeführte Nebenwirkungen wurden nach der Häufigkeit ihres Auftretens wie folgt klassifiziert:

sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ) und nicht bekannt (Ereignisse nach Markteinführung, Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmenden Schweregrad angegeben, wenn dieser bekannt ist.

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Gelegentlich	Candidiasis, Vaginalcandidose, Infektion <sup>1</sup> , Vaginalinfektion
	Nicht bekannt	Pseudomembranöse Colitis, CDAD, Erysipel
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Gelegentlich	Anämie, Hypochrome Anämie, Leukopenie, Thrombozythämie <sup>1</sup> , Störungen der weißen Blutzellen
	Nicht bekannt	Agranulozytose, Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Hypersensitivität
	Nicht bekannt	Anaphylaktische Reaktion, Angioödem
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Gelegentlich	Anorexie, verminderter Appetit, Hyperchlorämie, Hyperurikämie, Hypokalzämie
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Schlaflosigkeit
	Gelegentlich	Angstgefühl, Nervosität <sup>1</sup> ,
	Nicht bekannt	Psychotische Störung, Verwirrtheit <sup>3</sup> , Depersonalisation, Depression, Desorientierung, Halluzination, abnormale Träume, Manie

Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Dysgeusie, Kopfschmerzen,
	Gelegentlich	Benommenheit, Schläfrigkeit <sup>3</sup> , Tremor
	Nicht bekannt	Krämpfe, Verlust des Geschmacksinns, Parosmie, Anosmie, Parästhesie
Augenerkrankungen	Gelegentlich	Konjunktivitis. Sehstörungen
Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths	Gelegentlich	Vertigo, beeinträchtigtes Hörvermögen, Tinnitus
	Nicht bekannt	Gehörlosigkeit
Herzkrankungen	Gelegentlich	QT Verlängerung im Elektrokardiogramm, Herzrasen
	Nicht bekannt	Torsade de Pointes, ventrikuläre Tachykardie, Kammerflimmern
Gefäßerkrankungen	Nicht bekannt	Blutung
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gelegentlich	Rhinitis, Asthma, Dyspnoe, Lungenerkrankungen
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Häufig	Diarrhoe <sup>2</sup> , Erbrechen <sup>2</sup> , Dyspepsie, Übelkeit <sup>2</sup> , Bauchschmerzen <sup>2</sup>
	Gelegentlich	Gastritis, Stomatitis, Glossitis, Verstopfung, trockener Mund, Aufstoßen, Blähung, Gastrointestinale Blutungen
	Nicht bekannt	Akute Pankreatitis, Zungenverfärbung, Zahnverfärbung
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig	Abnormaler Leberfunktionstest
	Gelegentlich	erhöhte Alaninaminotransferase, erhöhte Aspartataminotransferase, Hyperbilirubinämie
	Nicht bekannt	Leberversagen, hepatozelluläre Gelbsucht
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Hautausschlag, Hyperhidrose
	Gelegentlich	Trockene Haut, Ekzem, Pruritus, Urtikaria, makulopapulöser Hautausschlag <sup>1</sup>
	Nicht bekannt	Schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen (SCAR) (z.B. akute generalisierte exanthemische Pustulose (AGEP), Stevens-Johnson Syndrom, toxisch epidermale Nekrolyse, Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)), Akne
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Gelegentlich	Rückenschmerzen, Muskelkrämpfe <sup>1</sup>
	Nicht bekannt	Rhabdomyolyse <sup>3</sup> , Myopathie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Gelegentlich	Albuminurie, Hämaturie, Pyurie
	Nicht bekannt	Nierenversagen, interstitielle Nephritis
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Gelegentlich	Ausfluss aus dem Genitalbereich

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Gelegentlich	Fieber <sup>1</sup> , Asthenie, Thoraxschmerzen, Gesichtsoedem, Schmerz, Durst
Untersuchungen	Nicht bekannt	Erhöhung der Internationalen normalisierten Rate, verlängerte Prothrombinzeit, abnormale Urinfarbe, abnormale Laborparameter

