

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Clarithromycin „ratiopharm“ 250 mg-Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Filmtablette enthält 250 mg Clarithromycin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette

Dunkelgelbe, kapselförmige Filmtabletten.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Clarithromycin ist indiziert bei Infektionen, die durch Clarithromycin-empfindliche Erreger verursacht werden:

- *Infektionen im Hals-, Nasen- und Ohrenbereich:*
wie z.B. Tonsillitis, Pharyngitis, Sinusitis. Bei Otitis liegen bis jetzt keine Erfahrungen vor.
- *Infektionen der Atemwege:*
wie z.B. akute und chronische Bronchitis, Bronchopneumonie, Pneumonie, sogenannte atypische Lungenentzündung (Mykoplasmen-Pneumonie), soweit die Schwere des Zustandes nicht eine parenterale Therapie erfordert.
- *Infektionen der Haut:*
wie z.B. Impetigo, Erysipel, Follikulitis, Furunkulose, Wundinfektion.

Offizielle Richtlinien für den sachgemäßen Gebrauch von Antibiotika sollten berücksichtigt werden. Clarithromycin ist indiziert bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Folgende Richtdosen werden empfohlen:

Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene nehmen morgens und abends je 250 mg Clarithromycin. Je nach Schweregrad der Infektionen kann die Tagesdosis auf 2mal 500 mg alle 12 Stunden erhöht werden.

Zur genauen Dosierung stehen auch Clarithromycin „ratiopharm“ 500 mg-Filmtabletten zur Verfügung.

Kinder unter 12 Jahren:

Clarithromycin Filmtabletten sind nicht für Kinder unter 12 Jahren und einem Körpergewicht von weniger als 30 kg geeignet. Für diese Patienten sind andere Darreichungsformen besser geeignet.

Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion:

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.

Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

Bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen soll ab einer Kreatinin-Clearance von < 30 ml/min nur die Hälfte der Standarddosis verabreicht werden. Die Gesamtdosis sollte 250 mg/Tag nicht überschreiten. Bei schweren Infektionen kann eine Dosis bis zu 2mal 250 mg/Tag verabreicht werden. Die Behandlungsdauer mit Clarithromycin „ratiopharm“ sollte bei diesen Patienten 14 Tage nicht überschreiten.

Dosierung bei älteren Menschen:

Die Blutspiegelmaxima sowie die Halbwertszeit der Elimination sind erhöht, wahrscheinlich aufgrund der herabgesetzten Kreatinin-Clearance. Eine Änderung der Dosierung ist normalerweise nicht nötig. Erst ab einer Kreatinin-Clearance von ≤ 30 ml/min ist die Dosis, wie vorher beschrieben, anzupassen.

Art der Anwendung:

Clarithromycin „ratiopharm“ Filmtabletten können unabhängig von den Mahlzeiten morgens und abends eingenommen werden. Die Filmtabletten sollten nicht zerkaut werden.

Dauer der Behandlung:

Die Behandlungsdauer richtet sich nach der Schwere der Erkrankung. Nach Abklingen der Krankheitserscheinungen soll die Behandlung noch mindestens 2 Tage fortgesetzt werden. Die übliche Behandlungsdauer beträgt 6 bis 14 Tage. Bei Streptokokken-Infektionen beträgt die Behandlungsdauer 10 Tage.

4.3 Gegenanzeigen

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

Die gleichzeitige Verabreichung von Clarithromycin und einem der folgenden Arzneimittel ist kontraindiziert: Astemizol, Cisparid, Pimozid, Terfenadin, da dies zu einer QT-Verlängerung und Herzrhythmusstörungen, einschließlich ventrikulärer Tachykardie, Kammerflimmern und Torsades de pointe führen kann (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor oder Ranolazin ist kontraindiziert.

Die gleichzeitige Gabe von Clarithromycin und Ergotamin oder Dihydroergotamin ist kontraindiziert, da dies zu Secale-Toxizität führen kann.

Clarithromycin darf nicht an Patienten mit einer QT-Verlängerung (vererbte oder dokumentierte erworbene QT-Verlängerung) oder einer ventrikulären Arrhythmie, einschließlich Torsades de pointes, in der Krankengeschichte verabreicht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Clarithromycin darf aufgrund des erhöhten Risikos einer Myopathie, einschließlich Rhabdomyolyse, nicht gleichzeitig mit HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (Statine) verwendet werden, die ausschließlich durch CYP3A4 (Lovastatin oder Simvastatin) metabolisiert werden, (siehe Abschnitt 4.5).

Clarithromycin darf nicht an Patienten mit Hypokaliämie verabreicht werden (Risiko einer Verlängerung des QT-Intervalls).

Clarithromycin darf nicht an Patienten verabreicht werden, die an schwerer Leberinsuffizienz in Kombination mit einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion leiden.

Wie bei anderen starken CYP3A4-Inhibitoren, darf Clarithromycin nicht bei Patienten, die Colchicin verwenden, angewendet werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Der behandelnde Arzt darf Clarithromycin nicht an schwangere Frauen verschreiben, ohne den Nutzen sorgfältig mit den Risiken abzuwägen, insbesondere in den ersten drei Monaten der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6).

Vorsicht ist geboten bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (siehe Abschnitt 4.2).

Wie bei anderen Antibiotika sollte bei schlechter Nierenfunktion die Dosis von Clarithromycin, abhängig von der Schwere der Funktionsstörung, entsprechend verringert werden (siehe Abschnitt 4.2). Bei älteren Patienten sollte die Möglichkeit einer Einschränkung der Nierenfunktion in Betracht gezogen werden.

Clarithromycin wird hauptsächlich über die Leber ausgeschieden. Daher ist bei der Anwendung dieses Antibiotikums bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion Vorsicht geboten. Bei der Verabreichung von Clarithromycin an Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Einschränkung der Nierenfunktion ist ebenfalls Vorsicht geboten.

Fälle Leberversagen mit tödlichem Ausgang (siehe Abschnitt 4.8) wurden berichtet. Es kann sein, dass manche Patienten eine bestehende Lebererkrankung hatten oder andere hepatotoxische Arzneimittel eingenommen hatten. Die Patienten müssen angehalten werden, die Behandlung zu beenden und Ihren Arzt zu kontaktieren, wenn sich Anzeichen und Symptome einer Lebererkrankung entwickeln, wie Anorexie, Gelbsucht, dunkler Urin, Pruritus oder empfindliches Abdomen.

Eine pseudomembranöse Colitis wurde in Zusammenhang mit fast allen Antibiotika, einschließlich Makrolidantibiotika, berichtet und kann von leicht bis lebensbedrohend variieren. Eine mit *Clostridium difficile* in Zusammenhang stehende Diarrhö (CDAD) wurde bei der Anwendung fast aller Antibiotika, einschließlich Clarithromycin, berichtet und kann im Schweregrad von leichtem Durchfall bis zu tödlicher Colitis variieren. Eine Behandlung mit Antibiotika verändert die normale Flora des Colons, was zu einem übermäßigen Wachstum von *C. difficile* führen kann. CDAD muss bei allen Patienten, die nach Anwendung von Antibiotika eine Diarrhö aufweisen, in Betracht gezogen werden. Eine sorgfältige Erhebung der Krankengeschichte ist notwendig, da berichtet wurde, dass CDAD auch Monate nach der Verabreichung von Antibiotika auftreten kann. Daher muss unabhängig von der Indikation ein Absetzen der Therapie mit Clarithromycin in Betracht gezogen werden. Tests auf Mikroorganismen sollten durchgeführt und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden. Arzneimittel, die die Peristaltik hemmen, sollten vermieden werden.

