

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Clarithromycin Sandoz 125 mg/5 ml – Granulat für orale Suspension
Clarithromycin Sandoz 250 mg/5 ml – Granulat für orale Suspension

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Clarithromycin Sandoz 125 mg/5 ml – Granulat für orale Suspension:
Nach der Zubereitung enthält 1 ml Suspension zum Einnehmen 25 mg Clarithromycin,
5 ml Suspension zum Einnehmen enthalten 125 mg Clarithromycin.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
5 ml der gebrauchsfertigen Suspension enthalten 2,4 g Saccharose.

Clarithromycin Sandoz 250 mg/5 ml – Granulat für orale Suspension:
Nach der Zubereitung enthält 1 ml Suspension zum Einnehmen 50 mg Clarithromycin,
5 ml Suspension zum Einnehmen enthalten 250 mg Clarithromycin.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
5 ml der gebrauchsfertigen Suspension enthalten 2,4 g Saccharose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.
Weißes bis beiges Granulat.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Clarithromycin Sandoz ist zur Behandlung folgender akuter und chronischer Infektionen für Erwachsene, Jugendliche und Kinder von 6 Monaten bis 12 Jahren geeignet, wenn sie durch Clarithromycin-empfindliche Erreger verursacht werden:

- Infektionen der oberen Atemwege wie Tonsillitis/Pharyngitis als Alternative, wenn Beta-Laktam-Antibiotika nicht geeignet sind.
- Akute Otitis media bei Kindern.
- Infektionen der unteren Atemwege wie ambulant erworbene Pneumonie.
- Sinusitis und akute Verschlechterung einer chronischen Bronchitis bei Erwachsenen und Jugendlichen über 12 Jahre.
- Leichte bis mittelschwere Infektionen der Haut und des Weichteilgewebes.

In adäquater Kombination mit antibakteriellen Therapieschemata und einem einschlägigen Ulkus-Therapeutikum zur Eradikation von *Helicobacter pylori* bei erwachsenen Patienten mit Ulzera, die durch *H. pylori* verursacht wurden. Siehe Abschnitt 4.2.

Offizielle Empfehlungen zum adäquaten Gebrauch von antibakteriellen Arzneimitteln sollen berücksichtigt werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Dosierung von Clarithromycin Sandoz richtet sich nach dem klinischen Zustand des Patienten und ist in jedem Fall vom Arzt festzulegen.

Erwachsene und Jugendliche:

Standarddosierung: Die übliche Dosis beträgt zweimal täglich 250 mg.

Behandlung mit hohen Dosen (schwere Infektionen): Bei schweren Infektionen kann die übliche Dosis auf zweimal täglich 500 mg erhöht werden.

Elimination von Helicobacter pylori bei Erwachsenen:

Bei Patienten mit Gastroduodenalulzera, die durch eine Infektion mit *H. pylori* verursacht wurden, wird Clarithromycin als Teil der First-Line-Dreifachtherapie in einer Dosierung von 500 mg zweimal täglich verabreicht. Die nationalen Empfehlungen zur *Helicobacter pylori* Eradikation sind zu berücksichtigen.

Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

Die empfohlenen Maximaldosierungen sind proportional zum Schweregrad der Nierenfunktionsstörung zu reduzieren.

Bei einer Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min ist die Dosis auf 250 mg täglich oder bei Schwerstinfektionen auf 250 mg zweimal täglich zu halbieren. Die Behandlungsdauer soll bei diesen Patienten 14 Tage nicht überschreiten.

Kinder von 6 Monaten bis 12 Jahre:

Die empfohlene Dosis ist 7,5 mg/kg zweimal täglich.

Für 125 mg / 5 ml orale Suspension:

Gewicht	Alter	Dosierung
8 – 11 kg	1 – 2 Jahre	2,5 ml zweimal täglich
12 – 19 kg	2 – 4 Jahre	5,0 ml zweimal täglich
20 – 29 kg	4 – 8 Jahre	7,5 ml zweimal täglich
30 – 40 kg	8 – 12 Jahre	10,0 ml zweimal täglich

Für 250 mg / 5 ml orale Suspension:

Gewicht	Alter	Dosierung
12 – 19 kg	2 – 4 Jahre	2,5 ml zweimal täglich
20 – 29 kg	4 – 8 Jahre	3,75 ml zweimal täglich
30 – 40 kg	8 – 12 Jahre	5 ml zweimal täglich

Bei Kindern mit einem Gewicht von weniger als 8 kg richtet sich die Dosierung nach dem Körpergewicht.

Klinische Studien wurden bei Kindern ab 6 Monaten bis 12 Jahren unter der Verwendung von Clarithromycin pädiatrischer Suspension durchgeführt. Deshalb sollen Kinder unter 12 Jahren Clarithromycin pädiatrische Suspension (Granulat für orale Suspension) erhalten.

Für die Behandlung von Kindern unter 6 Monaten liegen nur begrenzte Erfahrungen vor.

Für die Indikation ambulant erworbene Pneumonie ist eine Wirkung bei Kindern unter 3 Jahren nicht dokumentiert.

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz mit einer Kreatinin-Clearance < 30 ml/min muss die Dosis halbiert werden, d.h. 7,5 mg/kg einmal täglich, und die Behandlungsdauer soll 14 Tage nicht überschreiten.

Dauer der Anwendung:

Die Dauer der Behandlung mit Clarithromycin Sandoz richtet sich nach dem klinischen

Zustand des Patienten. Die Dauer der Therapie ist in jedem Fall vom Arzt festzulegen.

- Die übliche Behandlungsdauer bei Kindern bis zu 12 Jahren beträgt 5 bis 10 Tage.
- Die übliche Behandlungsdauer bei Erwachsenen und Jugendlichen beträgt 6 bis 14 Tage.
- Die Therapie soll nach Abklingen der Symptome mindestens 2 Tage fortgesetzt werden.
- Bei Infektionen durch *Streptococcus pyogenes* (als beta-hämolisierende Streptokokken) ist eine Therapiedauer von mindestens 10 Tagen angezeigt.
- Eine Kombinationstherapie zur Eradikation von *H. pylori*-Infektionen, z.B. 500 mg Clarithromycin zweimal täglich in Kombination mit 1000 mg Amoxicillin zweimal täglich und 20 mg Omeprazol zweimal täglich, soll sich über 7 Tage erstrecken.

Art der Anwendung:

Vor der Verabreichung muss das Granulat mit Wasser zubereitet werden, siehe Abschnitt 6.6. Die Verabreichung nach der Zubereitung erfolgt mit einer oralen PE/PP-Dosierspritze bzw. einem PP-Messlöffel.

Die Suspension kann einen bitteren Nachgeschmack verursachen, wenn etwas im Mund verbleibt. Dies kann durch Essen oder Trinken unmittelbar nach der Einnahme der Suspension vermieden werden.

Clarithromycin kann unabhängig von der Nahrungsaufnahme verabreicht werden. Nahrungsmittel haben keinen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit. Nahrungsmittel führen lediglich zu einer leichten Verzögerung des Resorptionsbeginns von Clarithromycin.

4.3 Gegenanzeigen

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

Die gleichzeitige Verabreichung von Clarithromycin und einem der folgenden Arzneimittel ist kontraindiziert: Astemizol, Cisaprid, Domperidon, Pimozid und Terfenadin. Die gleichzeitige Verabreichung kann zu einer Verlängerung des QT-Intervalls und Herzrhythmusstörungen einschließlich ventrikulärer Tachykardie, Kammerflimmern und Torsade de Pointes führen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

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

Clarithromycin darf nicht zusammen mit Ergotalkaloiden (z. B. Ergotamin oder Dihydroergotamin) verabreicht werden, da dies zu einer Ergot-Toxizität führen kann (siehe Abschnitt 4.5).