<sup>1</sup> unerwünschte Ereignisse berichtet nur für Granulat zur Herstellung einer oralen Suspension

<sup>2</sup> Siehe Abschnitt a)

<sup>3</sup> Siehe Abschnitt c)

### c) Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

In einigen der Berichte über Rhabdomyolyse wurde Clarithromycin gemeinsam mit anderen Arzneimitteln, die bekannt sind, mit Rhabdomyolyse in Verbindung zu stehen (wie z.B. Statine, Fibrate, Colchicin oder Allopurinol), verabreicht (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Es gibt Post-Marketing-Berichte über das Auftreten von Interaktionen, die das ZNS betreffen (z.B. Schläfrigkeit, Verwirrtheit), wenn Clarithromycin gleichzeitig mit Triazolam verabreicht wird. Diese Patienten sollten dahingehend überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Spezielle Bevölkerungsgruppen: Unerwünschte Ereignisse bei immunsupprimierten Patienten (siehe Abschnitt e).

### d) Kinder

Klinische Studien an Kindern wurden mit Clarithromycin Granulat für orale Suspension im Alter von 6 Monaten bis zu 12 Jahren durchgeführt. Darum sollen Kinder unter 12 Jahren Klacid Granulat für orale Suspension erhalten.

Frequenz, Art und Schwere der unerwünschten Ereignisse wird für Kinder gleichermaßen wie für Erwachsene erwartet.

### e) Andere spezielle Bevölkerungsgruppen

#### *Immungeschwächte Patienten*

Bei Patienten mit AIDS oder einer anderen Immunschwäche, die wegen mykobakterieller Infektion über lange Zeit mit höheren Dosen Clarithromycin behandelt wurden, war es oft schwierig, möglicherweise in Zusammenhang mit Clarithromycin stehende Nebenwirkungen von Zeichen der zugrundeliegenden Humane Immundefizienz Virus (HIV)-Erkrankung oder einer interkurrenten Erkrankung zu unterscheiden.

Bei erwachsenen Patienten waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen unter der Behandlung mit Tagesgesamtdosen von 1000 mg und 2000 mg Clarithromycin: Übelkeit, Erbrechen, abnorme Geschmacksempfindungen, Bauchschmerzen, Diarrhö, Ausschlag, Flatulenz, Kopfschmerzen, Obstipation, Hörstörungen, Erhöhungen der Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (SGOT) und Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase (SGPT). Weitere Nebenwirkungen mit geringer Häufigkeit waren Dyspnoe, Schlaflosigkeit und Mundtrockenheit. Die Inzidenzen waren bei mit 1000 mg bzw. 2000 mg behandelten Patienten vergleichbar, lagen aber bei Patienten, die Tagesgesamtdosen von 4000 mg Clarithromycin erhielten, im Allgemeinen etwa 3- bis 4-mal so hoch.

Bei diesen immungeschwächten Patienten wurden die Laborwerte beurteilt, indem diejenigen Werte analysiert wurden, die außerhalb der ernstlich pathologischen Spiegel (d. h. der äußere obere oder untere Grenzwert) für den jeweiligen Test lagen. Auf der Basis dieser Kriterien hatten etwa 2 bis 3 % der Patienten, die 1000 mg oder 2000 mg Clarithromycin täglich erhielten, ernstlich pathologisch erhöhte SGOT- und SGPT-Spiegel und eine pathologisch erniedrigte Anzahl von weißen Blutkörperchen und Thrombozyten. Ein geringerer Prozentsatz der Patienten in diesen beiden Dosisgruppen hatte auch erhöhte Blutharnstoff-Stickstoff-Spiegel. Bei Patienten, die 4000 mg Clarithromycin täglich erhielten, wurden etwas höhere Inzidenzen für pathologische Werte bei allen Parametern außer weißen Blutkörperchen festgestellt.