Wie auch von anderen Makroliden bekannt ist, kann Clarithromycin eine Verschlimmerung oder Verstärkung von Myasthenia gravis hervorrufen und sollte daher mit Vorsicht bei Patienten mit Myasthenia gravis angewendet werden.

Nach der Markteinführung gab es Berichte einer Colchicin-Toxizität in Zusammenhang mit der Anwendung von Clarithromycin und Colchicin, speziell bei älteren Patienten. Einige dieser Fälle traten bei Patienten mit Niereninsuffizienz auf. Todesfälle wurden bei einigen Patienten berichtet (siehe Abschnitt 4.5). Eine gleichzeitige Verabreichung von Colchicin und Clarithromycin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

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

Bezüglich einer gleichzeitigen Verabreichung von Clarithromycin mit anderen ototoxischen Arzneimitteln, speziell mit Aminoglykosiden, wird Vorsicht geraten. Eine Überwachung der Gleichgewichts- und Hörfunktion sollte während und nach der Behandlung durchgeführt werden.

Verlängerung des QT-Intervalls

Bei Behandlung mit Makroliden einschließlich Clarithromycin wurde eine verlängerte kardiale Repolarisation und ein verlängertes QT-Intervall mit Risiko für die Entwicklung von ventrikulärer Arrhythmie und Torsades de pointes beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Da diese Situation zu einem

erhöhten Risiko für ventrikuläre Arrhythmien (einschließlich Torsade de pointes) führen kann, ist Clarithromycin bei folgenden Patienten mit Vorsicht anzuwenden:

- Patienten mit koronarer Gefäßerkrankung, schwerer Herzinsuffizienz, Reizleitungsstörung oder klinisch relevanter Bradykardie.
- Patienten mit Elektrolytstörungen wie Hypomagnesämie. Clarithromycin darf bei Patienten mit Hypokalämie nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).
- Patienten die gleichzeitig andere Arzneimittel, die mit einer QT-Verlängerung in Zusammenhang stehen, einnehmen (siehe Abschnitt 4.5).
- Die gleichzeitige Verabreichung von Clarithromycin mit Astemizol, Cisaprid, Pimozid und Terfendin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3)
- Bei Patienten mit vererbter oder dokumentierter erworbener QT-Verlängerung oder einer Krankengeschichte von ventrikulären Arrhythmien darf Clarithromycin nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Pneumonie

Im Hinblick auf die sich entwickelnde Resistenz von *Streptococcus pneumoniae* gegenüber Makrolidantibiotika ist es wichtig, dass ein Empfindlichkeitstest durchgeführt wird, wenn Clarithromycin bei ambulant erworbener Pneumonie verschrieben wird. Bei stationär erworbener Pneumonie sollte Clarithromycin in Kombination mit zusätzlichen geeigneten Antibiotika angewendet werden.

Infektionen der Haut und des Weichteilgewebes von leichtem bis mäßig ausgeprägtem Schweregrad
Diese Infektionen werden meistens durch *Staphylococcus aureus* und *Streptococcus pyogenes* verursacht, von denen beide gegen Makrolidantibiotika resistent sein können. Daher ist es wichtig, dass ein Empfindlichkeitstest durchgeführt wird. In Fällen, in denen Beta-Lactam-Antibiotika nicht angewendet werden können (z.B. bei Allergie), können andere Antibiotika wie Clindamycin, das Arzneimittel der ersten Wahl sein. Momentan wird angenommen, dass Makrolidantibiotika nur bei manchen Infektionen der Haut und des Weichteilgewebes eine Rolle spielen, wie diejenigen Infektionen, die durch *Corynebacterium minutissimum* verursacht werden, Akne vulgaris und Erysipele, und in Situationen, in denen eine Behandlung mit Penicillin nicht angewendet werden kann.

Im Fall einer schweren akuten Überempfindlichkeitsreaktion wie Anaphylaxie, Stevens-Johnson-Syndrom und toxischer epidermaler Nekrolyse, sollte die Therapie mit Clarithromycin sofort abgesetzt und eine dringende geeignete Behandlung eingeleitet werden.

Clarithromycin sollte immer dann mit Vorsicht angewendet werden, wenn es Patienten verabreicht werden soll, die mit Arzneimitteln behandelt werden, die das Cytochrom Enzym CYP3A4 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). Die Verschreibung von Clarithromycin zusammen mit anderen Statinen sollte mit Vorsicht geschehen. Eine Rhabdomyolyse wurden bei Patienten, die diese Arzneimittel gleichzeitig eingenommen hatten, berichtet. Daher sollten die Patienten auf Anzeichen und Symptome einer Myopathie überwacht werden.. In Situationen, bei denen die gleichzeitige Verabreichung von Clarithromycin mit Statinen nicht vermieden werden kann, empfiehlt es sich, die niedrigste registrierte Dosis der Statine zu verschreiben. Die Anwendung eines Statins, das nicht vom CYP3A-Metabolismus abhängt (z.B. Fluvastatin oder Pravastatin), kann in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Orale hypoglykämische Wirkstoffe/Insulin

Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin und oralen hypoglykämischen Wirkstoffen (wie beispielsweise Sulfonylharnstoff) und/oder Insulin kann in einer signifikanten Hypoglykämie resultieren. Eine sorgfältige Glucoseüberwachung wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Orale Antikoagulanzen

Bei gleichzeitiger Anwendung von Clarithromycin mit Warfarin besteht ein Risiko ernster Hämorrhagien und signifikanter Erhöhungen der international normierten Ratio (INR) und der Prothrombinzeit (siehe Abschnitt 4.5). Während Patienten Clarithromycin und orale Antikoagulanzen gleichzeitig erhalten, sollten INR und Prothrombinzeit häufig überwacht werden.

Die Anwendung jeglicher Therapie mit Antibiotika wie Clarithromycin zur Behandlung von *H. pylori* Infektionen kann gegenüber dem Arzneimittel resistente Organismen begünstigen.

Wie bei anderen Antibiotika kann eine Langzeitanwendung zur Besiedlung mit erhöhten Anzahlen von gegenüber Clarithromycin unempfindlichen Bakterien und Pilzen führen. Wenn eine Superinfektion auftritt, sollte eine geeignete Therapie eingeleitet werden.

Die Möglichkeit einer Kreuzresistenz zwischen Clarithromycin und anderen Makrolidantibiotika, als auch mit Lincomycin und Clindamycin sollte beachtet werden.

Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegen Lincomycin oder Clindamycin können auch überempfindlich gegen Clarithromycin sein. Daher ist bei der Verschreibung von Clarithromycin bei diesen Patienten Vorsicht geboten.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Anwendung der folgenden Arzneimittel ist aufgrund der Möglichkeit schwerer Nebenwirkungen durch Arzneimittel-Wechselwirkungen strikt kontraindiziert:

Cisaprid, Pimozid, Astemizol und Terfenadin

Erhöhte Cisaprid-Spiegel wurden bei Patienten, die Clarithromycin und Cisaprid gleichzeitig erhielten, berichtet. Dies kann zu einer QT-Verlängerung und kardialen Arrhythmien, einschließlich ventrikulärer Tachykardie, ventrikulärer Fibrillation und Torsade de pointes führen. Ähnliche Effekte wurden bei Patienten, die Clarithromycin und Pimozid gleichzeitig einnahmen, beobachtet (siehe Abschnitt 4.3).