Clarithromycin soll nicht an Patienten mit QT-Verlängerung in der Vorgeschichte (angeboren oder beschrieben erworben) oder ventrikulärer Herzrhythmie, einschließlich Torsades de Pointes gegeben werden (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5).

Clarithromycin soll nicht gleichzeitig mit HMG-CoA Reduktasehemmern (Statinen), die vor allem durch CAP3A4 metabolisiert werden (Lovastatin oder Simvastatin) gegeben werden, da das Risiko einer Myopathie, einschließlich einer Rhabdomyolyse, besteht (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

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

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

Clarithromycin soll nicht bei Patienten angewendet werden, die eine schwere Lebererkrankung in Kombination mit einer Nierenbeeinträchtigung haben.

Clarithromycin soll nicht gemeinsam mit Colchicin verabreicht werden. Dies gilt auch für alle anderen starken CYP3A4-Inhibitoren.

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Der Arzt soll Clarithromycin nicht ohne vorherige sorgfältige Risiko-Nutzen-Abwägung an schwangeren Frauen verschreiben, besonders während der ersten drei Monate der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6).

Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz ist Vorsicht angebracht (siehe Abschnitt 4.2).

Clarithromycin wird hauptsächlich über die Leber metabolisiert. Deshalb ist Vorsicht geboten, wenn Clarithromycin Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion verordnet wird. Vorsicht ist auch angebracht bei der Verabreichung von Clarithromycin an Patienten mit mäßiger bis schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion.

Über Leberfunktionsstörungen, einschließlich erhöhter Leberenzyme und hepatozellulärer und/oder cholestatischer Hepatitis mit oder ohne Gelbsucht, wurde mit Clarithromycin berichtet. Diese Leberfunktionsstörung kann schwerwiegend sein und ist normalerweise reversibel. Fälle von tödlichem Leberversagen wurden berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Einige Patienten hatten möglicherweise eine vorbestehende Lebererkrankung oder nahmen andere für die Leber toxische Arzneimittel ein. Die Patienten sollen angewiesen werden, mit der Behandlung aufzuhören und ihren Arzt zu kontaktieren, falls Anzeichen und Beschwerden einer beginnenden Lebererkrankung auftreten, wie Anorexie, Gelbsucht, dunkler Urin, Juckreiz oder empfindlicher Bauch.

Es liegen Berichte über das Auftreten einer pseudomembranösen Colitis unter Breitspektrum-Antibiotika, einschließlich Makroliden, vor, welche mild bis lebensbedrohlich verlaufen. *Clostridium difficile*-assoziierter Durchfall (CDAD) wurde bei der Verwendung von nahezu allen Antibiotika beobachtet, einschließlich Clarithromycin und reicht von mildem Durchfall bis zur tödlichen Colitis. Die Behandlung mit Antibiotika beeinflusst die normale Darmflora, welches zu einer Überwucherung mit *C. difficile* führen kann. CDAD muss bei allen Patienten in Betracht gezogen werden, die Durchfall aufgrund der Einnahme von Antibiotika haben. Eine sorgfältige Erhebung der medizinischen Vorgeschichte ist notwendig, da CDAD oftmals erst zwei Monate nach der Verabreichung des Antibiotikums aufgetreten ist. Deshalb soll die Clarithromycin Therapie abgebrochen werden, unabhängig von der Indikation. Mikrobielle Tests sollen durchgeführt werden und eine entsprechende Therapie eingeleitet werden. Arzneimittel, die die Darmbewegung hemmen, sollen vermieden werden.

Nach Markteinführung wurde von Colchicin-Vergiftungen, bei gleichzeitiger Einnahme von Clarithromycin und Colchicin, besonders bei älteren Patienten, wobei einige Nierenfunktionsstörungen aufwiesen, berichtet. Bei einigen Patienten wurde von Todesfällen berichtet (siehe Abschnitt 4.5). Die gleichzeitige Gabe von Clarithromycin und Colchicin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

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

Vorsicht ist geboten hinsichtlich der gleichzeitigen Verabreichung von Clarithromycin mit

anderen ototoxischen Substanzen, besonders mit Aminoglykosiden. Eine Überwachung der Vestibular- und Hörfunktion soll während und nach der Behandlung erfolgen.

Kardiovaskuläre Ereignisse:

Bei der Behandlung mit Makroliden, einschließlich Clarithromycin, wurden Verlängerungen der kardialen Repolarisation und des QT-Intervalls beobachtet, was ein Risiko der Entwicklung von Herzrhythmusstörungen und Torsade de pointes mit sich bringt (siehe Abschnitt 4.8). Da die folgenden Situationen also zu einem erhöhten Risiko für Herzrhythmusstörungen (einschließlich Torsade de pointes) führen können, soll Clarithromycin bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden:

- Patienten mit koronaren Gefäßerkrankungen, schwerer Herzinsuffizienz, Reizleitungsstörungen oder klinisch relevanter Bradykardie
- Patienten mit Elektrolytstörungen. 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 Cisaprid, Pimozid, Terfenadin oder Astemizol ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3)
- Clarithromycin darf bei Patienten mit angeborener oder beschriebener erworbener Verlängerung des QT-Intervalls oder einer ventrikulären Arrhythmie in der Krankengeschichte 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 sollen bei der Verschreibung von Clarithromycin im Rahmen der Nutzen-Risiko-Bewertung berücksichtigt werden.

Pneumonie:

Im Hinblick auf die auftretende Resistenz von *Streptococcus pneumoniae* gegen Makrolide, ist es wichtig, dass vor der Verschreibung von Clarithromycin bei öffentlich erworbenen Pneumonie Sensibilitätstests durchgeführt werden. Bei im Spital erworbener Pneumonie soll Clarithromycin in Kombination mit einem geeigneten Antibiotikum gegeben werden.

Haut- und Schleimhautinfektionen von milder bis moderater Schwere:

Diese Infektionen werden häufig von *Staphylococcus aureus* und *Streptococcus pyogenes* verursacht, von denen beide gegen Makrolide resistent sein können. Deshalb ist es wichtig, dass vorher Sensibilitätstests durchgeführt werden. In Fällen, wo Beta-Laktam Antibiotika nicht verwendet werden können (z.B. Allergie), können andere Antibiotika wie Clindamycin das Mittel der ersten Wahl sein. Derzeit spielen Makrolide eine Rolle bei einigen Haut- und Schleimhautinfektionen, wie jene, die durch *Corynebacterium minutissimum*, Acne vulgaris und Erysipel verursacht werden und in Situationen, wo eine Penicillin-Behandlung nicht verwendet werden kann.

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

Clarithromycin soll mit Vorsicht angewendet werden, wenn es gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet wird, die das CYP3A4 Enzym induzieren (siehe Abschnitt 4.5).

HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine):

Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin mit Lovastatin oder Simvastatin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Bei der gleichzeitigen Verschreibung von Clarithromycin mit anderen Statinen ist Vorsicht geboten. Bei Patienten, die Clarithromycin und Statine erhielten, wurde eine Rhabdomyolyse berichtet. Die Patienten sollen auf Anzeichen und Symptome einer Myopathie beobachtet werden. In Fällen, in denen eine gleichzeitige Verabreichung von Clarithromycin und Statinen nicht vermieden werden kann, sollen die Statine in der geringst möglichen Dosierung verabreicht werden. Die Verwendung eines Statins, das nicht durch CYP3A4 metabolisiert wird (z.B. Fluvastatin) solle in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Orale Antidiabetika/Insulin:

Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin und oralen Antidiabetika (wie Sulfonylharnstoffe) und/oder Insulin kann zu einer bedeutsamen Hypoglykämie führen. Eine sorgfältige Kontrolle des Blutzuckerspiegels wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Orale Antikoagulanzen:

Es besteht ein Risiko für schwere Blutungen und signifikante Erhöhungen von INR und Prothrombinzeit, wenn Clarithromycin gleichzeitig mit Warfarin angewendet wird (siehe Abschnitt 4.5). Vorsicht ist geboten bei der gleichzeitigen Anwendung von Clarithromycin und direkten oralen Antikoagulanzen wie z. B. Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban, insbesondere bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko (siehe Abschnitt 4.5). INR und Prothrombinzeit sollen bei Patienten, die gleichzeitig Clarithromycin und orale Antikoagulantien einnehmen, häufig kontrolliert und überwacht werden.

Die Anwendung einer antimikrobiellen Therapie, wie z. B. Clarithromycin, zur Behandlung von *H. pylori* Infektionen kann zur Selektion von resistenten Organismen führen.

Bei Langzeitanwendung von Clarithromycin kann es – wie bei anderen Antibiotika – zu einem übermäßigen Wachstum nicht-empfindlicher Bakterien oder Pilze kommen. Im Fall einer Superinfektion soll eine geeignete Therapie eingeleitet werden.

Vorsicht ist auch geboten, da die Möglichkeit einer Kreuzresistenz zwischen Clarithromycin und anderen Makroliden als auch zwischen Lincomycin und Clindamycin besteht.

Bei Patienten, die überempfindlich gegen Lincomycin oder Clindamycin sind, könnte auch eine Überempfindlichkeit gegen Clarithromycin vorliegen. Daher ist Vorsicht angebracht, wenn Clarithromycin solchen Patienten verschrieben wird.

Bei Patienten mit schlechter Nierenfunktion ist eine Reduzierung der Dosis von Clarithromycin in Abhängigkeit vom Schweregrad der Insuffizienz vorzunehmen (siehe Abschnitt 4.2). Bei älteren Patienten soll die Möglichkeit einer eingeschränkten Nierenfunktion stets in Betracht gezogen werden. Vorsicht ist geboten bei schwerer Niereninsuffizienz.

Clarithromycin inhibiert CYP3A4, und eine gleichzeitige Verabreichung von anderen Arzneimitteln, die zu einem großen Teil durch dieses Enzym metabolisiert werden, soll auf Situationen beschränkt werden, in denen diese Anwendung klar indiziert ist (siehe Abschnitt 4.5).

Eine Exazerbation oder Verschlimmerung von Myasthenia gravis ist möglich.

Clarithromycin Sandoz enthält Sucrose und Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 2,4 g Saccharose pro 5 ml gebrauchsfertiger Suspension. Dies ist bei Patienten mit Diabetes mellitus zu berücksichtigen. Patienten mit seltenen hereditären Krankheiten wie Fruktoseintoleranz, Glukose-Galaktose-Malabsorption oder Sukrose-Isomaltase-Mangel sollen dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Verwendung von folgenden Arzneimitteln ist aufgrund der möglichen schweren Nebenwirkungen streng kontraindiziert:

Astemizol, Cisaprid, Domperidon, Pimozid und Terfenadin

Erhöhte Cisaprid-Spiegel wurden bei Patienten berichtet, die Clarithromycin gleichzeitig mit Cisaprid erhalten haben. Dies kann zu einer QT-Verlängerung und Herzrhythymien führen, einschließlich ventrikulärer Tachykardie, Kammerflimmern und Torsade de Pointes. Ähnliche Symptome wurden bei Patienten beschrieben, die gleichzeitig mit Pimozid und Clarithromycin behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.3).

Von Makroliden wurde berichtet, den Metabolismus von Terfenadin zu hemmen, was bei Terfenadin zu einem Anstieg der Plasmaspiegel führt und gelegentlich mit Herzrhythmusstörungen wie Verlängerung des QT-Intervalls, ventrikulärer Tachykardie, Kammerflimmern und Torsade de Pointes (siehe Abschnitt 4.3) in Verbindung gebracht wurde. In einer Studie bei 14 gesunden Probanden ergab die gleichzeitige Gabe von Clarithromycin und Terfenadin eine zwei- bis dreifache Erhöhung der Serumspiegel der Acidmetaboliten von Terfenadin und eine QT-Verlängerung, welche zu keinem erkennbaren klinischen Effekt führte. Ähnliche Effekte wurden bei gleichzeitiger Gabe von Astemizol und anderen Makroliden festgestellt.

Ergotamin/Dihydroergotamin

Post-Marketing Berichte weisen darauf hin, dass die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin mit Ergotamin oder Dihydroergotamin mit akuter Vergiftung, charakterisiert durch Vasospasmus und Ischämien in den Extremitäten und anderen Geweben, einschließlich des zentralen Nervensystems, assoziiert ist.

Die gleichzeitige Einnahme von Clarithromycin und einem dieser Wirkstoffe 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 Reduktase Hemmer (Statine)

Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin mit Lovastatin oder Simvastatin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3), da diese Statine in hohem Ausmaß über CYP3A4 metabolisiert werden und die gleichzeitige Anwendung mit Clarithromycin die Plasmakonzentration der Statine erhöht, wodurch das Risiko für eine Myopathie, einschließlich einer Rhabdomyolyse, erhöht ist. Es gibt Berichte einer Rhabdomyolyse bei Patienten, die Clarithromycin gleichzeitig mit diesen Statinen erhalten haben. Wenn die Behandlung mit Clarithromycin nicht verhindert werden kann, muss während der Clarithromycin-Behandlung die Lovastatin/Simvastatin-Therapie ausgesetzt werden.

Bei der gleichzeitigen Verschreibung von Clarithromycin mit Statinen ist Vorsicht geboten. In Fällen, in denen die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin mit Statinen nicht zu vermeiden ist, sollen die Statine in der geringst möglichen Dosierung verabreicht werden. Die Verwendung eines Statins, das nicht durch CYP3A4 metabolisiert wird (z.B. Fluvastatin) soll in Betracht gezogen werden. Die Patienten sollen auf Anzeichen und Symptome einer Myopathie überwacht werden.

Lomitapid

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

Auswirkungen von anderen Arzneimitteln auf Clarithromycin

Arzneimittel die CYP3A induzieren (z.B. Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital, Johanniskraut) können den Metabolismus von Clarithromycin induzieren. Dies kann zu subtherapeutischen Spiegeln von Clarithromycin und damit zu einer verminderten Wirksamkeit führen. Es kann erforderlich sein, die Plasmaspiegel der CYP3A-Induktoren zu überwachen, die durch die Hemmung von CYP3A durch Clarithromycin erhöht sein können (siehe auch in der entsprechenden Fachinformation des verabreichten Induktors). Die gleichzeitige Verabreichung von Rifabutin und Clarithromycin führte zu einer Erhöhung der Rifabutinspiegel und einer Abnahme der Clarithromycin-Serumspiegel, zusammen mit einem erhöhten Risiko einer Uveitis.

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.

Efavirenz, Nevirapin, Rifampicin, Rifabutin und Rifapentin

Starke Induktoren des Cytochrom-P450-Stoffwechselsystems, 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-OH-Clarithromycin – erhöhen. Da die mikrobiologische Aktivität von Clarithromycin und 14-OH-Clarithromycin bei unterschiedlichen Bakterien verschieden ist, kann der erwünschte Therapieerfolg durch die gleichzeitige Verabreichung von Clarithromycin und Enzyminduktoren beeinträchtigt werden.