#### **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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

#### **4.9. Überdosierung**

Berichte zeigen, dass nach Aufnahme größerer Mengen Clarithromycin gastrointestinale Symptome zu erwarten sind. Ein Patient mit anamnestic bekannter bipolarer Störung nahm in suizidaler Absicht 8 g Clarithromycin ein und zeigte daraufhin paranoides Verhalten, einen verwirrten Geisteszustand sowie Hypokaliämie und geringgradige Hypoxämie.

Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit einer Überdosierung auftreten, sollten durch die rasche Entfernung von noch nicht resorbiertem Wirkstoff (wie z.B. durch Magenspülung) und entsprechende unterstützende Maßnahmen behandelt werden.

Clarithromycin ist wie andere Makrolide nicht hämodialysierbar und durch Peritonealdialyse nicht zu entfernen.

### **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

#### **5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung; Makrolide, ATC Code: J01FA09

##### Wirkmechanismus

Clarithromycin ist ein semi-synthetisches Erythromycinderivat, ein Antibiotikum aus der Reihe der Makrolid-Antibiotika. Die antibakterielle Wirkung beruht auf einer Hemmung der Proteinsynthese empfindlicher Bakterien durch Bindung an die 50 S-Untereinheiten der bakteriellen Ribosomen und verhindert so die Translokation aktivierter Aminosäuren.

##### 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.

In *in-vitro*- und *in-vivo*-Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass die bakterizide Aktivität von Clarithromycin vorwiegend konzentrationsabhängig ist. Clarithromycin wird aktiv und in hohen

Konzentrationen in Phagozyten angereichert.

### Resistenzmechanismen

Eine Resistenz gegenüber Clarithromycin kann auf folgenden Mechanismen beruhen:

- Efflux: Eine Resistenz kann durch Erhöhung der Anzahl von Effluxpumpen in der Zytoplasmamembran hervorgerufen werden, von der ausschließlich 14- und 15-gliedrige Makrolide betroffen sind (sog. M-Phänotyp).
- Veränderung der Zielstruktur: Durch Methylierung der 23S rRNS ist die Affinität zu den ribosomalen Bindungsstellen erniedrigt, wodurch es zur Resistenz gegenüber Makroliden (M), Linkosamiden (L) und Streptograminen der Gruppe B (SB) kommt (sog. MLSB-Phänotyp).
- Die enzymatische Inaktivierung von Makroliden ist nur von untergeordneter klinischer Bedeutung. Beim M-Phänotyp liegt eine vollständige Kreuzresistenz von Clarithromycin mit Azithromycin, Erythromycin bzw. Roxithromycin vor. Beim MLSB-Phänotyp besteht zusätzlich Kreuzresistenz mit Clindamycin und Streptogramin B. Mit dem 16-gliedrigen Makrolid Spiramycin besteht eine partielle Kreuzresistenz.

### Grenzwerte der Empfindlichkeitstestung

Die Interpretationskriterien für die Empfindlichkeitstestung in der MHK (minimalen Hemmkonzentration) wurden vom Europäischen Ausschuss für die Untersuchung auf Antibiotikaempfindlichkeit (EUCAST) für Clarithromycin festgelegt und sind hier aufgeführt:

[https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints\\_en.xlsx](https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx)

### Prävalenz der erworbenen Resistenz

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 auf Grund 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: Jänner 2017):

<b>Üblicherweise empfindliche Spezies</b>
<b><i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i></b>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<b><i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i></b>
<i>Haemophilus influenzae</i> <sup>s</sup>
<i>Legionella pneumophila</i> <sup>o</sup>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<b><i>Andere Mikroorganismen</i></b>
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> <sup>o</sup>
<i>Mycobacterium avium</i> <sup>o</sup>
<i>Mycobacterium chelonae</i> <sup>o</sup>
<i>Mycobacterium intracellulare</i> <sup>o</sup>
<i>Mycobacterium kansasii</i> <sup>o</sup>

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

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

<sup>§</sup> Die natürliche Empfindlichkeit der meisten Isolate liegt im intermediären Bereich.