Es wurde berichtet, dass Makrolidantibiotika den Metabolismus von Terfenadin verändern, was in erhöhten Spiegeln von Terfenadin resultiert. Dies stand gelegentlich in Zusammenhang mit kardialen Arrhythmien, wie QT-Verlängerung, ventrikulärer Tachykardie, ventrikulärer Fibrillation und Torsade de pointes (siehe Abschnitt 4.3). In einer Studie bei 14 gesunden Freiwilligen resultierte die gleichzeitige Verabreichung von Clarithromycin und Terfenadin in einer 2- bis 3-fachen Erhöhung der Serumspiegel des Säuremetaboliten von Terfenadin und in einer Verlängerung des QT-Intervalls, was zu keinen klinisch feststellbaren Effekten führte. Ähnliche Wirkungen wurden bei gleichzeitiger Verabreichung mit Astemizol und anderen Makrolidantibiotika beobachtet.

Ergotamin/Dihydroergotamin

Berichte nach der Markteinführung zeigen an, dass eine gleichzeitige Verabreichung von Clarithromycin mit Ergotamin oder Dihydroergotamin mit einer akuten Secale-Toxizität in Zusammenhang steht, die durch Vasospasmen, und Ischämie der Extremitäten und anderer Gewebe, einschließlich des Zentralnervensystems charakterisiert ist. Eine gleichzeitige Verabreichung von Clarithromycin und diesen Arzneimitteln 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 weitgehend von CYP3A4 metabolisiert werden und die gleichzeitige Behandlung mit Clarithromycin deren Plasmakonzentration erhöht, wodurch das Risiko einer Myopathie, einschließlich einer Rhabdomyolyse, erhöht wird. Es liegen Berichte von Rhabdomyolyse bei Patienten vor, die gleichzeitig Clarithromycin und diese Statine eingenommen haben. Wenn die Behandlung mit Clarithromycin nicht vermieden werden kann, muss die Therapie mit Lovastatin oder Simvastatin während der Behandlung abgesetzt werden.

Die Verschreibung von Clarithromycin zusammen mit Statinen sollte mit Vorsicht geschehen. In Situationen, bei denen die gleichzeitige Verabreichung von Clarithromycin mit Statinen nicht vermieden werden kann, empfiehlt es sich, die niedrigste registrierte Dosis der Statine zu verschreiben. Die Anwendung eines Statins, welches nicht vom CYP3A4-Metabolismus abhängt (z.B. Fluvastatin) kann in Betracht gezogen werden. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Myopathie überwacht werden.

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Clarithromycin

Arzneimittel, die Induktoren von CYP3A sind (z.B. Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital, Johanniskraut) können den Metabolismus von Clarithromycin induzieren. Dies kann in sub-therapeutischen Spiegeln von Clarithromycin resultieren, was zu einer verminderten Wirksamkeit führt. Weiters könnte es notwendig sein, die Plasmaspiegel des CYP3A-Induktors zu überwachen, die aufgrund der Hemmung von CYP3A durch Clarithromycin erhöht sein könnten (siehe auch die relevanten Fachinformationen des verabreichten CYP3A4-Hemmers). Eine gleichzeitige Verabreichung von Rifabutin und Clarithromycin resultierte in einer Erhöhung von Rifabutin, und einer Abnahme des Clarithromycin Serumspiegels zusammen mit einem erhöhten Risiko für eine Uveitis.

Von den folgenden Arzneimitteln ist bekannt oder wird angenommen, dass sie die zirkulierenden Konzentrationen von Clarithromycin beeinflussen; eine Dosisanpassung von Clarithromycin oder die Erwägung alternativer Behandlungen kann erforderlich sein.

Efavirenz, Nevirapin, Rifampicin, Rifabutin und Rifapentin

Starke Induktoren des Cytochrom P450-Metabolismus-Systems wie Efavirenz, Nevirapin, Rifampicin, Rifabutin, und Rifapentin können den Metabolismus von Clarithromycin beschleunigen und daher die Plasmaspiegel von Clarithromycin senken, bei gleichzeitiger Erhöhung der Plasmaspiegel von 14-OH-Clarithromycin, einem Metabolit, der auch mikrobiologisch aktiv ist. Da die mikrobiologischen Aktivitäten von Clarithromycin und 14-OH-Clarithromycin bei verschiedenen Bakterien unterschiedlich ist, könnte die beabsichtigte therapeutische Wirkung während einer gleichzeitigen Verabreichung von Clarithromycin und Enzym-Induktoren beeinträchtigt sein.

Etravirin

Durch Etravirin wurde die Clarithromycin-Aufnahme gesenkt; jedoch waren die Konzentrationen des aktiven Metaboliten 14-OH-Clarithromycin erhöht. Da 14-OH-Clarithromycin eine reduzierte Wirksamkeit gegen den Mycobacterium avium-Komplex (MAC) aufweist, kann die Gesamtkomplexaktivität gegen diesen Erreger verändert sein; daher sollten Alternativen zu Clarithromycin für die Behandlung von MAC in Betracht gezogen werden.

Fluconazol

Eine gleichzeitige Verabreichung von 200 mg Fluconazol täglich und 500 mg Clarithromycin zweimal täglich an 21 gesunde Freiwillige führte zu einer Erhöhung der mittleren Minimalkonzentration von Clarithromycin am Steady-state (C_{\min}) und einer Vergrößerung der Fläche unter der Kurve (AUC) von 33 % bzw. 18 %. Die Konzentrationen des aktiven Metaboliten von 14-OH-Clarithromycin am Steady-state wurden durch eine gleichzeitige Verabreichung von Fluconazol nicht signifikant beeinflusst. Es ist keine Dosisanpassung von Clarithromycin notwendig.

Ritonavir

Eine pharmakokinetische Studie zeigte, dass eine gleichzeitige Verabreichung von 200 mg Ritonavir alle acht Stunden und 500 mg Clarithromycin alle 12 Stunden in einer ausgeprägten Hemmung des Metabolismus' von Clarithromycin führt. Die C_{\max} von Clarithromycin stieg um 31 %, die C_{\min} stieg um 182 % und die AUC vergrößerte sich um 77 % bei gleichzeitiger Verabreichung von Ritonavir. Eine im Grunde vollständige Hemmung der Bildung von 14-OH-Clarithromycin wurde festgestellt. Wegen der großen therapeutischen Breite von Clarithromycin sollte bei Patienten mit normaler Nierenfunktion keine Dosisreduktion notwendig sein. Jedoch sollten bei Patienten mit Einschränkung

der Nierenfunktion die folgenden Dosisanpassungen in Betracht gezogen werden: Bei Patienten mit einer Creatinin-Clearance von 30 bis 60 ml/min sollte die Dosis von Clarithromycin um 50 % reduziert werden. Bei Patienten mit einer Creatinin-Clearance < 30 ml/min sollte die Dosis von Clarithromycin um 75 % gesenkt werden. Dosen von Clarithromycin höher als 1 g/Tag dürfen nicht gleichzeitig mit Ritonavir verabreicht werden.

Ähnliche Dosisanpassungen sollten bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion in Betracht gezogen werden, wenn Ritonavir als pharmakokinetischer Verstärker mit anderen HIV-Protease-Hemmern, einschließlich Atazanavir und Saquinavir, angewendet wird (siehe Abschnitt unten: „Bidirektionale Arzneimittelwechselwirkungen“).

Wirkung von Clarithromycin auf andere Arzneimittel

CYP3A-basierte Wechselwirkungen

Eine gleichzeitige Verabreichung von Clarithromycin, von dem eine Hemmung von CYP3A bekannt ist, und einem Arzneimittel, das primär durch CYP3A metabolisiert wird, kann mit Erhöhungen der Arzneimittelkonzentrationen in Zusammenhang stehen, was sowohl therapeutische Wirkungen als auch Nebenwirkungen des gleichzeitig verabreichten Arzneimittels verstärken oder verlängern könnte. Bei Patienten, die eine Behandlung mit anderen, als CYP3A-Enzym-Substraten bekannten, Arzneimitteln erhalten, sollte Clarithromycin mit Vorsicht angewendet werden, insbesondere, wenn das CYP3A-Substrat einen engen Sicherheitsbereich aufweist (z.B. Carbamazepin) und/oder das Substrat extensiv durch dieses Enzym metabolisiert wird.

Bei Patienten, die Clarithromycin erhalten, können Dosisanpassungen in Betracht gezogen werden, und wenn möglich sollten die Serumkonzentrationen der primär durch CYP3A metabolisierten Arzneimittel genau überwacht werden.

Von den folgenden Arzneimitteln oder Arzneimittelklassen ist bekannt oder wird erwartet, dass sie durch das gleiche CYP3A-Isozym metabolisiert werden: Alprazolam, Astemizol, Carbamazepin, Cilostazol, Cisaprid, Ciclosporin, Disopyramid, Ergotalkaloide, Lovastatin, Methylprednisolon, Midazolam, Omeprazol, orale Antikoagulanzen (z.B. Warfarin, siehe Abschnitt 4.4), atypische Antipsychotika (z.B. Quetiapin), Pimozid, Chinidin, Rifabutin, Sildenafil, Simvastatin, Sirolimus, Tacrolimus, Terfenadin, Triazolam und Vinblastin. Arzneimittel, die durch ähnliche Mechanismen durch andere Iso-Enzyme innerhalb des Cytochrom P450-Systems in Wechselwirkung treten, schließen Phenytoin, Theophyllin und Valproat ein.

Antiarrhythmien

Nach der Markteinführung gab es Berichte von Torsade de pointes, die mit der gleichzeitigen Anwendung von Clarithromycin und Chinidin oder Disopyramid auftraten. Während der gleichzeitigen Verabreichung von Clarithromycin mit diesen Arzneimitteln sollten die Patienten durch Elektrokardiogramme hinsichtlich einer QTc-Verlängerung überwacht werden. Die Serumspiegel von Chinidin und Disopyramid sollten während der Therapie mit Clarithromycin überwacht werden.

Es gab Post-Marketing-Berichte über Hypoglykämie bei gleichzeitiger Verabreichung von Clarithromycin und Disopyramid. Daher sollte der Blutzuckerspiegel bei gleichzeitiger Gabe von Clarithromycin und Disopyramid überwacht werden.

HMG-CoA Reduktase Hemmer

Clarithromycin hemmt die Verstoffwechslung von einigen HMG-CoA-Reduktasehemmern, was zu erhöhten Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel führt. Rhabdomyolyse in Zusammenhang mit erhöhten Plasmakonzentrationen wurde in seltenen Fällen von Patienten berichtet, die mit Clarithromycin und Simvastatin oder Lovastatin behandelt wurden. Clarithromycin sollte deshalb nicht gleichzeitig mit Simvastatin oder Lovastatin angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Eine ähnliche Wechselwirkung kann bei Clarithromycin und Atorvastatin und eine geringer ausgeprägte mit Cerivastatin auftreten. Wenn eine Behandlung mit Clarithromycin bei Patienten, die bereits mit Atorvastatin oder Cerivastatin behandelt werden, indiziert ist, sollten die Patienten auf Anzeichen und Symptome einer Myopathie beobachtet werden.

Orale Antikoagulantien (z.B. Warfarin)

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

Orale Antidiabetika/Insulin

Es kann mit bestimmten blutdrucksenkenden Arzneimittel, wie Nateglinid und Repaglinid zu einer Hemmung von CYP3A4 durch Clarithromycin kommen und bei gleichzeitiger Verabreichung zu einer Hypoglykämie. Eine sorgfältige Überwachung der Glucose wird empfohlen.

Omeprazol

Clarithromycin (500 mg alle 8 Stunden) wurde in Kombination mit Omeprazol (40 mg täglich) an gesunde erwachsene Probanden gegeben. Bei gleichzeitiger Verabreichung von Clarithromycin waren die Plasmakonzentrationen am Steady-state von Omeprazol erhöht (C_{max} , AUC_{0-24} , und $t_{1/2}$ stiegen um 30 %, 89 %, bzw. 34 %). Der über 24 Stunden durchschnittliche gastrische pH-Wert betrug 5,2 wenn Omeprazol was alleine verabreicht wurde, und 5,7 wenn Omeprazol mit Clarithromycin gleichzeitig verabreicht wurde.

Sildenafil, Tadalafil und Vardenafil

Jeder dieser Phosphodiesterase-Hemmer wird zumindest teilweise durch CYP3A metabolisiert, und CYP3A kann durch gleichzeitig verabreichtes Clarithromycin gehemmt werden. Eine gleichzeitige Verabreichung von Clarithromycin mit Sildenafil, Tadalafil oder Vardenafil würde wahrscheinlich in einer erhöhten Exposition zum Phosphodiesterase-Hemmer resultieren. Eine Reduktion der Dosierungen von Sildenafil, Tadalafil und Vardenafil sollte in Betracht gezogen werden, wenn diese Arzneimittel gleichzeitig mit Clarithromycin verabreicht werden.

Theophyllin, Carbamazepin

Ergebnisse aus klinischen Studien zeigen an, dass es einen bescheidenen, jedoch statistisch signifikanten ($p < 0,05$) Anstieg der Werte von zirkulierendem Theophyllin oder Carbamazepin gab, wenn eine dieser Arzneimittel gleichzeitig mit Clarithromycin verabreicht wurden. Eine Dosisreduktion kann erforderlich sein.

Tolterodin

Der primäre Stoffwechselweg für Tolterodin geht über die 2D6-Isoform von Cytochrom P450 (CYP2D6). In einem Teil der Population, dem CYP2D6 fehlt, geht der identifizierte Stoffwechselweg über CYP3A. In dieser Teilgruppe resultiert eine Hemmung von CYP3A in signifikant höheren Serumkonzentrationen von Tolterodin. Bei der Gruppe der langsamen Metabolisierer von CYP2D6 kann bei Anwesenheit von CYP3A-Hemmern wie Clarithromycin eine Reduktion der Dosis der Tolterodin-Dosis notwendig sein.

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

Wenn Midazolam gleichzeitig mit Clarithromycin Tabletten (500 mg zweimal täglich) verabreicht wurde, war die AUC von Midazolam nach intravenöser Verabreichung von Midazolam um das 2,7-fache und nach oraler Verabreichung von Midazolam um das 7-fache erhöht. Eine gleichzeitige Verabreichung von oral gegebenem Midazolam und Clarithromycin sollte vermieden werden. Wenn intravenös verabreichtes Midazolam gleichzeitig mit Clarithromycin gegeben wird, muss der Patient genau überwacht werden, um eine Dosisanpassung zu ermöglichen. Die gleichen Vorsichtsmaßnahmen sollten auch bei anderen Benzodiazepinen, die durch CYP3A metabolisiert werden, einschließlich Triazolam und Alprazolam, angewendet werden. Bei Benzodiazepinen, die zu ihrer Elimination nicht von CYP3A abhängig sind (Temazepam, Nitrazepam, Lorazepam), ist eine klinisch wesentliche Wechselwirkung mit Clarithromycin unwahrscheinlich.

Nach der Markteinführung gab es Berichte von Arzneimittelwechselwirkungen und Nebenwirkungen auf das Zentralnervensystem (ZNS; z.B. Somnolenz und Verwirrtheit) bei gleichzeitiger Anwendung von Clarithromycin und Triazolam. Eine Überwachung des Patienten auf verstärkte pharmakologische Effekte auf das ZNS wird geraten.

Andere Arzneimittelwechselwirkungen

Aminoglykoside

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Clarithromycin mit anderen ototoxischen Arzneimitteln, vor allem Aminoglykosiden (siehe Abschnitt „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“), ist Vorsicht geboten.

Colchicin

Colchicin ist sowohl für CYP3A als auch den Efflux-Transporter, P-glycoprotein (Pgp) ein Substrat. Clarithromycin und andere Makrolidantibiotika sind für ihre Hemmung von CYP3A und Pgp bekannt. Wenn Clarithromycin und Colchicin gemeinsam verabreicht werden, kann die Hemmung von Pgp und/oder CYP3A durch Clarithromycin zu einer erhöhten Exposition zu Colchicin führen (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

Digoxin

Es wird angenommen, dass Digoxin ein Substrat für den Efflux-Transporter, P-glycoprotein (Pgp) ist. Clarithromycin ist für seine Hemmung von Pgp bekannt. Wenn Clarithromycin und Digoxin gemeinsam verabreicht werden, kann eine Hemmung von Pgp durch Clarithromycin zu einer erhöhten Exposition zu Digoxin führen. Erhöhte Serumkonzentrationen von Digoxin bei Patienten, die Clarithromycin und Digoxin gleichzeitig erhalten, wurden ebenfalls nach der Markteinführung und in der Kontrolle nach der Markteinführung berichtet. Einige Patienten haben klinische Anzeichen einer Digoxin-Toxizität, einschließlich potentiell tödlicher Arrhythmien gezeigt. Während die Patienten Digoxin und Clarithromycin gleichzeitig erhalten, sollten die Serumkonzentrationen von Digoxin sorgfältig überwacht werden.

Zidovudin

Eine gleichzeitige orale Verabreichung von Clarithromycin Tabletten und Zidovudin an HIV-infizierte erwachsene Patienten kann in verminderten Zidovudinkonzentrationen am Steady-state resultieren. Da Clarithromycin die Resorption von gleichzeitig oral verabreichtem Zidovudin verändert, kann diese Wechselwirkung durch Staffelung der Dosen von Clarithromycin und Zidovudin, um ein 4-Stunden-Intervall zwischen jeder Medikation zu ermöglichen, großteils vermieden werden. Diese Wechselwirkungs-Dosen scheinen nicht bei HIV-infizierten pädiatrischen Patienten, die eine Clarithromycin-Suspension mit Zidovudin oder Dideoxyinosin einnehmen, aufzutreten. Diese Wechselwirkung ist unwahrscheinlich, wenn Clarithromycin über eine intravenöse Infusion verabreicht wird.

Phenytoin und Valproat

Es gab spontane und veröffentlichte Berichte von Wechselwirkungen von CYP3A-Hemmern, einschließlich Clarithromycin, mit Arzneimitteln, von denen keine Metabolisierung durch CYP3A erwartet wird (z.B. Phenytoin und Valproat). Für diese Arzneimittel werden Bestimmungen der Serumspiegel empfohlen, wenn sie gleichzeitig mit Clarithromycin verabreicht werden. Es wurden erhöhte Serumspiegel berichtet.

Bidirektionale Arzneimittelwechselwirkungen

Atazanavir

Sowohl Clarithromycin als auch Atazanavir sind Substrate und Hemmer von CYP3A, und es gibt Nachweise einer bidirektionalen Arzneimittelwechselwirkung. Eine gleichzeitige Verabreichung von Clarithromycin (500 mg zweimal täglich) mit Atazanavir (400 mg einmal täglich) resultierte in einer

2-fachen Zunahme der Exposition zu Clarithromycin und einer 70 %-igen Abnahme in der Exposition zu 14-OH-Clarithromycin, mit einer 28 %-igen Vergrößerung der AUC von Atazanavir. Wegen des großen therapeutischen Bereichs von Clarithromycin, sollte bei Patienten mit normaler Nierenfunktion keine Dosisreduktion notwendig sein. Bei Patienten mit mäßig ausgeprägter Nierenfunktion (Creatinin-Clearance 30 bis 60 ml/min), sollte die Dosis von Clarithromycin um 50 % verringert werden. Bei Patienten mit einer Creatinin-Clearance < 30 ml/min, sollte die Dosis durch eine geeignete Formulierung von Clarithromycin um 75 % gesenkt werden. Dosen von Clarithromycin größer als 1000 mg pro Tag sollten nicht mit Protease-Hemmern gleichzeitig verabreicht werden.

Kalzium-Kanal-Blocker

Vorsicht ist in Bezug auf die gleichzeitige Verabreichung von Clarithromycin und Kalzium-Kanal-Blocker, die durch CYP3A4 metabolisiert werden (z.B. Verapamil, Amlodipin, Diltiazem) geboten, da das Risiko einer Hypotonie besteht. Plasmakonzentrationen von Clarithromycin und Kalzium-Kanal-Blockern können aufgrund der Wechselwirkung ansteigen. Hypotonie, Bradyarrhythmien und Laktatazidose wurden bei Patienten, die gleichzeitig Clarithromycin und Verapamil einnahmen, beobachtet.

Itraconazol

Sowohl Clarithromycin als auch Itraconazol sind Substrate und Hemmer von CYP3A, was zu einer bidirektionalen Arzneimittelwechselwirkung führt. Clarithromycin kann die Plasmaspiegel von Itraconazol erhöhen, während Itraconazol die Plasmaspiegel von Clarithromycin erhöhen kann. Patienten, die Itraconazol und Clarithromycin gleichzeitig einnehmen, sollten genau auf Anzeichen und Symptome verstärkter oder verlängerter pharmakologischer Effekte überwacht werden.

Cyclosporin, Tacrolimus, Sirolimus

Die gleichzeitige orale Verabreichung von Clarithromycin und Cyclosporin oder Tacrolimus führt zu einem mehr als zweifachen Anstieg der C_{min}-Spiegel sowohl von Cyclosporin als auch von Tacrolimus. Vergleichbare Effekte werden auch für Sirolimus erwartet. Zu Beginn einer Behandlung mit Clarithromycin bei Patienten, die bereits eines dieser Immunsuppressiva einnehmen, müssen die Plasmaspiegel von Cyclosporin, Tacrolimus oder Sirolimus streng überwacht und die Dosis wie erforderlich reduziert werden. Wenn die Behandlung mit Clarithromycin bei diesen Patienten unterbrochen wird, ist wiederum eine strenge Überwachung der Plasmaspiegel von Cyclosporin, Tacrolimus oder Sirolimus erforderlich, um die Dosis anzupassen.

Saquinavir

Sowohl Clarithromycin als auch Saquinavir sind Substrate und Hemmer von CYP3A, und es gibt Nachweise einer bidirektionalen Arzneimittelwechselwirkung. Eine gleichzeitige Verabreichung von Clarithromycin (500 mg zweimal täglich) und Saquinavir (weiche Gelatine kapseln, 1200 mg dreimal täglich) an 12 gesunde Freiwillige resultierte in Werten von AUC und C_{max} am Steady-state von Saquinavir, die um 177 % bzw. 187 % höher waren als diejenigen, die mit Saquinavir alleine gefunden wurden. Die Werte von AUC und C_{max} von Clarithromycin waren annähernd um 40 % höher als diejenigen, die mit Clarithromycin alleine gefunden wurden. Keine Dosisanpassung ist erforderlich, wenn die beiden Arzneimittel über eine begrenzte Zeit mit den untersuchten Dosen/Formulierungen gleichzeitig verabreicht werden. Beobachtungen von Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen, die die Formulierung der weichen Gelatine kapseln verwendet haben, sind möglicherweise nicht repräsentativ für die bei Anwendung der Hartkapseln von Saquinavir gefundenen Effekte. Beobachtungen von Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen mit Saquinavir alleine sind möglicherweise nicht repräsentativ für die in der Therapie mit Saquinavir/Ritonavir gefundenen Effekte. Wenn Saquinavir gleichzeitig mit Ritonavir verabreicht wird, sollten die möglichen Effekte von Ritonavir auf Clarithromycin in Betracht gezogen werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

Zur Wirkung von Clarithromycin auf die Fertilität bei Menschen sind keine Daten verfügbar. Bei Ratten zeigen die begrenzt verfügbaren Daten keine Effekte auf die Fertilität an.

Schwangerschaft

Untersuchungen bei Anwendung von Clarithromycin während des ersten Trimenons an mehr als 200 Schwangeren, ergaben keine eindeutigen teratogenen Auswirkungen oder Nebenwirkungen auf die Gesundheit des Ungeborenen. Daten, die von einer begrenzten Anzahl von Schwangeren stammen, bei denen im ersten Trimester eine Exposition mit Clarithromycin vorlag, deuten auf ein mögliches erhöhtes Risiko für Aborte hin. Zurzeit liegen keine anderen relevanten Untersuchungsergebnisse zur Epidemiologie vor. Untersuchungsergebnisse aus tierexperimentellen Studien wiesen auf eine Reproduktionstoxizität hin (siehe Abschnitt 5.3). Das Risiko beim Menschen ist unbekannt. Clarithromycin sollte bei schwangeren Frauen nur nach sorgfältiger Nutzen-/Risikoabwägung angewendet werden.

Stillzeit

Die Sicherheit von Clarithromycin während der Stillzeit ist nicht nachgewiesen. Clarithromycin und sein aktiver Metabolit werden in die Muttermilch ausgeschieden. Daher können Diarrhöen und Pilzinfektionen der Mucosa beim gestillten Säugling auftreten, so dass es notwendig werden kann, das Stillen abzubrechen. Die Möglichkeit des Entstehens einer Allergie sollte in Betracht gezogen werden. Bei der Behandlung sollte der Nutzen für die Mutter gegenüber dem möglichen Risiko für den Säugling abgewogen werden.

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

Es liegen keine Daten zu Clarithromycin über Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen vor. Die Möglichkeit von Schwindel, Vertigo, Übelkeit, Verwirrtheit und Desorientierung, die mit dem Arzneimittel auftreten können, sollte in Betracht gezogen werden, bevor Patienten am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

a. Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen in Zusammenhang mit einer Therapie mit Clarithromycin sowohl in der Gruppe der Erwachsenen als auch der der Kinder sind Bauchschmerzen, Diarrhö, Nausea, Erbrechen und Geschmacksstörungen. Diese Nebenwirkungen sind üblicherweise leicht in der Intensität und übereinstimmend mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Makrolidantibiotika (siehe Teil b von Abschnitt 4.8).

Zwischen der Patientengruppe ohne und der mit bestehenden mykobakteriellen Infektionen gab es während klinischer Studien keinen signifikanten Unterschied in der Inzidenz dieser gastrointestinalen Nebenwirkungen.

b. Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die folgende Tabelle zeigt die Nebenwirkungen, die über Clarithromycin Tabletten mit sofortiger Wirkstofffreisetzung, Granulat für orale Suspension, Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, Retardtabletten und Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung in klinischen Studien und aus der Erfahrung nach der Markteinführung berichtet wurden.

Die Nebenwirkungen, für die zumindest die Möglichkeit eines Bezugs zu Clarithromycin in Betracht gezogen wird, werden nach Systemorganklassen und Häufigkeit angegeben, und zwar nach folgenden Konventionen: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). In Fällen, in denen Schweregrad bestimmbar war, werden die Nebenwirkungen innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe in der Reihenfolge absteigenden Schweregrads angegeben.

Systemorganklassen	Sehr häufig ≥ 1/10	Häufig ≥ 1/100, < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1.000, < 1/100	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Zellulitis ¹ , Candidiasis, Gastroenteritis ² , Infektion ³ , Vaginalinfektion	Pseudomembranöse Colitis, Erysipel
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Leukopenie, Neutropenie ⁴ , Thrombocythaemie ³ , Eosinophilie ⁴ , Anämie Hypochrome Anämie	Agranulozytose, Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems⁵			Anaphylaktoide Reaction ¹ , Hypersensitivität	Anaphylaktische Reaktion, Angioödem
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Anorexie, Hyperchlorämie, Hyperurikämie, Hypokalzämie, verminderter Appetit	Hypoglykämie
Psychiatrische Erkrankungen		Insomnie	Angstzustände, Nervosität ³ , Depressionen Schläfrigkeit	Psychotische Störung, Verwirrheitszustände, Depersonalisation, Desorientierung, Halluzinationen, abnorme Träume, Manie
Erkrankungen des Nervensystems		Dysgeusie, Kopfschmerzen, Geschmacksstörungen	Bewusstseinsverlust ¹ , Dyskinesie ¹ , Schwindel, Somnolenz ⁶ , Tremor	Krampanfälle, Ageusie, Parosmie, Anosmie, Parästhesie
Augenerkrankungen			Konjunktivitis, Sehstörungen	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Vertigo, Beeinträchtigung des Hörvermögens, Tinnitus	Taubheit
Herzerkrankungen			Herzstillstand ¹ , Vorhofflimmern ¹ , verlängertes QT- Intervall im Elektrokardiogramm ⁷ , Extrasystolen ¹ , Palpitationen	Torsade de pointes ⁷ , ventrikuläre Tachykardie ⁷ , Kammerflimmern
Gefäßerkrankungen		Vasodilation ¹		Haemorrhage ⁸
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Asthma ¹ , Epistaxis ² , Lungenembolie ¹ , Dyspnoe	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Diarrhö ⁹ , Erbrechen, Dyspepsie, Nausea, Bauchschmerzen	Ösophagitis ¹ , gastroösophageale Refluxerkrankung ² , Gastritis, Proctalgie ² , Stomatitis, Glossitis, abdominale Aufblähung ⁴ , Verstopfung, Mundtrockenheit,	Akute Pankreatitis, Verfärbung der Zähne

			Aufstoßen, Flatulenz, Verfärbung der Zunge, Gastrointestinale Blutungen	
Leber- und Gallenerkrankungen		Abnorme Leberfunktionstests	Cholestasis ⁴ , Hepatitis ⁴ , erhöhte Werte der Alanin-Amino-Transferase, erhöhte Werte der Aspartat-Amino-Transferase, erhöhte Werte der Gamma-Glutamyl-Transferase ⁴ , Hyperbilirubinämie	Leberversagen ¹⁰ , hepatozelluläre Gelbsucht, Parenchymikterus
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Ausschlag, Hyperhidrose	Dermatitis bullous ¹ , Pruritus, Urticaria, makulopapulöser Ausschlag ³ , Trockene Haut Ekzem	Stevens-Johnson Syndrom ⁵ , toxische epidermale Nekrolyse ⁵ , Arzneimittelausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), Akne
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			Muskelspasmen ³ , Skelettmuskelsteife ¹ , Myalgie ² , Rückenschmerzen	Rhabdomyolyse ^{2,11} , Myopathie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Erhöhte Creatininwerte im Blut ¹ , erhöhte Harnstoffwerte im Blut ¹ , Albuminurie Hämaturie Pyurie	Nierenversagen, interstitielle Nephritis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Phlebitis an der Einstichstelle ¹	Schmerzen an der Einstichstelle ¹ , Entzündung an der Einstichstelle ¹	Malaise ⁴ , Pyrexie ³ , Asthenie, Brustschmerzen ⁴ , Schüttelfrost ⁴ , Fatigue ⁴ , Gesichtsoedem Durst	
Untersuchungen			Abnormes Albumin-/Globulin-Verhältnis ¹ , erhöhte Werte der alkalischen Phosphatase im Blut ⁴ , erhöhte Werte der Lactat-Dehydrogenase im Blut ⁴ Abnormale Laborparameter verlängerte Prothrombinzeit ⁸	Erhöhte Werte der international normierten Ratio ⁸ , abnorme Verfärbung des Urins

¹ Nebenwirkungen, die nur für die Formulierung Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung berichtet wurden.

² Nebenwirkungen, die nur für die Formulierung Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung berichtet wurden.

³ Nebenwirkungen, die nur für die Formulierung Granulat für orale Suspension berichtet wurden.

⁴ Nebenwirkungen, die nur für die Formulierung Tabletten mit sofortiger Wirkstofffreisetzung berichtet wurden.
^{5, 7,9,10} Siehe Abschnitt a)
^{6,8,11} Siehe Abschnitt c)

c. Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Phlebitis an der Einstichstelle, Schmerzen an der Einstichstelle, Schmerzen an der Einstichstelle der Gefäßpunktion und Entzündung an der Einstichstelle sind spezifisch für die intravenöse Formulierung von Clarithromycin.

In einigen der Berichte einer Rhabdomyolyse, war Clarithromycin gleichzeitig mit Statinen, Fibraten, Colchicin oder Allopurinol verabreicht worden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Nach der Markteinführung gab es Berichte von Arzneimittelwechselwirkungen und Nebenwirkungen auf das Zentralnervensystem (ZNS; z.B. Somnolenz und Verwirrtheit) bei gleichzeitiger Anwendung von Clarithromycin und Triazolam. Eine Überwachung des Patienten auf verstärkte pharmakologische Effekte auf das ZNS wird geraten (siehe Abschnitt 4.5).

Eine längere oder wiederholte Anwendung von Clarithromycin kann, so wie andere Antibiotika auch, Superinfektionen mit resistenten Keimen begünstigen. In solchen Fällen ist eine geeignete Behandlung einzuleiten.

Mit fast allen Antibiotika einschließlich Clarithromycin wurden Fälle von leichter bis lebensbedrohlicher pseudomembranöser Kolitis berichtet. Darum ist bei Patienten mit anhaltenden Durchfällen nach Antibiotikagabe an diese Diagnose zu denken.

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

Besondere Patientengruppe: Nebenwirkungen bei immunsuppressiven Patienten (siehe Abschnitt e).

d. Pädiatrische Populationen

Klinische Studien, die die pädiatrische Suspension von Clarithromycin bei Kindern im Alter von 6 Monaten bis 12 Jahren angewendet haben, wurden durchgeführt. Daher sollten Kinder im Alter unter 12 Jahren die pädiatrische Suspension von Clarithromycin anwenden. Die Daten zur Empfehlung eines Dosierungsschemas für die Anwendung der intravenösen Formulierung von Clarithromycin bei Patienten im Alter von unter 18 Jahren sind nicht ausreichend.

Es wird erwartet, dass Häufigkeit, Typ und Schwere der Nebenwirkungsreaktionen bei Kindern die gleichen wie bei Erwachsenen sind.

e. Andere spezielle Patientengruppen

Immunsuppressive Patienten

Bei Patienten mit AIDS und anderen immunsupprimierten Patienten, die mit höheren Dosen von Clarithromycin über lange Zeiträume gegen mykobakterielle Infektionen behandelt werden, war es oft schwierig, möglicherweise mit Clarithromycin in Zusammenhang stehende Nebenwirkungen von zugrundeliegenden Anzeichen einer Erkrankung durch das Human Immunodeficiency Virus (HIV) oder einer zwischenzeitlich auftretenden Erkrankung zu unterscheiden.

Bei erwachsenen Patienten waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungsreaktionen bei mit Gesamt-Tagesdosen von 1.000 mg und 2.000 mg Clarithromycin behandelten Patienten: Nausea, Erbrechen, Geschmacksstörungen, Bauchschmerzen, Diarrhö, Ausschlag, Flatulenz, Kopfschmerzen, Verstopfung, Störungen des Gehörs, Erhöhungen der Werte von Serum-Glutamat-Oxalacetat-

Transaminase (SGOT) und Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase (SGPT). Zusätzliche Nebenwirkungen mit geringer Häufigkeit beinhalteten Dyspnoe, Insomnie und Mundtrockenheit. Die Inzidenzen waren für mit 1.000 mg und 2.000 mg behandelte Patienten vergleichbar, jedoch im Allgemeinen etwa 3- bis 4-mal so häufig wie die für jene Patienten, die Gesamt-Tagesdosen von 4.000 mg Clarithromycin erhielten.

Bei diesen immunsupprimierten Patienten wurden Evaluierungen von Laborwerten durchgeführt durch Analysieren der Werte, die außerhalb des als schwerwiegend eingestuften abnormen Bereichs für den spezifischen Test lagen (d.h., die extrem hohen oder niedrigen Grenzwerte). Auf Basis dieser Kriterien hatten etwa 2 % bis 3 % derjenigen Patienten, die 1.000 mg oder 2.000 mg Clarithromycin täglich erhielten, schwerwiegend abnorm erhöhte Werte von SGOT und SGPT, und abnorm niedrige Werte der Anzahlen weißer Blutkörperchen und Blutplättchen. Ein geringerer Prozentsatz an Patienten in diesen beiden Dosierungsgruppen hatte auch erhöhte Werte an Harnstoff-Stickstoff im Blut. Geringfügig höhere Inzidenzen abnormer Werte wurden bei Patienten, die 4.000 mg täglich erhielten, für alle Parameter, außer bei 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 direkt 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 an, dass nach Aufnahme großer Mengen von Clarithromycin gastrointestinale Symptome zu erwarten sind. Ein Patient mit bipolaren Störungen in der Anamnese nahm 8 Gramm Clarithromycin auf und zeigte einen veränderten Geisteszustand, paranoides Verhalten, Hypokaliämie und Hypoxämie. Die Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit einer Überdosierung stehen, sollten durch rasche Beseitigung des nicht absorbierten Arzneimittels und unterstützenden Maßnahmen behandelt werden. Wie bei anderen Makrolidantibiotika wird nicht erwartet, dass die Serumspiegel von Clarithromycin durch Hämodialyse oder Peritonealdialyse nachweislich beeinflusst werden.

Im Falle einer Überdosierung sollte Clarithromycin i.v. (Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung) abgesetzt werden und alle anderen geeigneten unterstützenden Maßnahmen eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Makrolide,

ATC-Code: J01FA09

Wirkmechanismus

Clarithromycin ist ein semi-synthetisches Derivat von Erythromycin A. Es entfaltet seine antibakterielle Wirkung durch Bindung an die ribosomale 50-S-Untereinheit empfindlicher Bakterien und hemmt die Proteinsynthese. Es ist sehr wirksam gegen ein breites Spektrum von aeroben und anaeroben gram-positiven und gram-negative Erregern. Die minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) von Clarithromycin sind generell zweifach niedriger wie die von Erythromycin.

Ebenfalls antibakteriell wirksam ist der 14-Hydroxy-Metabolit des Clarithromycins. Die MHK dieses Metaboliten sind gegenüber den MHK der Ausgangsverbindung gleich oder zweimal höher. Eine Ausnahme bildet *H. influenzae*, wo der 14-Hydroxy-Metabolit zweimal aktiver ist als die Ausgangsverbindung.

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

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

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte

Erreger	Sensibel	Resistent
Staphylococcus spp.	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
Streptococcus spp. (Gruppen A, B, C, G)	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
Streptococcus pneumoniae	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
Haemophilus influenzae	≤ 1 mg/l	> 32 mg/l
Moraxella catarrhalis	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l

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.

Üblicherweise empfindliche Spezies
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i> 1
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
<i>Haemophilus influenzae</i> §
<i>Helicobacter pylori</i> 2
<i>Moraxella catarrhalis</i> °
<i>Andere Mikroorganismen</i>
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> °
<i>Legionella pneumophila</i> °
<i>Mycobacterium avium</i> °
<i>Mycobacterium chelonae</i> °
<i>Mycobacterium intracellulare</i> °
<i>Mycobacterium kansasii</i> °
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> °

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

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

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

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

1 Resistenzrate in einigen Studien $\geq 10\%$

2 Resistenzrate bei vorbehandelten Patienten $\geq 10\%$.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption:

Clarithromycin wird schnell und gut durch den Magen-Darm-Trakt - hauptsächlich im Dünndarm - aufgenommen, unterliegt aber einem starken First-pass-Metabolismus nach oraler Verabreichung. Die absolute Bioverfügbarkeit einer 250 mg Clarithromycin-Filmtablette liegt bei nahezu 50 %. Nahrung führt zu einer leichten Verzögerung der Resorption hat aber keine Auswirkungen auf die Bioverfügbarkeit. Daher können Clarithromycin-Filmtabletten unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Aufgrund seiner chemischen Struktur (6-O-Methylerythromycin) wird Clarithromycin nicht durch die Magensäure angegriffen.

Spitzenplasmakonzentrationen von 1-2 µg/ml wurden bei Erwachsenen nach oraler Verabreichung von zweimal täglich 250 mg Clarithromycin erreicht. Nach Verabreichung von zweimal täglich 500 mg Clarithromycin betrug die Plasmaspitzenkonzentration 2,8 µg/ml.

Nach Verabreichung von zweimal täglich 250 mg Clarithromycin erreicht der aktive 14-Hydroxy-Metabolit Plasmaspitzenkonzentrationen von 0,6 µg/ml. Steady-state wird innerhalb von 2 Tagen nach der Dosisverabreichung erreicht.

Verteilung:

Clarithromycin geht schnell in unterschiedliche Kompartimente über, mit einem geschätzten Verteilungsvolumen von 200-400 Litern. Clarithromycin erreicht in einigen Geweben Konzentrationen, die die zirkulierenden Arzneimittelspiegel um ein Mehrfaches übersteigen. Erhöhte Spiegel wurden sowohl in den Tonsillen als auch im Lungengewebe festgestellt. Clarithromycin durchdringt auch die Magenschleimhaut.

Bei therapeutischen Spiegeln ist Clarithromycin zu 80 % an Plasmaproteine gebunden.

Biotransformation und Elimination:

Clarithromycin wird schnell und weitestgehend in der Leber metabolisiert. Die Metabolisierung besteht hauptsächlich in N-Dealkylierung, Oxidation und stereospezifischer Hydroxylierung an Position C 14.

Das pharmakokinetische Verhalten von Clarithromycin ist nicht linear aufgrund der Sättigung der Metabolisierung in der Leber bei hohen Dosen. Die Eliminationshalbwertszeit stieg nach Verabreichung von zweimal täglich 250 mg Clarithromycin von 2-4 Stunden auf 5 Stunden nach Verabreichung von zweimal täglich 500 mg Clarithromycin. Die Halbwertszeit des aktiven 14-Hydroxy-Metaboliten liegt zwischen 5–6 Stunden nach Verabreichung von 250 mg Clarithromycin zweimal täglich.

Während nach oraler Einzeldosis von 250 mg Clarithromycin 37,9 % der verabreichten Dosis mit dem Harn und 40,2 % mit den Faeces innerhalb von fünf Tagen ausgeschieden werden, so werden nach

oralen Verabreichung von 1200 mg Clarithromycin im gleichen Zeitraum mit dem Harn 46,0 % und mit den Faeces 29,1 % eliminiert.

Spezielle Patientengruppen:

- *Leberfunktionseinschränkung:*
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.
- *Nierenfunktionseinschränkung:*
Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung sind Blutspiegelmaxima, Halbwertszeit der Elimination sowie die AUC von Clarithromycin und des aktiven 14-Hydroxy-Metaboliten erhöht.
Das Ausmaß der Erhöhung dieser Parameter hängt vom Grad der Nierenfunktionsstörung ab.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In 4 Wochen andauernden Tierstudien wurde nachgewiesen, dass die Toxizität von Clarithromycin von der Dosis und der Dauer der Behandlung abhängig ist. Bei allen Spezies wurden die ersten Anzeichen einer Toxizität in der Leber beobachtet; bei Hunden und Affen traten dort innerhalb von 14 Tagen Schädigungen auf. Die systemischen Spiegel, die mit dieser Toxizität korreliert waren, sind nicht genau bekannt, liegen aber eindeutig höher, als die beim Menschen in der empfohlenen Dosierung erreichten.

Es wurden keine mutagenen Auswirkungen in *in vitro* oder *in vivo* Studien mit Clarithromycin nachgewiesen.

Reproduktionstoxizitätsstudien zeigten, dass die Verabreichung von Clarithromycin in Dosen, die 2x über der klinischen Dosis für Hasen (i.v.) und 10x über der klinischen Dosis von Affen (p.o.) lagen, zu einem erhöhten Auftreten von spontanen Fehlgeburten führte. Diese Dosen standen im Zusammenhang mit der Toxizität für die Mutter. Bei Studien an Ratten wurden keine Embryotoxizität oder Teratogenität nachgewiesen. Es wurden jedoch kardiovaskuläre Veränderungen bei Ratten, die mit 150 mg/kg/Tag behandelt wurden, festgestellt. Bei Mäusen traten bei Dosen, die über 70x über den klinischen Dosen lagen, in unterschiedlicher Inzidenz (3–30 %) Gaumenspalten auf.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Mikrokristalline Cellulose

Povidon

Croscarmellose-Natrium

Magnesiumstearat

Hochdisperses Siliciumdioxid

Talkum

Filmüberzug:

Opadry® [Hypromellose, Propylenglycol, Titandioxid (E 171), Hydroxypropylcellulose, Sorbitanmonooleat, Quinolingelb (E 104), Vanillin]

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVdC/Aluminium-Blisterpackung zu 14 Filmtabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

TEVA B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Niederlande
Tel.Nr.: +43/1/97007-0
Fax-Nr.: +43/1/97007-66
e-mail: info@ratiopharm.at

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-25970

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

22. August 2005/19. November 2009

10. STAND DER INFORMATION

September 2015

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.