Etravirin

Die Clarithromycin-Exposition war durch Etravirin erniedrigt; dennoch waren die Konzentrationen des aktiven Metaboliten – 14-OH-Clarithromycin – erhöht. DA 14-OH-Clarithromycin gegen den Mycobakterium-Avium-Komplex (MAC) eine verringerte Wirkung hat, kann die insgesamt Wirksamkeit gegen diesen Erreger verändert sein. In der Behandlung von MAC sollen daher Alternativen zu Clarithromycin in Betracht gezogen werden.

Fluconazol

Durch die gleichzeitige Einnahme von Fluconazol 200 mg täglich mit Clarithromycin 500 mg zweimal täglich wurde bei 21 gesunden Probanden der Talspiegel (C_{min}) der Clarithromycinkonzentration um 33% und die AUC um 18% erhöht. Die 14-OH-Clarithromycin-Steady-State-Spiegel wurden nicht signifikant von der gleichzeitigen Gabe von Fluconazol beeinflusst. Eine Dosisanpassung von Clarithromycin ist nicht notwendig.

Ritonavir

Eine pharmakokinetische Studie zeigte, dass die gleichzeitige Verabreichung von 200 mg Ritonavir alle 8 Stunden und 500 mg Clarithromycin alle 12 Stunden zu einer beträchtlichen Hemmung des Metabolismus von Clarithromycin führt. Die C_{max} von Clarithromycin war um 31%, die C_{min} um 182% und die AUC um 77% erhöht bei der gleichzeitigen Verabreichung mit Ritonavir. Die Bildung des 14-OH-Clarithromycin wurde nahezu vollständig gehemmt. Aufgrund der großen therapeutischen Breite von Clarithromycin ist bei Patienten mit normaler Nierenfunktion keine Dosisreduktion erforderlich. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollen die folgenden Dosisanpassungen in Betracht gezogen werden: bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 30 bis 60 ml/min ist die Dosis um 50% zu verringern; bei einer Kreatinin-Clearance von < 30 ml/min ist die Dosis um 75% zu verringern.

Bei der gemeinsamen Verabreichung mit Ritonavir sollen Clarithromycin-Dosen von 1 mg/d nicht überschritten 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 unten, bidirektionale pharmakokinetische Wechselwirkungen) verabreicht wird.

Auswirkungen 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 Wirkungen der Begleitmedikation führen 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 Ergotaminakaloiden, 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, sollen 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 Antikoagulanzen (z. B. Warfarin, Rivaroxaban, Apixaban), atypische Antipsychotika (z. B. Quetiapin), Chinidin, Rifabutin, Sildenafil, Sirolimus, Tacrolimus, Triazolam und Vinblastin.

Wechselwirkungen durch ähnliche Mechanismen durch andere Isozyme innerhalb des Cytochrom P450 Systems schließen Phenytoin, Theophyllin und Valproat ein.

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 sollen Patienten engmaschig auf unerwünschte systemische Nebenwirkungen des Kortikosteroids überwacht werden.

Antiarrhythmika

Es gibt Postmarketing-Berichte über das Auftreten von Torsades de Pointes bei der gleichzeitigen Verabreichung von Clarithromycin mit Chinidin oder Disopyramid. EKGs sollen

zur Beobachtung von QT-Verlängerungen während der gleichzeitigen Verabreichung von Clarithromycin und diesen Arzneimitteln durchgeführt werden. Die Serumspiegel von Quinidin und Disopyramid sollen während der Clarithromycin-Behandlung überwacht werden.

Es gibt Berichte nach Markteinführung über Hypoglykämie bei Patienten, denen gleichzeitig Clarithromycin und Disopyramid verabreicht wurde. Daher sollen die Blutglukosespiegel während der gleichzeitigen Gabe von Clarithromycin und Disopyramid überwacht werden.

Ciclosporin, Tacrolimus und Sirolimus

Die gleichzeitige Anwendung von oralem Clarithromycin und Ciclosporin oder Tacrolimus führte zu einer mehr als doppelten Erhöhung der C_{min} -Werte von Ciclosporin und Tacrolimus. Ähnliche Wirkungen sind bei Sirolimus zu erwarten. Am Beginn einer Clarithromycin-Therapie müssen bei Patienten, die bereits eine Behandlung mit einem dieser immunsuppressiven Substanzen erhalten, die Plasmaspiegel von Ciclosporin, Tacrolimus und Sirolimus engmaschig kontrolliert werden und die Dosis so weit wie nötig reduziert werden. Wird die Behandlung mit Clarithromycin beendet, so müssen die Plasmaspiegel von Ciclosporin, Tacrolimus und Sirolimus erneut engmaschig kontrolliert werden, um eine Dosisanpassung durchzuführen.

Orale Antikoagulanzen (z.B. Warfarin, Rivaroxaban, Apixaban)

Die Verwendung von Clarithromycin bei Patienten, die mit Warfarin behandelt werden, kann zu einer Potenzierung der Wirkung von Warfarin führen.

Direkte orale Antikoagulanzen (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).

Bei diesen Patienten ist die Prothrombinzeit engmaschig zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4 und 4.8).

Orale Antidiabetika/Insulin

Bei gleichzeitiger Anwendung von Clarithromycin mit gewissen Antidiabetika wie Nateglinide und Repaglinide kann eine CYP3A-Hemmung durch Clarithromycin erfolgen und zu einer Hypoglykämie führen. Eine sorgfältige Kontrolle des Blutzuckerspiegels wird empfohlen.

Omeprazol

Clarithromycin (500 mg alle 8 Stunden) wurde in Kombination mit Omeprazol (täglich 40 mg) an gesunde Erwachsene gegeben. Die Plasmakonzentrationen von Omeprazol waren bei gleichzeitiger Verabreichung mit Clarithromycin erhöht (C_{max} um 30%, AUC_{0-24} um 89% und $T_{1/2}$ um 34%). Der durchschnittliche gastrische pH-Wert über 24 Stunden lag bei 5,2 nach alleiniger Omeprazol-Verabreichung und bei 5,7 nach kombinierter Anwendung mit Clarithromycin.

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 könnte möglicherweise zu einer Erhöhung des Phosphodiesterase-Inhibitors führen. Gegebenenfalls ist eine Dosisreduzierung von Sildenafil, Tadalafil und Vardenafil bei gleichzeitiger Anwendung von Clarithromycin vorzunehmen.

Theophyllin, Carbamazepine

Ergebnisse klinischer Studien zeigen, dass ein moderater, aber statistisch signifikanter ($p \leq 0,05$) Anstieg der Zirkulation der Theophyllin- bzw. Carbamazepinspiegel gegeben war,

wenn eine dieser Substanzen gleichzeitig mit Clarithromycin gegeben wird. Gegebenenfalls soll eine Dosisreduzierung erwogen 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 gleichzeitiger Gabe von CYP3A-Inhibitoren, wie z.B. Clarithromycin, 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 2,7fache nach intravenöser Gabe und um das 7fache nach oraler Gabe an. Die gleichzeitige Gabe von oralem Midazolam und Clarithromycin soll vermieden werden. 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. Für Benzodiazepine, die nicht über CYP3A eliminiert 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 Verwirrung) bei gleichzeitiger Verabreichung von Clarithromycin und Triazolam. Daher wird empfohlen, die Patienten auf vermehrte pharmakologische Effekte im ZNS zu beobachten.