<sup>+</sup> In mindestens einer Region liegt die Resistenzrate bei über 50%.

<sup>1</sup> Resistenzrate bereits bei einmalig vorbehandelten Patienten  $\geq 50\%$

<sup>Ω</sup> Bei Isolaten invasiver Erkrankungen liegt die Resistenzrate unter  $< 10\%$ .

## 5.2. Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Clarithromycin ist weitgehend magensäureunempfindlich. Es wird nach oraler Gabe vorzugsweise im Dünndarm schnell und gleichmäßig resorbiert.

Die absolute Bioverfügbarkeit beim Menschen liegt bei ca. 50%. Die Beeinflussung der Bioverfügbarkeit durch Nahrungsaufnahme ist klinisch nicht relevant.

### Verteilung

*In vitro*-Studien belegten, dass bei Serumkonzentrationen von 0,45 µg/ml bis 4,5 µg/ml die Plasmaproteinbindung durchschnittlich 70% beträgt.

Untersuchungen belegen die ausgezeichnete Gewebegängigkeit von Clarithromycin. Außer im Zentralnervensystem (bzw. im Liquor) werden in allen anderen untersuchten Geweben Konzentrationen erreicht, die um ein Mehrfaches über dem Plasmaspiegel liegen. Erhöhte Spiegel wurden in der Lunge und den Tonsillen gefunden, wie in folgender Tabelle dargestellt:

<b>Mittlere Clarithromycin Konzentration [250 mg 2 x täglich]</b>		
Gewebeart	Gewebe	Serum
Tonsillen	1,6 µg/g	0,8 µg/ml
Lunge	8,8 µg/g	1,7 µg/ml

### Biotransformation und Elimination

Clarithromycin wird extensiv metabolisiert, und zwar vor allem über N-Demethylierung bzw. Oxidation in Position 14 des Lactonringes.

In einer pharmakokinetischen Untersuchung an 13 Frühgeborenen mit sehr niedrigem Geburtsgewicht (zwischen 618g und 1325 g) wurde festgestellt, dass eine sehr große Schwankungsbreite bezüglich der Serumkonzentration von Clarithromycin besteht. Bei einer Tagesdosis von 15 mg Clarithromycin/kg KG wurden im steady state maximale Serumkonzentrationen ( $C_{max}$ ) zwischen 0,15 µg/ml und 1,58 µg/ml (im Mittel 0,61 µg/ml) gemessen. Bei einer Tagesdosis von 30 mg Clarithromycin/kg KG betragen die maximalen Serumkonzentrationen im steady state hingegen zwischen 0,77 µg/ml und 2,4 µg/ml (im Mittel 1,62µg/ml). Auf Grund dieser Ergebnisse kann bei Frühgeborenen mit geringem Geburtsgewicht eine Dosiserhöhung notwendig sein.

Bei einer therapeutisch üblichen Dosis von 7,5 mg pro kg Körpergewicht Clarithromycin 2 x täglich wird 2,8 Stunden nach der Einnahme eine maximale Clarithromycin-Serumkonzentration von 4,6 µg/ml erzielt, die Serumhalbwertszeit liegt dann bei zirka 2,2 Stunden. Die Halbwertszeit der Elimination nimmt mit steigender Serumkonzentration zu.

In einer Studie an Erwachsenen wurden 250 mg Clarithromycin - Granulat für orale Suspension alle 12 Stunden verabreicht. Steady-state Blutwerte wurden mit der fünften Dosis erreicht. Die pharmakokinetischen Parameter betragen:  $C_{max}$ : 1,98 µg/ml, AUC: 11,5 µg hr/ml,  $T_{max}$ : 2,8 h und  $T_{1/2}$ : 3,2 Stunden für Clarithromycin, und  $C_{max}$ : 0,67 µg/ml, AUC: 5,33 µg hr/ml,  $T_{max}$ : 2,9 h und  $T_{1/2}$ : 4,9 Stunden für 14-OH-Clarithromycin.