Andere Wechselwirkungen

Aminoglykoside

Bei der gleichzeitigen Verabreichung von Clarithromycin mit anderen ototoxischen Arzneimitteln, insbesondere mit Aminoglykosiden, ist Vorsicht geboten (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 erhöhten Exposition gegenüber Colchicin führen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Digoxin

Es wird angenommen, dass Digoxin ein Substrat für den Effluxtransporter P-Glykoprotein (PGP) ist. Clarithromycin hemmt PGP. Bei gleichzeitiger Verabreichung von Clarithromycin und Digoxin, kann die Hemmung von PGP durch Clarithromycin zu einer erhöhten Exposition mit Digoxin führen. Auch in Postmarketing-Studien wurden erhöhte Digoxinserumkonzentrationen bei Patienten berichtet, die gleichzeitig Clarithromycin und Digoxin erhielten. Einige Patienten zeigten klinische Anzeichen einer Digoxin-Vergiftung, einschließlich möglicher tödlicher Arrhythmien. Serumdigoxinkonzentrationen sind sorgfältig zu überwachen, während Patienten gleichzeitig Digoxin und Clarithromycin erhalten.

Zidovudin

Die gleichzeitige orale Verabreichung von Clarithromycin-Tabletten und Zidovudin bei erwachsenen HIV-Patienten kann eine verminderte Plasmakonzentration von Zidovudin im Steady-State zur Folge haben. Da Clarithromycin anscheinend die Aufnahme des gleichzeitig oral verabreichten Zidovudin hemmt, soll bei diesen Patienten eine um vier Stunden versetzte Einnahme eingehalten werden. Diese Interaktion scheint nicht bei HIV-infizierten Kindern, die Clarithromycinsuspension gleichzeitig mit Zidovudin 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 (z.B. Phenytoin und Valproat). Serumspiegelbestimmungen werden für diese Präparate empfohlen, wenn diese gemeinsam mit Clarithromycin verabreicht werden. Erhöhte Konzentrationen wurden berichtet.

Andere ototoxische Substanzen, besonders Aminoglykoside

Im Fall einer gleichzeitigen Verabreichung von Clarithromycin mit anderen ototoxischen Substanzen, besonders mit Aminoglykosiden soll eine Überwachung der Vestibular- und Hörfunktion während und nach der Behandlung erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

Bidirektionale Pharmakokinetikinteraktionen

Atazanavir

Sowohl Clarithromycin als auch Atazanavir sind Substrate und Inhibitoren von CYP3A und können zu einer bidirektionalen Pharmakokinetikinteraktion führen. Die gleichzeitige Gabe von Clarithromycin (500 mg 2x täglich) mit Atazanavir (400 mg 1x täglich) führte zu einem 2-fachen Anstieg der Clarithromycinexposition und zu einer 70%-igen Reduktion der 14(R)-Hydroxyclearithromycinexposition, mit einer Steigerung der AUC von Atazanavir um 28%. Aufgrund der großen therapeutischen Breite für Clarithromycin soll bei Patienten mit normaler Nierenfunktion keine Dosisreduktion nötig sein. Bei Vorliegen einer mäßigen Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance 30 bis 60 ml/min) soll die Clarithromycindosis um 50% reduziert werden. Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 30ml/min soll die Clarithromycindosis um 75% reduziert werden. Die Tagesmaximaldosis von 1000 mg Clarithromycin soll bei gleichzeitiger Einnahme von Proteaseinhibitoren nicht überschritten werden.

Calciumkanalhemmer

Bei der gleichzeitigen Verabreichung von Clarithromycin und Calciumkanalhemmern, die durch CYP3A4 metabolisiert werden (z.B. Verapamil, Amlodipin, Diltiazem) ist aufgrund des Risikos einer Hypotonie Vorsicht geboten. Die Plasmakonzentrationen von sowohl Clarithromycin als auch der Calciumkanalhemmer kann durch diese Wechselwirkung erhöht sein. Hypotonie, bradykarde Arrhythmien und Laktatazidose wurden bei Patienten beobachtet, die gleichzeitig Clarithromycin und Verapamil erhalten haben.

Itraconazol

Sowohl Clarithromycin als auch Itraconazol sind Substrate und Inhibitoren von CYP3A und führen zu einer bidirektionalen Pharmakokinetikinteraktion: Clarithromycin könnte die Plasmaspiegel von Itraconazol erhöhen, während Itraconazol die Plasmaspiegel von Clarithromycin erhöhen könnte. 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 bidirektionale Pharmakokinetikinteraktion. 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.

Verapamil

Bei gleichzeitiger Gabe von Clarithromycin und Verapamil wurden bei Patienten Hypotonie, Bradyarrhythmie und Laktatazidose beobachtet.

Hydroxychloroquin und Chloroquin

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Sicherheit von Clarithromycin bei der Anwendung während der Schwangerschaft ist nicht nachgewiesen. Basierend auf unterschiedlichen Daten aus Tierstudien sowie aufgrund von Erfahrungen beim Menschen kann die Möglichkeit von negativen Auswirkungen auf die embryofetale 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. Daher wird die Anwendung während der Schwangerschaft ohne eine vorhergehende sorgfältige Abwägung des Nutzens gegen die Risiken nicht empfohlen.

Stillzeit

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. Deshalb kann es bei gestillten Säuglingen zu Diarrhö und Pilzinfektionen der Schleimhäute kommen, so dass das Stillen möglicherweise unterbrochen werden muss. Die Möglichkeit einer Sensibilisierung soll bedacht werden. Der Nutzen der Behandlung für die Mutter soll gegen das potentielle Risiko für das Kind abgewogen werden.

Fertilität

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

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

Es liegen keine Daten über Auswirkungen von Clarithromycin auf die Verkehrstüchtigkeit oder das Bedienen von Maschinen vor. Die Möglichkeit des Auftretens von Nebenwirkungen wie Benommenheit, Schwindel, Verwirrtheit und Orientierungslosigkeit, welche bei Anwendung dieses Arzneimittels auftreten könnten, soll in Betracht gezogen werden, bevor Patienten fahren oder Maschinen bedienen.

Seheinschränkung und verschwommenes Sehen können sich auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen auswirken (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

a. Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die sehr häufigen und häufigen Nebenwirkungen bezogen auf die Clarithromycin Behandlung für sowohl Erwachsene als auch pädiatrische Patienten sind Bauchschmerzen, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen und Geschmacksstörungen. Diese Nebenwirkungen sind gewöhnlich von milder Intensität und entsprechen dem bekannten Sicherheitsprofil von Makrolidantibiotika (siehe b in Abschnitt 4.8).

Es gibt keine signifikanten Unterschiede zu den Häufigkeiten von diesen gastrointestinalen Nebenwirkungen während klinischer Studien zwischen Bevölkerungsschichten mit oder ohne vorbestehenden mykobakteriellen Infektionen.

b. Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Der folgende Abschnitt listet Nebenwirkungen von allen Clarithromycin Darreichungsformen (Granulat zur oralen Suspension, Filmtabletten und Retardtabletten) aus klinischen Studien und Berichten nach Markteinführung auf.