Bei 500 mg 2 x täglich wurde das steady-state nach fünf Tagen erreicht, wobei Clarithromycin-Serumkonzentrationen von 2,7 bis 2,9 µg/ml erreicht wurden, beziehungsweise 14-OH-Clarithromycin-Serumkonzentrationen zwischen 0,88 und 0,83 µg/ml. Die Plasmahalbwertszeit beträgt zwischen 4,5 und 4,8 Stunden und für 14-OH-Clarithromycin entsprechend 6,9 bis 8,7 Stunden.

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

Nach einer oralen Einzeldosis von 250 mg Clarithromycin werden 37,9 % der verabreichten Dosis mit dem Harn und 40,2 % mit den Faeces innerhalb von 5 Tagen ausgeschieden.

### Besondere Patientengruppen

#### *Ältere Patienten*

Bei älteren Patienten wurden nach Gabe von 2 x täglich 500 mg Clarithromycin im Vergleich zu jüngeren Patienten höhere Clarithromycinspiegel und langsamere Ausscheidung beobachtet, sowohl für Clarithromycin als auch den 14-OH Metaboliten. Wurde allerdings die Renale-Clearance mit der Kreatin-Clearance korreliert, konnten zwischen den beiden Gruppen keine Unterschiede ermittelt werden. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die zuvor erwähnten Unterschiede eher mit der physiologischen Abnahme der Nierenfunktion als mit dem Alter des Patienten per se in Verbindung stehen.

#### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion wurden keine signifikanten Veränderungen der Clarithromycin-Plasmaspiegel festgestellt, da die Elimination dann vermehrt renal erfolgt. Aus diesen Ergebnissen ist abzuleiten, dass bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Leberfunktionseinschränkung

bei normaler Nierenfunktion keine Dosisanpassung notwendig ist.

#### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung sind Blutspiegelmaxima, Halbwertszeit der Elimination sowie die AUC von Clarithromycin und 14-OH-Clarithromycin erhöht. Das Ausmaß der Erhöhung dieser Parameter hängt vom Grad der Nierenfunktionsstörung ab.

### **5.3. Präklinische Daten zur Sicherheit**

#### *Akute, subchronische und chronische Toxizität*

Die akute orale Toxizität für Clarithromycin wurde an Mäusen und Ratten eruiert, wobei in Folge einer einmaligen Gabe von 5 g/kg KG verabreicht wurde. Eine Ratte, aber keine Maus starb. Die LD<sub>50</sub> liegt daher bei über 5 g Clarithromycin pro kg Körpergewicht (KG), was der 700-fachen humantherapeutischen Tagesdosis (bei Gabe von 500 mg Clarithromycin) entspricht.

Die wichtigsten klinischen Symptome für toxische Dosen waren Erbrechen, Schwäche, verringerte Futtermittelaufnahme, verringerter Gewichtszuwachs, Speichelfluss, Dehydratation und Hyperaktivität.

Studien zur Toxizität bei wiederholter Verabreichung haben gezeigt, dass die Toxizität von Clarithromycin mit der Dosis und Behandlungsdauer korreliert. Bei Verabreichung von toxischen Dosen, die deutlich über den therapeutischen Dosen lagen, betrafen die beobachteten Schädigungen bei allen Tierarten zuerst die Leber. Leberschädigungen traten bei Hunden und Affen nach 14 Tagen auf. Blutspiegelwerte bezüglich Lebertoxizität sind nicht bekannt.

Die Entwicklung einer Hepatotoxizität war bei allen Spezies durch einen Serumkonzentrationsanstieg der alkalischen Phosphatase, Alanin- und Aspartat-Aminotransferase, Gamma-Glutamyl Transferase und/oder Laktatdehydrogenase nachweisbar. Das Absetzen von Clarithromycin führte zu einer vollständigen oder zumindest weitgehenden Normalisierung dieser Parameter.

Pathologische Veränderungen wurden gelegentlich auch am Magen, Thymus und anderen lymphatischen Organen und den Nieren beschrieben. Bei sehr hohen Dosierungen von 400 mg Clarithromycin pro kg KG und Tag wurden bei einigen Hunden und Affen Hornhauttrübungen und -ödeme beobachtet.

Keine negativen Auswirkungen konnten bei Primaten infolge einer 14-tägigen Verabreichung von 100 mg pro kg KG / Tag oder einmonatiger Gabe von 35 mg Clarithromycin pro kg KG / Tag festgestellt werden.

#### *Fertilität, Reproduktion und Teratogenität*

Fertilitäts- und Reproduktionsstudien haben keinen nachteiligen Effekt von Clarithromycin gezeigt. Weiters konnten auch Teratogenitätsstudien mit Ratten, Kaninchen und Affen keine Teratogenität von Clarithromycin bestätigen. Lediglich in einer tierexperimentellen Studie mit Ratten traten mit einer geringen, statistisch nicht signifikanten Häufigkeit (6 %) kardiovaskuläre Schädigungen auf, die sich spontan als Ausdruck einer genetischen Veränderung herausstellten.

Nach Verabreichung der 70-fachen Menge der oberen humanen therapeutischen Dosierung (2 x 500 mg/d) traten in Studien mit Mäusen mit wechselnder Häufigkeit (3 - 30 %) Gaumenspalten auf. Bei Affen wurde über Abortus berichtet, der jedoch bei Dosen auftrat, die für die Mutter deutlich toxisch waren.

#### *Mutagenität*

Im Rahmen von *in vitro*- und *in vivo*-Studien konnte das mutagene Potential von Clarithromycin nicht bewiesen werden.

Es wurde weiters über keine toxikologischen Ergebnisse berichtet, die für Patienten in den empfohlenen Dosen relevant sind.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1. Liste der sonstigen Bestandteile**

Carbomer, Povidon, Hypromellosephthalat, Rizinusöl, Siliciumdioxid, Maltodextrin, Xanthan-Gummi, Titandioxid (E 171), Saccharose, Kaliumsorbat, Citronensäure und Früchte-Aroma.

### **6.2. Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3. Dauer der Haltbarkeit**

Granulat: 42 Monate

Fertige Suspension: 14 Tage

### **6.4. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. Das Behältnis im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Fertige Suspension nicht im Kühlschrank lagern.

Die fertige Suspension kann bis zu 14 Tage bei höchstens 25 °C unter Lichtschutz gelagert werden.

Die Suspension ist vor jeder Anwendung gut zu schütteln.

### **6.5. Art und Inhalt des Behältnisses**

Jeder Überkarton enthält je 1 Flasche mit Granulat für 40, 80 oder 100 ml Suspension und 1 Dosierspritze (PP+PE) mit einer Kalibrierung von 1-10 ml. Die Flasche besteht aus Kunststoff (PE) mit einer Plastikschräubkappe (PP+PE).

### **6.6. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise für die Handhabung**

Das Granulat dient zur Zubereitung einer Suspension. Die Zubereitung hat durch Arzt oder Apotheker zu erfolgen. Es wird hierzu Leitungswasser verwendet. Zunächst wird etwas Wasser in die Flasche gefüllt, kräftig geschüttelt und bis zu der auf der Flasche angebrachten Markierung aufgefüllt. Bei der Packung für 40 ml Suspension sind insgesamt 21 ml Wasser, bei der Packung für 80 ml Suspension sind insgesamt 42 ml Wasser und bei der Packung für 100 ml Suspension sind insgesamt 52 ml Wasser zu verwenden.

Der Packung liegt eine Dosierspritze bei, die die Verabreichung von 10 ml Suspension (entsprechend 250 mg Clarithromycin) bis 1,0 ml (entsprechend 25 mg Clarithromycin) gestattet.

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Viatrix Austria GmbH  
1110 Wien

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

Z.Nr.: 1-19911

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 25. Januar 1993

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 14. Januar 2016

**10. STAND DER INFORMATION**

Juni 2024

**REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig. Wiederholte Abgabe verboten.