In diesem Abschnitt werden Nebenwirkungen, die zumindest wahrscheinlich mit Clarithromycin in Verbindung gebracht werden können, nach Organklassen und Häufigkeit geordnet und wie folgt definiert:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

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

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

In jeder Häufigkeitskategorie sind die Nebenwirkungen nach absteigendem Schweregrad gelistet, soweit der Schweregrad beurteilt werden konnte.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Gelegentlich: Cellulitis¹, Candidiasis, Gastroenteritis², Infektionen³, Scheideninfektionen

Nicht bekannt*: Pseudomembranöse Kolitis, Erysipel

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Gelegentlich: Leukopenie, Neutropenie⁴, Thrombozythämie³, Eosinophilie⁴

Nicht bekannt*: Agranulozytose, Thrombozytopenie

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: anaphylaktoide Reaktion¹, Hypersensitivität

Nicht bekannt*: anaphylaktische Reaktion, Angioödem

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gelegentlich: Anorexie, Appetitverminderung

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Schlaflosigkeit

Gelegentlich: Angst, Nervosität³

Nicht bekannt*: psychotische Störungen, Verwirrtheit⁵, Depersonalisation, Depression,

Orientierungslosigkeit, Halluzination, anormale Träume, Manie

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Dysgeusie, Kopfschmerzen,
Gelegentlich: Bewusstseinsverlust¹, Benommenheit¹, Schläfrigkeit⁵, Zittern
Nicht bekannt*: Krämpfe, Ageusie, Parosmie, Anosmie, Parästhesie

Augenerkrankungen

Nicht bekannt*: Seheinschränkung, verschwommene Sicht

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich: Schwindel, Beeinträchtigung des Gehörs, Tinnitus
Nicht bekannt*: Taubheit

Herzerkrankungen

Gelegentlich: Herzstillstand¹, Vorhofflimmern¹, QT-Intervall im EKG verlängert,
Extrasystolen¹, Palpitationen
Nicht bekannt*: Torsades de pointes, ventrikuläre Tachykardie, Kammerflimmern

Gefäßerkrankungen

Häufig: Vasodilatation¹
Nicht bekannt*: Hämorrhagie

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums

Gelegentlich: Asthma¹, Epistaxis², Lungenembolie¹

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Durchfall, Erbrechen, Dyspepsie, Nausea, Bauchschmerzen
Gelegentlich: Ösophagitis¹, gastroösophageale Refluxkrankheit², Gastritis, Stomatitis,
Glossitis, Völlegefühl⁴, Verstopfung, Mundtrockenheit, Aufstoßen,
Blähungen, Proktalgie
Nicht bekannt*: Pankreatitis, reversible Zahn- und Zungenverfärbung

Leber- und Gallenerkrankungen

Häufig: abweichende Leberfunktionswerte
Gelegentlich: Cholestase⁴, Hepatitis⁴, Alanin-Aminotransferase erhöht, Aspartat-
Aminotransferase erhöht, Gammaglutamyltransferase erhöht⁴
Nicht bekannt*: Leberversagen, hepatozellulärer Ikterus

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Hautrötung, Hyperhidrose
Gelegentlich: bullöse Dermatitis¹, Pruritus, Urtikaria, makropapulöse Rötung
Nicht bekannt*: schwere kutane Nebenwirkungen (SCAR) (z. B. akute generalisierte
exanthematische Pustulose (AGEP), Stevens-Johnson Syndrom, toxische
epidermale Nekrolyse, Arzneimittelhautausschlag mit Eosinophilie und
systemischen Symptomen (DRESS), Akne

Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen

Gelegentlich: Muskelspasmen³, Skelettmuskulatursteifheit¹, Myalgie²
Nicht bekannt: Rhabdomyolyse^{2,6}, Myopathie

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Blutkreatinin erhöht¹, Blutharnstoff erhöht¹
Nicht bekannt*: Nierenversagen, interstitielle Nephritis

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Phlebitis an der Injektionsstelle¹
Häufig: Schmerzen an der Injektionsstelle¹, Entzündung an der Injektionsstelle¹
Gelegentlich: Unwohlsein⁴, Fieber³, Asthenie, Brustschmerzen⁴, Schüttelfrost⁴, Müdigkeit⁴

Untersuchungen

Gelegentlich: Albumin-Globulin-Verhältnis abnormal¹, blutalkalische Phosphatase erhöht⁴,
Blutlaktatdehydrogenase erhöht⁴

Nicht bekannt*: INR erhöht[#], Prothrombinzeit verlängert, abnormale Urinverfärbung

- 1 Nebenwirkungen wurden nur für das Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung angegeben
 - 2 Nebenwirkungen wurden nur für die Retardtabletten gemeldet
 - 3 Nebenwirkungen wurden nur für das Granulat zur oralen Suspension angegeben
 - 4 Nebenwirkungen wurden nur für die Tabletten mit sofortiger Freisetzung gemeldet
 - 5,6 siehe Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen
- * Da diese Reaktionen freiwillig von einer Population ungewisser Größe gemeldet werden, ist es nicht immer möglich, ihre Häufigkeit zuverlässig abzuschätzen oder einen ursächlichen Zusammenhang mit der Exposition von Arzneimitteln herzustellen. Die Exposition der Patienten gegenüber Clarithromycin wird auf mehr als 1 Milliarde Behandlungstage geschätzt.

c. Beschreibung einiger ausgesuchter Nebenwirkungen

In einigen Fällen wurde über Rhabdomyolyse berichtet, wenn Clarithromycin gleichzeitig mit Statinen, Fibraten, Colchicin oder Allopurinol verabreicht wurde (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

Es gab Berichte nach Markteinführung über Wechselwirkungen und Auswirkungen auf das zentrale Nervensystem (ZNS) (z.B. Schläfrigkeit und Verwirrtheit) bei gleichzeitiger Verabreichung von Clarithromycin und Triazolam. Die Überwachung der Patienten mit erhöhten ZNS pharmakologischen Auswirkungen wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Besondere Bevölkerungsgruppen: Nebenwirkungen bei immungeschwächten Patienten (siehe Abschnitt e).

d. Pädiatrische Bevölkerung

Klinische Studien wurden bei Kindern ab 6 Monaten bis 12 Jahren unter der Verwendung von Clarithromycin pädiatrischer Suspension durchgeführt. Deshalb sollen Kinder unter 12 Jahren Clarithromycin pädiatrische Suspension (Granulat für orale Suspension) erhalten.

Es wird erwartet, dass die Häufigkeit, Art und Schwere von Nebenwirkungen bei Kindern die gleichen sind wie bei Erwachsenen.

e. Andere besondere Bevölkerungsgruppen

Immungeschwächte Patienten

Bei durch AIDS und anderen immungeschwächten Patienten, die über einen längeren Zeitraum mit höheren Dosen Clarithromycin gegen mykobakterielle Infektionen behandelt wurden, war es oftmals schwierig zu unterscheiden, ob die Nebenwirkungen durch die Verabreichung von Clarithromycin oder von Anzeichen für die Immunschwächeerkrankung (HIV) oder einer zwischenzeitigen Erkrankung herrühren.

Bei Erwachsenen waren die am häufigsten festgestellten Nebenwirkungen bei Patienten, die mit einer täglichen Gesamtdosis von 1000 mg und 2000 mg Clarithromycin behandelt wurden: Übelkeit, Erbrechen, Geschmacksveränderungen, Bauchschmerzen, Durchfall,

Hautausschlag, Blähungen, Kopfschmerzen, Verstopfung, Hörprobleme, Erhöhung der SGOT und SGPT. Zusätzliche weniger häufige Auswirkungen waren Atemnot, Schlaflosigkeit und Mundtrockenheit. Die Vorfälle waren vergleichbar mit jenen Patienten unter 1000 mg und 2000 mg Behandlung, waren aber im Allgemeinen 3 bis 4fach häufiger bei jenen Patienten, die eine tägliche Tagesdosis von 4000 mg Clarithromycin erhielten.

Bei diesen immungeschwächten Patienten wurden Erhöhungen der Laborwerte durch Analyse dieser Werte über den normalerweise üblichen Spiegeln festgestellt (z.B. die maximale Höchst – oder Mindestgrenze) für den spezifizierten Test. Auf Basis dieser Kriterien hatten etwa 2 bis 3 % jener Patienten, die mit täglich 1000 mg oder 2000 mg Clarithromycin behandelt wurden, erheblich erhöhte Werte von SGOT und SGPT, und abnormal niedrige weiße Blutzellen und Blutplättchen. Ein niedrigerer Prozentsatz von Patienten bei diesen beiden Dosierungsgruppen hatten auch erhöhte Blutinotrogenspiegel. Geringfügig höhere Häufigkeiten von abnormalen Werten all dieser Parameter wurden bei Patienten festgestellt, die 4000 mg täglich erhielten, außer den weißen Blutzellen.

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

Symptome einer Überdosierung:

Aus Berichten geht hervor, dass bei Einnahme großer Mengen von Clarithromycin mit dem Auftreten gastrointestinaler Symptome gerechnet werden muss. Ein Patient mit einer bipolaren Störung in der Anamnese nahm 8 Gramm Clarithromycin ein und zeigte danach eine veränderte mentale Verfassung, paranoides Verhalten, Hypokaliämie und Hypoxämie.

Behandlung einer Überdosierung:

Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt. Wie bei anderen Makroliden auch, können Clarithromycin-Serumspiegel nicht durch Peritoneal- oder Hämodialyse reduziert werden.

Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit einer Überdosierung auftreten, sollen durch sofortige Elimination des nicht-absorbierten Arzneimittels und entsprechende unterstützende Maßnahmen behandelt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung; Makrolide, Lincosamide und Streptogramine; Makrolide.
ATC Code: J01FA09

Wirkmechanismus

Der antibakterielle Wirkungsmechanismus von Clarithromycin beruht auf der Hemmung der

Proteinsynthese durch Bindung an Ribosomen (50S-Untereinheit) der empfindlichen Bakterien. Clarithromycin ist hochwirksam gegen eine große Vielzahl von aeroben und anaeroben gram-positiven und gram-negativen Organismen. Die minimalen Hemmkonzentrationen (MHKs) von Clarithromycin sind generell zweifach geringer als die MHKs von Erythromycin.

Der 14-(R)-Hydroxy-Metabolit von Clarithromycin ist ebenfalls antimikrobiell wirksam. Die MHKs dieses Metaboliten sind vergleichbar oder zweimal höher als die MHKs der Muttersubstanz, außer bei *Haemophilus influenza*, hier ist der 14-Hydroxy-Metabolit zweifach wirksamer als Clarithromycin.

PK/PD Verhältnis

Für Clarithromycin ist der AUC/MIC der Haupt-PK/PD-Parameter, der am besten mit der Wirksamkeit von Clarithromycin korreliert.

Resistenzmechanismus:

Die Mechanismen der erworbenen Resistenz gegen Makrolide sind: Efflux der aktiven Substanz über aktive Pumpmechanismen, induzierbare oder konstitutive Produktion einer Methylase, die das ribosomale Target modifiziert, Hydrolyse der Makrolide durch Esterasen, chromosomale Mutationen, die ein Protein der 50s Ribosomeneinheit verändern.

Es kann deshalb zu Kreuzresistenz zwischen Clarithromycin und anderen Makroliden sowie Clindamycin und Lincomycin kommen. Methicillin-resistente und Oxacillin-resistente Staphylokokken (MRSA) und Penicillin-resistenter *Streptococcus pneumoniae* sind resistent gegen alle derzeit verfügbaren Beta-Laktam-Antibiotika und Makrolide wie Clarithromycin.

Grenzwerte

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing)

	sensibel (mg/l)	resistent (mg/l)
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 1	> 2
<i>Streptococcus</i> spp. (Gruppen A, B, C, G)	≤ 0,25	> 0,51
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,25	>0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 1	> 32
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,25	>0,5

Empfindlichkeit

Die erworbene Resistenz kann für bestimmte Stämme örtlich und zeitlich variieren. Vor allem bei der Behandlung schwerer Infektionen ist deshalb die Kenntnis der lokalen Resistenzsituation von Bedeutung. Bei Bedarf ist der Rat von Experten einzuholen, wenn die örtlich vorherrschende Resistenz die Zweckmäßigkeit des Wirkstoffs zumindest bei manchen Infektionsarten fraglich erscheinen lässt.

Erreger, bei denen die Resistenz ein Problem darstellen kann: die Prävalenz einer Resistenz ist gleich oder größer als 10 % in mindestens einem Land der Europäischen Union.

Üblicherweise empfindliche Spezies

Aerobe gram-positive Mikroorganismen

*Streptococcus pyogenes*¹

Aerobe gram-negative Mikroorganismen

Haemophilus influenzae[§]

Moraxella catarrhalis

*Helicobacter pylori*²

Andere Mikroorganismen

Chlamydomphila pneumoniae[°]

Legionella pneumophila[°]

<i>Mycobacterium avium</i> ° <i>Mycobacterium chelonae</i> <i>Mycobacterium intrazellulare</i> ° <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Spezies, bei denen die erworbene Resistenz ein Problem darstellen kann
Aerobe gram-positive Mikroorganismen <i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-empfindlich) <i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-resistent) + <i>Streptococcus pneumoniae</i>
Inhärent resistente Organismen
Aerobe gram-negative Mikroorganismen <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella spp</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>

- ° Bei Veröffentlichung der Tabellen waren keine aktuelleren Daten verfügbar. Primärliteratur, wissenschaftliche Standardliteratur und Therapeutische Empfehlungen setzen Empfindlichkeit voraus.
- § Angeborene Empfindlichkeit der meisten Isolate zeigt eine intermediäre Resistenz.
- + Mindestens eine Region zeigte Resistenzraten von mehr als 50%.
- 1 Die Resistenzrate bei einigen Studien betrug $\geq 10\%$.
- 2 Die Resistenzrate beträgt $\geq 10\%$ bei vorbehandelten Patienten.

Weitere Informationen

Die aus kontrollierten randomisierten klinischen Studien vorliegende klinische Erfahrung zeigt zumeist, dass Clarithromycin 500 mg zweimal täglich zusammen mit einem anderen Antibiotikum, wie z.B. Amoxicillin oder Metronidazol, und z. B. Omeprazol (das in den genehmigten Stärken verabreicht wird) nach 7 Tagen eine *H. pylori*-Eradikationsrate $> 80\%$ bei Patienten mit Gastroduodenalulzera erreicht. Wie erwartet, wurden bei Patienten mit Metronidazol-resistenten *H. pylori*-Isolaten in der Baseline-Bestimmung signifikant niedrigere Eradikationsraten beobachtet. Deshalb sollen bei der Wahl eines geeigneten kombinierten Behandlungsschemas zur Eradikationstherapie von *H. pylori* die lokale Information über die Resistenzsituation und die lokalen Therapierichtlinien Berücksichtigung finden. Darüber hinaus ist bei Patienten mit therapieresistenten Infektionen die Möglichkeit der Entwicklung einer Sekundärresistenz (bei Patienten mit primär empfindlichen Stämmen) gegen ein antimikrobielles Arzneimittel bei der Auswahl der Medikation für eine erneute Behandlung zu berücksichtigen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Clarithromycin wird nach oraler Gabe schnell und gleichmäßig im Gastrointestinaltrakt – primär im Jejunum – resorbiert, unterliegt aber einem ausgeprägten first-pass Metabolismus. Die absolute Bioverfügbarkeit einer Tablette zu 250 mg Clarithromycin beträgt ungefähr 50%. Die Bioverfügbarkeit der Suspension ist identisch oder etwas höher als die Bioverfügbarkeit der Tabletten. Das pharmakokinetische Profil der Suspension bei Kindern entspricht dem pharmakokinetischen Profil der Suspension bei Erwachsenen. Die Resorption wird durch Nahrung leicht verzögert, beeinflusst jedoch nicht das Ausmaß der Bioverfügbarkeit. Deshalb kann Clarithromycin unabhängig von Mahlzeiten eingenommen werden. Durch seine chemische Struktur (6-O-Methylethromycin) ist Clarithromycin weitgehend magensäure-unempfindlich. Spitzenplasmakonzentrationen von 1–2 $\mu\text{g/ml}$ Clarithromycin wurden bei Erwachsenen nach oraler Gabe von 250 mg zweimal täglich beobachtet. Nach der Gabe von 500 mg Clarithromycin zweimal täglich lag die Spitzenplasmakonzentration bei 2,8 $\mu\text{g/ml}$. Bei Kindern wurden nach der neunten Dosis im Rahmen einer Dosierung von 7,5 mg/kg zweimal täglich folgende durchschnittliche Steady-State-Parameter beobachtet: C_{max} 4,60 $\mu\text{g/ml}$, AUC 15,7 $\mu\text{gh/ml}$ und T_{max} 2,8 Stunden. Die entsprechenden Mittelwerte für den 14-OH Metaboliten waren: 1,64 $\mu\text{g/ml}$, 6,69 $\mu\text{gh/ml}$ und 2,7 Stunden.

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

Verteilung

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

Die Plasmaproteinbindung von Clarithromycin beträgt bei therapeutischen Konzentrationen ungefähr 80%.

Biotransformation und Elimination

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

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

Nach oraler Gabe von radioaktivem Clarithromycin wurden 70–80% der Aktivität in den Faeces wiedergefunden. Circa 20–30% des Clarithromycins finden sich als unveränderter Wirkstoff im Urin. Dieser Anteil ist erhöht, wenn die Dosis gesteigert wird. Niereninsuffizienz erhöht die Clarithromycinspiegel im Plasma, wenn die Dosis nicht reduziert wird.

Die totale Plasma-Clearance wurde bei einer renalen Clearance von ca. 170 ml/min mit ungefähr 700 ml/min berechnet.

Bestimmte Patientengruppen

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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 (300 mg/kg/Tag) lagen deutlich über den für Menschen empfohlenen therapeutischen Dosen. Zu den anderen betroffenen Geweben gehörten der Magen, Thymus- und andere Lymphgewebe sowie die Nieren. In der Nähe des therapeutischen Dosisbereichs traten Bindehautinjektion und Tränenfluss nur bei Hunden auf. Bei einer massiven Überdosierung von 400 mg/kg/Tag entwickelten manche Hunde und Affen Hornhauttrübungen und/oder Ödeme. Junge Tiere zeigten ähnliche Toxizitätsprofile wie ausgewachsene Tiere, wenngleich bei neugeborenen Ratten erhöhte Nephrotoxizität beobachtet wurde.

In vitro und *in vivo* Studien ergaben keine Hinweise auf ein genotoxisches Potential von Clarithromycin.

Studien zur Reproduktionstoxizität zeigten, dass die Gabe von Clarithromycin bei Dosierung der zweifachen Menge der klinischen Dosis bei Kaninchen (*i.v.*) und bei Dosierung der 10-fachen Menge der klinischen Dosis bei Affen (*p.o.*) zu einer erhöhten Inzidenz von spontanen

Aborten führte. Diese Dosen waren maternal toxisch. Bei Studien mit Ratten wurde generell keine Embryotoxizität oder Teratogenität festgestellt. Allerdings wurden in zwei Studien an Ratten bei Dosen von 150 mg/kg/Tag kardiovaskuläre Fehlbildungen beobachtet. Bei Mäusen, die Dosierungen, die dem 70-fachen der klinischen Dosis entsprachen, erhielten, traten Gaumenspalten mit unterschiedlicher Inzidenz (3 – 30%) auf. Clarithromycin wurde in der Milch laktierender Tiere nachgewiesen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Poloxamer 188
Povidon K 30
Hypromellose
Macrogol 6000
Titandioxid (E171)
Methacrylsäure – Ethylacrylat Copolymer (1:1)
Triethylcitrat
Glycerolmonostearat
Polysorbat 80
Saccharose
Maltodextrin
Kaliumsorbat
hochdisperses Siliciumdioxid wasserfrei
Xanthan-Gummi
Fruchtpunscharoma (natürliche und künstliche Aromasubstanzen einschließlich Maltodextrin, modifizierte Stärke, Natrium und Maltol).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.
Nach der Zubereitung: 14 Tage.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.
Nach der Zubereitung: Nicht über 25°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

60 ml, 120 ml und 240 ml HDPE-Flaschen mit kindersicheren PP-Schraubverschlüssen (drücken + drehen) mit Garantierung, eine orale PE/PP-Dosierspritze (5 ml) mit Markierungen bei 2,5 ml, 3,75 ml und 5,0 ml und/oder ein PP-Messlöffel mit Markierungen bei 1,25 ml, 2,5 ml und 5,0 ml.

Für 125 mg / 5 ml orale Suspension:

Packungsgrößen:

1 Flasche enthält 27,3 g Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen für 40 ml gebrauchsfertige Suspension (erforderliche Menge Wasser: 23,6 ml) oder 34,1 g Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen für 50 ml gebrauchsfertige Suspension (erforderliche Menge Wasser: 29,5 ml) oder

41,0 g Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen für 60 ml gebrauchsfertige Suspension (erforderliche Menge Wasser: 35,4 ml) oder
47,8 g Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen für 70 ml gebrauchsfertige Suspension (erforderliche Menge Wasser: 41,3 ml) oder
54,6 g Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen für 80 ml gebrauchsfertige Suspension (erforderliche Menge Wasser: 47,2 ml) oder
68,3 g Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen für 100 ml gebrauchsfertige Suspension (erforderliche Menge Wasser: 59,0 ml) oder
81,9 g Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen für 120 ml gebrauchsfertige Suspension (erforderliche Menge Wasser: 70,8 ml) oder
Doppelpackung zu 2 x 60 ml gebrauchsfertige Suspension: 2 x 41,0 g Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen für 2 x 60 ml gebrauchsfertige Suspension (erforderliche Menge Wasser: 2 x 35,4 ml)

Für 250 mg / 5 ml orale Suspension:

Packungsgrößen:

1 Flasche enthält

34,1 g Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen für 50 ml gebrauchsfertige Suspension (erforderliche Menge Wasser: 28,5 ml) oder
41,0 g Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen für 60 ml gebrauchsfertige Suspension (erforderliche Menge Wasser: 34,2 ml) oder
47,8 g Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen für 70 ml gebrauchsfertige Suspension (erforderliche Menge Wasser: 39,9 ml) oder
54,6 g Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen für 80 ml gebrauchsfertige Suspension (erforderliche Menge Wasser: 45,6 ml) oder
68,3 g Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen für 100 ml gebrauchsfertige Suspension (erforderliche Menge Wasser: 57,0 ml)
Doppelpackung zu 2 x 60 ml gebrauchsfertige Suspension: 2 x 41,0 g Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen für 2 x 60 ml gebrauchsfertige Suspension (erforderliche Menge Wasser: 2 x 34,2 ml)

1, 2, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 100 Flaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Zwei Drittel der insgesamt erforderlichen Wassermenge in die Flasche füllen, die Flasche gründlich schütteln, bis zur Markierung mit Wasser auffüllen und erneut schütteln. Vor jeder Verabreichung Flasche kräftig schütteln.

Nach der Zubereitung mit Wasser entsteht eine weiße bis beige Suspension.

Wenn die Verabreichung mittels oraler Dosierspritze erfolgt, soll der Spritzenadapter auf den Flaschenhals aufgesteckt werden.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sandoz GmbH, 6250 Kundl, Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Clarithromycin Sandoz 125 mg/5 ml - Granulat f. orale Suspension: 1-25595
Clarithromycin Sandoz 250 mg/5 ml - Granulat f. orale Suspension: 1-25596

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 03.11.2004

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 21.01.2009

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten