

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Clarithromycin ratiopharm GmbH 250 mg Filmtabletten
Clarithromycin ratiopharm GmbH 500 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

250 mg: Eine Filmtablette enthält 250 mg Clarithromycin.

500 mg: Eine Filmtablette enthält 500 mg Clarithromycin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

250 mg: Jede Filmtablette enthält 0,297 mg Tartrazinlack (E102) und 0,003 mg Allurarot Aluminiumlack (E129)

500 mg: Jede Filmtablette enthält 0,135 mg Tartrazinlack (E102) und 0,009 mg Allurarot Aluminiumlack (E129)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

250 mg

Gelbe, ovale Filmtablette mit der Prägung "93" auf einer Seite und "7157" auf der anderen.

500 mg

Hellgelbe, ovale Filmtablette mit der Prägung "93" auf einer Seite und "7158" auf der anderen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Clarithromycin ratiopharm GmbH ist indiziert bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren zur Behandlung akuter und chronischer bakterieller Infektionen, die durch Clarithromycin-empfindliche Bakterien verursacht sind.

- Infektionen des oberen Respirationstraktes, wie Pharyngitis und Sinusitis.
- Infektionen des unteren Respirationstraktes, wie akute Verschlimmerung chronischer Bronchitis und ambulant erworbener Pneumonie.
- Leichte bis mittelschwere Infektionen der Haut und Weichteile.

Clarithromycin ratiopharm GmbH kann auch in geeigneter Kombination mit antibakteriellen therapeutischen Regimen und einem geeigneten Ulkustherapeutikum zur Eradikation von *H. pylori* bei Patienten mit *H.pylori*-assoziierten Ulzera angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Offizielle Richtlinien für den sachgemäßen Gebrauch von Antibiotika sollten berücksichtigt werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Dosierung von Clarithromycin ist abhängig vom klinischen Zustand des Patienten und muss in jedem Fall durch den behandelnden Arzt festgelegt werden.

Es stehen Filmtabletten mit 250 mg und 500 mg zur Verfügung.

Dosierung

Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren)

Die empfohlene Dosis beträgt zweimal täglich 250 mg.

Bei schweren Infektionen kann die Dosis bis auf zweimal täglich 500 mg erhöht werden.

Bei Infektionen des Respirationstraktes bleibt Penicillin aufgrund der hohen Anzahl an Resistenzen einiger Krankheitserreger (z.B. *S. pneumoniae*) das Antibiotikum der ersten Wahl. Clarithromycin kann bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Penicillin oder wenn Penicillin aus anderen Gründen nicht eingesetzt werden kann, angewendet werden.

Eradikation von *H. pylori* bei Erwachsenen

Bei Patienten mit peptischen Ulzera infolge einer Infektion mit *H. pylori*, kann Clarithromycin in einer Dosierung von zweimal täglich 500 mg in Kombination mit einer anderen geeigneten antimikrobiellen Behandlung und Protonenpumpenhemmern verabreicht werden.

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Es wurden klinische Studien bei Kindern im Alter von 6 Monaten bis 12 Jahren mit Clarithromycin Suspension für Kinder durchgeführt. Kinder unter 12 Jahren sollten daher Clarithromycin Suspension für Kinder (Granulat für orale Suspension) verwenden. Es liegen nicht genügend Daten vor, um ein Dosierungsschema für die Anwendung der i.v. Formulierung bei Patienten unter 18 Jahren zu empfehlen.

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.

Ältere Personen

Es gilt die für Erwachsene übliche Dosierung.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion mit einer Kreatinin-Clearance geringer als 30 ml/min sollte die Dosierung von Clarithromycin um die Hälfte reduziert werden, d.h. einmal täglich 250 mg oder bei schwereren Infektionen 250 mg zweimal täglich. Bei diesen Patienten sollte die Dauer der Behandlung 14 Tage nicht überschreiten.

Dauer der Behandlung

Die Dauer der Behandlung mit Clarithromycin ist abhängig vom klinischen Bild des Patienten und - sollte in jedem Fall durch den behandelnden Arzt festgelegt werden.

- Die übliche Behandlungsdauer beträgt 6 bis 14 Tage.
- Die Behandlung sollte nach Abklingen der Symptome mindestens noch 2 Tage weitergeführt werden.
- Bei Infektionen, die durch *Streptococcus pyogenes* (Beta-hämolyisierende Streptokokken der Gruppe A) hervorgerufen werden, sollte die Behandlungsdauer mindestens 10 Tage betragen.

Eine Kombinationstherapie zur Eradikation von *H. pylori*, z.B. zweimal täglich 500 mg Clarithromycin (2 Filmtabletten mit 250 mg oder 1 Filmtablette mit 500 mg täglich) in Kombination mit zweimal täglich 1000 mg Amoxicillin und zweimal täglich 20 mg Omeprazol, sollte über 7 Tage erfolgen.

Art der Anwendung

Clarithromycin kann unabhängig von den Mahlzeiten verabreicht werden (siehe Abschnitt 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, gegen andere Makrolid-Antibiotika oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Gleichzeitige Verabreichung von Clarithromycin und einem der folgenden Arzneimittel ist kontraindiziert: Astemizol, Cisparid, Domperidon, Pimozid oder Terfenadin, da dies zu einer QT-Verlängerung und Herzrhythmusstörungen, einschließlich ventrikulärer Tachykardie, Kammerflimmern und Torsades de pointes führen kann (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).
- Gleichzeitige Verabreichung mit Ticagrelor, Ivabradin oder Ranolazin ist kontraindiziert.
- Gleichzeitige Verabreichung von Clarithromycin und Ergotalkaloiden (z.B. Ergotamin oder Dihydroergotamin) ist kontraindiziert, da dies zu Secale-Toxizität führen kann. (siehe Abschnitt 4.5).
- Gleichzeitige Verabreichung von Clarithromycin und Lomitapid ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).
- Gleichzeitige Verabreichung von Clarithromycin und oral eingenommenen Midazolam ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).
- Clarithromycin darf nicht an Patienten mit einer QT-Verlängerung (angeborene oder dokumentierte, erworbene QT-Verlängerung) oder von ventrikulären Herzarrhythmien, einschließlich Torsades de Pointes in der Anamnese 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 weitgehend durch CYP3A4 (Lovastatin oder Simvastatin) metabolisiert werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).
- Wie bei anderen starken CYP3A4-Inhibitoren darf Clarithromycin nicht bei Patienten, die Colchicin verwenden, angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).
- Clarithromycin darf aufgrund des Risikos eines verlängerten QT-Intervalls nicht bei Patienten mit Elektrolytstörungen (Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie) angewendet werden.
- Clarithromycin ist bei Patienten, die an schwerer Lebererkrankung in Kombination mit Nierenfunktionsstörung leiden, kontraindiziert.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Schwangerschaft

Der Arzt sollte Schwangeren Clarithromycin nicht verschreiben, ohne zuvor die Vorteile und Risiken sorgfältig abzuwägen, speziell im ersten und zweiten Trimester der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6).

Leberinsuffizienz

Clarithromycin wird hauptsächlich über die Leber metabolisiert. Daher ist bei der Anwendung von Clarithromycin bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion Vorsicht geboten.

Leberfunktionsstörung, einschließlich erhöhte Leberenzyme und hepatozelluläre und/oder cholestatische Hepatitis, mit oder ohne Gelbsucht, wurde mit Clarithromycin berichtet. Diese Leberfunktionsstörung kann schwerwiegend sein und ist normalerweise reversibel.

Es wurden Fälle von tödlichem Leberversagen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Einige dieser Patienten könnten bereits bestehende Lebererkrankungen gehabt haben oder andere hepatotoxische Arzneimittel eingenommen haben. Die Patienten sollten dazu angehalten werden, die Behandlung abzubrechen und ihren Arzt aufzusuchen, wenn Symptome einer Lebererkrankung auftreten, wie z.B. Anorexie, Gelbsucht, dunkelgefärbter Harn, Pruritus oder schmerzempfindliches Abdomen.

Niereninsuffizienz

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

Bei der Verabreichung von Clarithromycin an Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Einschränkung der Nierenfunktion ist ebenfalls Vorsicht geboten.

Durchfall und Kolitis

Eine pseudomembranöse Kolitis wurde bei beinahe allen antibakteriellen Wirkstoffen, einschließlich Makroliden, berichtet, deren Schweregrad von leicht bis lebensbedrohlich reichen kann. Eine *Clostridium difficile*-assoziierte Diarrhö (CDAD) wurde bei Verwendung beinahe aller antibakteriellen Wirkstoffe, einschließlich Clarithromycin, berichtet und sie kann im Schweregrad von einer leichten Diarrhö bis hin zu einer tödlichen Kolitis reichen. Die Behandlung mit antibakteriellen Wirkstoffen verändert die normale Darmflora, was zu einer Überwucherung mit *C. difficile* führen kann. CDAD muss bei allen Patienten in Erwägung gezogen werden, die eine Diarrhö bei der Anwendung von Antibiotika zeigen. Eine sorgfältige Anamnese ist notwendig, da CDAD laut Berichten über zwei Monate nach der Anwendung von Antibiotika auftreten kann. Deshalb sollte die Unterbrechung der Clarithromycintherapie, ungeachtet der Indikation, in Betracht gezogen werden. Mikrobielle Tests sollten durchgeführt werden und eine entsprechende Behandlung eingeleitet werden. Präparate, welche die Peristaltik hemmen, sollten vermieden werden.

Colchicin

Es gab Berichte nach der Markteinführung über Colchicin-Toxizität bei gleichzeitiger Anwendung von Clarithromycin und Colchicin, besonders bei älteren Personen und/oder Patienten mit Niereninsuffizienz, wovon manche tödlich endeten (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8). Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin und Colchicin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Triazolbenzodiazepine

Bei gleichzeitiger Anwendung von Clarithromycin und Triazolbenzodiazepinen, wie Triazolam und Midazolam, intravenös oder buccal (über die Mundhöhle) ist Vorsicht angebracht (siehe Abschnitt 4.5).

Aminoglykoside

Vorsicht ist angebracht bei der gleichzeitigen Anwendung von Clarithromycin mit anderen ototoxischen Arzneimitteln, speziell bei Aminoglykosiden. Die vestibuläre Funktion und die Hörfunktion sollten während und nach der Behandlung überwacht werden.

Kardiovaskuläre Ereignisse

Eine Verlängerung der QT-Zeit, welche die kardiale Repolarisation widerspiegelt, die ein Risiko für die Entwicklung von

Herzrhythmusstörungen und Torsade de pointes darstellt, wurde bei der Behandlung mit Makroliden einschließlich Clarithromycin (siehe Abschnitt 4.8) beobachtet.

Aufgrund des erhöhten Risikos von QT-Zeit-Verlängerungen und ventrikulären Arrhythmien (einschließlich Torsade de Pointes) ist die Einnahme von Clarithromycin kontraindiziert bei:

- Patienten, die Astemizol, Cisaprid, Domperidon, Pimozid und Terfenadin einnehmen.
- Patienten mit Störungen des Elektrolythaushaltes wie Hypomagnesiämie oder Hypokaliämie.
- Patienten mit anamnestisch bekannter QT-Zeit-Verlängerung oder ventrikulärer Arrhythmie (siehe Abschnitt 4.3).

Darüber hinaus sollte Clarithromycin mit Vorsicht angewendet werden bei:

- Patienten mit koronarer Herzerkrankung, schwerer Herzinsuffizienz, Herzreizleitungsstörungen oder klinisch relevanter Bradykardie.
- Patienten, die gleichzeitig andere Medikamente einnehmen, die zu einer QT-Verlängerung führen können und nicht kontraindiziert sind (siehe Abschnitt 4.5).

Epidemiologische Studien zur Untersuchung des Risikos von unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen bei der Verabreichung von Makroliden haben unterschiedliche Ergebnisse gezeigt. Einige Beobachtungsstudien haben ein seltenes, kurzzeitiges Risiko für Arrhythmien, Myokardinfarkte und kardiovaskuläre Mortalität bei der Verabreichung von Makroliden, einschließlich Clarithromycin, nachgewiesen. Diese Zusammenhänge sollten bei der Verschreibung von Clarithromycin im Rahmen der Nutzen-Risiko-Bewertung berücksichtigt werden.

Pneumonie

In Hinblick auf die sich entwickelnde Resistenz von *Streptococcus pneumoniae* gegen Makrolide ist es wichtig, dass die Sensitivität getestet wird, wenn Clarithromycin für eine ambulante Lungenentzündung

verschrieben wird. Bei einer im Krankenhaus erworbenen Pneumonie sollte Clarithromycin in Kombination mit zusätzlichen geeigneten Antibiotika angewendet werden.

Haut- und Weichteilinfektionen mit leichtem oder mittlerem Schweregrad

Diese Infektionen werden am häufigsten von *Staphylococcus aureus* und *Streptococcus pyogenes* verursacht, die beide resistent gegenüber Makroliden sein können. Daher ist es wichtig, dass eine Sensitivitätsuntersuchung durchgeführt wird. In Fällen, in denen Beta-Lactam-Antibiotika nicht verwendet werden können (z.B. Allergien), könnten andere Antibiotika, wie z.B. Clindamycin, die Arzneimittel erster Wahl sein. Derzeit wird Makroliden nur bei einigen Haut- und Weichteilinfektionen eine Rolle zugesprochen, wie solchen, die durch *Corynebacterium minutissimum*, Acne vulgaris und Erysipel verursacht werden oder in Situationen, in denen eine Penicillinbehandlung nicht durchgeführt werden kann.

Im Fall von schweren akuten Überempfindlichkeitsreaktionen, wie beispielsweise 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), sollte die Clarithromycintherapie sofort unterbrochen und eine angemessene Behandlung dringend eingeleitet werden.

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. Über Rhabdomyolyse wurde bei Patienten, die diese Arzneimittel gleichzeitig eingenommen hatten, berichtet. 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).

Oral hypoglykämische Wirkstoffe/Insulin

Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin mit oralen hypoglykämischen Wirkstoffen (wie beispielsweise Sulfonylharnstoff) und/oder Insulin kann zu einer signifikanten Hypoglykämie führen. Es wird eine sorgfältige Überwachung des Blutzuckers empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Orale Antikoagulanzen

Es besteht das Risiko von schweren Hämorrhagien und signifikanten Erhöhungen der International Normalised Ratio (INR) und der Prothrombinzeit, wenn Clarithromycin mit Warfarin verabreicht wird (siehe Abschnitt 4.5). INR und Prothrombinzeit sollten häufig überwacht werden, während Patienten Clarithromycin und orale Antikoagulanzen gleichzeitig erhalten.

Vorsicht ist geboten, wenn Clarithromycin zusammen mit direkt wirkenden oralen Antikoagulanzen wie Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban angewendet wird, insbesondere bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko (siehe Abschnitt 4.5).

Helicobacter pylori

Die Anwendung jeder antimikrobiellen Therapie, wie Clarithromycin, zur Behandlung einer *H. pylori*-Infektion kann zu einer Selektion arzneimittelresistenter Organismen führen.

Superinfektionen

Eine längere Anwendung kann, wie bei anderen Antibiotika, zu einer Kolonisation mit einer vermehrten Anzahl an unempfindlichen Bakterien und Pilzen führen. Wenn eine Superinfektion auftritt, muss eine geeignete Behandlung initiiert werden.

Kreuzresistenz und Kreuzallergie mit anderen Antibiotika

Es sollte auch auf die Möglichkeit einer Kreuzresistenz zwischen Clarithromycin und anderen Makrolidpräparaten geachtet werden, sowie mit Lincomycin und Clindamycin.

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.

Myasthenia gravis

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.

CYP3A4-Interaktionen

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

Clarithromycin hemmt das Enzym CYP3A4 und eine gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln, die in großem Ausmaß durch dieses Enzym metabolisiert werden, sollte auf Situationen beschränkt werden, in denen dies eindeutig angezeigt ist (siehe Abschnitt 4.5).

Sonstige Bestandteile

Tartrazinlack und Allurarot Aluminiumlack

Dieses Arzneimittel enthält Tartrazin (E102) und Allurarot Aluminiumlack (E129), die allergische Reaktionen hervorrufen können.

Natrium

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Anwendung folgender Arzneimittel ist aufgrund des Potentials für schwere Arzneimittelwechselwirkungen strikt kontraindiziert:

Astemizol, Cisaprid, Domperidon, Primozid und Terfenadin

Erhöhte Cisapridkonzentrationen wurden bei Patienten berichtet, die Clarithromycin und Cisaprid gleichzeitig erhalten hatten. Das kann zu einer QT-Verlängerung und Herzarrhythmien führen, einschließlich ventrikulärer Tachykardie, ventrikulärer Fibrillation und Torsades de Pointes. Ähnliche Effekte konnten bei Patienten beobachtet werden, die Clarithromycin und Primozid gleichzeitig eingenommen hatten (siehe Abschnitt 4.3).

Es wurde berichtet, dass Makrolide den Metabolismus von Terfenadin verändern, was zu erhöhten Werten an Terfenadin führt und gelegentlich von Herzarrhythmien, wie QT-Verlängerung, ventrikulärer Tachykardie, ventrikulärer Fibrillation und Torsades de Pointes, begleitet war (siehe Abschnitt 4.3). In einer Studie an 14 gesunden Freiwilligen führte die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin und Terfenadin zu einer zwei- bis dreifachen Erhöhung des Serumspiegels des sauren Metaboliten von Terfenadin und zu einer Verlängerung des QT-Intervalls, was zu keinerlei klinisch feststellbarer Auswirkung führte. Ähnliche Wirkungen wurden bei der gleichzeitigen Anwendung von Astemizol und anderen Makroliden beobachtet.

Colchicin

Colchicin ist sowohl für CYP3A als auch für den Effluxtransporter P-Glycoprotein (Pgp) ein Substrat. Es ist bekannt, dass Clarithromycin und andere Makrolide CYP3A und Pgp inhibieren. Wenn Clarithromycin und Colchicin gemeinsam verabreicht werden, kann die Hemmung von Pgp und/oder CYP3A durch Clarithromycin zu einer erhöhten Colchicin-Exposition führen. Die gleichzeitige Einnahme von Clarithromycin und Colchicin ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Ergotalkaloide

Berichte nach der Markteinführung deuten darauf hin, dass die gleichzeitige Verabreichung von Clarithromycin mit Ergotamin oder Dihydroergotamin mit einer akuten Ergot-Toxizität verbunden war, die durch Vasospasmus und Ischämie der Extremitäten und anderer Gewebe, einschließlich des Zentralnervensystems, gekennzeichnet war. Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin und Ergotalkaloiden ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Lomitapid

Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin mit Lomitapid ist aufgrund der Möglichkeit deutlich erhöhter Transaminasen 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.

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).

Ticagrelor oder Ranolazin

Die gleichzeitige Verabreichung von Ticagrelor oder Ranolazin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Wirkung anderer Arzneimittel auf Clarithromycin

Arzneimittel, die Induktoren für CYP3A4 sind (z.B. Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital, Johanniskraut), können den Metabolismus von Clarithromycin induzieren. Das kann Clarithromycinkonzentrationen unterhalb der therapeutischen Menge verursachen und zu einer reduzierten Wirkung führen. Weiters könnte auch eine Überwachung der Plasmakonzentrationen des CYP3A4-Induktors notwendig sein, da dieser aufgrund der CYP3A4-Inhibition durch Clarithromycin erhöht sein könnte (siehe auch die relevante Produktinformation des jeweiligen verabreichten CYP3A4-Induktors). Die gleichzeitige Anwendung von Rifabutin und Clarithromycin führt zu einem Anstieg von Rifabutin und einem Abfall der Serumspiegel von Clarithromycin, zusammen mit einem erhöhten Risiko einer Uveitis.

Clarithromycin wird durch das Enzym CYP3A4 metabolisiert. Daher können starke Inhibitoren dieses Enzyms die Verstoffwechslung von Clarithromycin hemmen, was zu einer erhöhten Plasmakonzentration von Clarithromycin führt.

Für folgende Arzneimittel ist bekannt bzw. wird vermutet, dass sie die Konzentrationen von Clarithromycin im Kreislauf beeinflussen können; die Anpassung der Clarithromycindosierung oder die Erwägung alternativer Behandlungen könnten notwendig sein.

Efavirenz, Nevirapin, Rifampicin, Rifabutin und Rifapentin

Starke Induktoren des Cytochrom P450 Metabolismussystems, wie Efavirenz, Nevirapin, Rifampicin, Rifabutin und Rifapentin, können den Metabolismus von Clarithromycin beschleunigen und dadurch

den Plasmagehalt an Clarithromycin herabsetzen, während 14-OH-Clarithromycin, ein Metabolit der auch mikrobiologisch aktiv ist, ansteigt. Da die mikrobiologische Aktivität von Clarithromycin und 14-OH-Clarithromycin für verschiedene Bakterien unterschiedlich ist, kann die beabsichtigte therapeutische Wirkung während der gleichzeitigen Verabreichung von Clarithromycin und Enzyminduktoren 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 Gesamtaktivität gegen diesen Erreger verändert sein; daher sollten Alternativen zu Clarithromycin für die Behandlung von MAC in Betracht gezogen werden.

Fluconazol

Die gleichzeitige Verabreichung von Fluconazol 200 mg und Clarithromycin 500 mg zweimal täglich bei 21 gesunden Freiwilligen führte zu einem Anstieg der mittleren steady-state Minimalkonzentrationen von Clarithromycin (C_{\min}) und der Fläche unter der Kurve (AUC) von 33% bzw. 18%. *Steady-state* Konzentrationen des aktiven Metaboliten 14-OH-Clarithromycin waren von der gleichzeitigen Verabreichung von Fluconazol nicht signifikant beeinflusst. Es ist keine Anpassung der Clarithromycindosis erforderlich.

Antazida und Ranitidin

Erhöhte Clarithromycin-Plasmaspiegel können auch bei gleichzeitiger Verabreichung von Antazida oder Ranitidin auftreten. Eine Dosisanpassung ist nicht 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 verminderter Nierenfunktion überlegt werden, wenn Ritonavir als ein pharmakokinetischer Verstärker mit anderen HIV-Proteasehemmern, einschließlich Atazanvir und Saquinavir, verwendet wird (siehe Abschnitt unten, Zweiseitige Arzneimittelwechselwirkungen)

Die Wirkung von Clarithromycin auf andere Arzneimittel

CYP3A-basierte Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin, das bekanntermaßen CYP3A inhibiert, und einem Arzneimittel, das primär durch CYP3A metabolisiert wird, kann von einer Erhöhung der Arzneimittelkonzentrationen begleitet sein, die sowohl die therapeutische Wirkung als auch die Nebenwirkungen des gleichzeitig verabreichten Arzneimittels erhöhen oder verlängern kann.

Die Anwendung von Clarithromycin ist kontraindiziert bei Patienten, die CYP3A-Substrate Astemizol, Cisaprid, Domperidon, Pimozid und Terfenadin erhalten, aufgrund des Risikos einer QT-

Verlängerung und Herzrhythmusstörungen, einschließlich ventrikulärer Tachykardie, ventrikulärer Fibrillation und Torsade de Pointes (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

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

Vorsicht ist geboten, wenn Clarithromycin zusammen mit anderen Arzneimitteln verabreicht wird, die ein Substrat für das CYP3A-Enzym darstellen, speziell wenn das CYP3A-Substrat eine enge Sicherheitsmarge hat (z.B. Carbamazepin) und/oder das Substrat extensiv vom Enzym metabolisiert wird.

Eine Anpassung der Dosierung kann bei Patienten, die gleichzeitig Clarithromycin erhalten, angedacht werden und, wenn möglich, sollten die Serumkonzentrationen der Arzneimittel, die primär durch CYP3A metabolisiert werden, engmaschig überwacht werden.

Arzneimittel oder Arzneimittelklassen, von denen bekannt ist oder vermutet wird, dass sie vom selben CYP3A-Isoenzym metabolisiert werden (die Liste ist nicht vollständig): Alprazolam, Carbamazepin, Cilostazol, Cisaprid, Cyclosporin, Disopyramid, Ibrutinib, Methylprednisolon, Midazolam (intravenös), Omeprazol, orale Antikoagulantien (z.B. Warfarin, Rivaroxaban, Apixaban), atypische Antipsychotika (z.B. Quetiapin), Quinidin, Rifabutin, Sildenafil, Sirolimus, Tacrolimus, Triazolam und Vinblastin. Arzneimittel, die durch einen ähnlichen Mechanismus über andere Isoenzyme innerhalb des Cytochrom P450-Systems interagieren, umfassen Phenytoin, Theophyllin und Valproat.

Orale Antikoagulantien

Direkt wirkende orale Antikoagulantien (DOACs)

Die DOACs Dabigatran und Edoxaban sind Substrate für den Effluxtransporter P-gp. Rivaroxaban und Apixaban werden über CYP3A4 metabolisiert und sind auch Substrate für P-gp. Vorsicht ist geboten, wenn Clarithromycin zusammen mit diesen Wirkstoffen angewendet wird, insbesondere bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko (siehe Abschnitt 4.4).

Warfarin und Acenocoumarol

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

Antiarrhythmika

Es gibt Berichte nach der Markteinführung vom Auftreten von Torsades de Pointes bei der gleichzeitigen Anwendung von Clarithromycin und Quinidin oder Disopyramid. Die Elektrokardiogramme sollten während der Koadministration von Clarithromycin mit diesen Arzneimitteln auf QT-Verlängerung überwacht werden. Die Serumgehalte von Quinidin und Disopyramid sollten während der Clarithromycintherapie 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.

Orale Antidiabetika/Insulin

Es kann mit bestimmten blutdrucksenkenden Arzneimitteln, 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 verabreicht. Die steady-state Plasmakonzentrationen waren durch die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin erhöht (C_{max} , AUC₀₋₂₄ und t_{1/2} mit 30%, 89% bzw. 34%). Der mittlere 24-Stunden Magen-pH lag bei 5,2, wenn Omeprazol allein verabreicht wurde und bei 5,7, wenn Omeprazol mit Clarithromycin gegeben wurde.

Sildenafil, Tadalafil und Vardenafil

Jeder dieser Phosphodiesterase-Inhibitoren wird zumindest teilweise durch CYP3A metabolisiert und CYP3A kann durch das gleichzeitig verabreichte Clarithromycin inhibiert werden. Die Koadministration von Clarithromycin mit Sildenafil, Tadalafil oder Vardenafil würde wahrscheinlich in einer erhöhten Phosphodiesterase-Inhibitor-Exposition resultieren. Die Reduktion der Sildenafil-, Tadalafil- und Vardenafil-Dosen sollte angedacht werden, wenn diese Arzneimittel gleichzeitig mit Clarithromycin angewendet werden.

Theophyllin und Carbamazepin

Ergebnisse von klinischen Studien zeigen einen bescheidenen, aber statistisch signifikanten ($p \leq 0,05$) Anstieg an Theophyllin oder Carbamazepin im Kreislauf, wenn jedes dieser Arzneimittel gemeinsam mit Clarithromycin verabreicht wurde. Eine Reduktion der Dosis muss möglicherweise angedacht werden.

Tolterodin

Der primäre Metabolismusweg von Tolterodin erfolgt über die 2D6-Isoform von Cytochrom P450 (CYP2D6). Allerdings führt in einer Unterpopulation ohne CYP2D6 der nachgewiesene Metabolismusweg über CYP3A. Die Hemmung von CYP3A führt in dieser Unterpopulation zu signifikant erhöhten Serumkonzentrationen an Tolterodin. Eine Reduktion der Tolterodin-Dosierung bei Anwesenheit von CYP3A-Inhibitoren kann notwendig sein, wie beispielsweise bei Clarithromycin in einer Population von schwachen CYP2D6-Metabolisierern.

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

Bei einer gleichzeitigen Verabreichung von Midazolam mit Clarithromycintabletten (500 mg zweimal täglich) war die AUC von Midazolam bei intravenöser Verabreichung um das 2,7-fache erhöht. Wenn intravenöses Midazolam gemeinsam mit Clarithromycin gegeben wird, muss der Patient engmaschig überwacht werden um eine Dosisanpassung zu ermöglichen. 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. Die gleichen Vorsichtsmaßnahmen sollten auch bei anderen Benzodiazepinen, die durch CYP3A metabolisiert werden, angewendet werden, einschließlich Triazolam und Alprazolam. Bei Benzodiazepinen, die nicht von CYP3A metabolisiert werden (Temazepam, Nitrazepam, Lorazepam), erscheint eine klinisch bedeutsame Wechselwirkung mit Clarithromycin unwahrscheinlich.

Es gab Berichte nach der Markteinführung von Arzneimittelwechselwirkungen und Auswirkungen auf das Zentralnervensystem (ZNS) (z.B. Schläfrigkeit und Verwirrtheit) bei der gleichzeitigen Anwendung von Clarithromycin und Triazolam. Es wird empfohlen, den Patienten bezüglich erhöhter pharmakologischer Wirkungen auf das ZNS zu überwachen.

Cyclosporin, Tacrolimus und Sirolimus

Die gleichzeitige Verabreichung von oralem Clarithromycin und Cyclosporin oder Tacrolimus führte zu einem mehr als doppelten Anstieg der C_{min} Spiegel sowohl von Cyclosporin als auch von Tacrolimus. Ähnliche Effekte werden auch für Sirolimus erwartet. Wird eine Behandlung mit Clarithromycin bei Patienten, die bereits einen dieser immunsuppressiven Wirkstoffe erhalten, begonnen, müssen die Plasmaspiegel von Cyclosporin, Tacrolimus oder Sirolimus engmaschig kontrolliert werden, und die Dosen, wenn notwendig, entsprechend verringert werden. Wenn Clarithromycin bei diesen Patienten wieder abgesetzt wird, ist erneut eine engmaschige Kontrolle der Plasmaspiegel von Cyclosporin, Tacrolimus oder Sirolimus notwendig, um eine geeignete Dosierung zu erhalten.

Aprepitant, Eletriptan, Halofantrine und Ziprasidon

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

Kortikosteroide

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

Andere Arzneimittelwechselwirkungen

Aminoglykoside

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Clarithromycin mit anderen ototoxischen Arzneimitteln, vor allem Aminoglykosiden, ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

Digoxin

Es wird angenommen, dass Digoxin ein Substrat für den Effluxtransporter P-Glycoprotein (Pgp) ist. Es ist bekannt, dass Clarithromycin Pgp hemmt. Wenn Clarithromycin und Digoxin gleichzeitig verabreicht werden, kann die Hemmung von Pgp durch Clarithromycin zu einer erhöhten Exposition gegenüber Digoxin führen. Erhöhte Serumkonzentrationen von Digoxin wurden bei der Überwachung nach der Markteinführung bei Patienten berichtet, die Clarithromycin und Digoxin gleichzeitig erhalten hatten. Einige Patienten zeigten klinische Anzeichen, die mit einer Digoxin-Toxizität übereinstimmten, einschließlich potentiell tödlicher Arrhythmien. Die Serumkonzentrationen von Digoxin sollten sorgfältig überwacht werden, während Patienten Digoxin und Clarithromycin gleichzeitig erhalten.

Zidovudin

Die gleichzeitige orale Anwendung von Clarithromycintabletten und Zidovudin bei HIV-infizierten erwachsenen Patienten kann zu verringerten steady-state Konzentrationen an Zidovudin führen. Da Clarithromycin anscheinend in die Absorption von gleichzeitig verabreichtem oralem Zidovudin eingreift, kann diese Wechselwirkung größtenteils dadurch vermieden werden, indem man die Dosen von Clarithromycin und Zidovudin staffelt, um ein 4-Stundenintervall zwischen den Medikationen zu ermöglichen. Diese Wechselwirkung scheint bei pädiatrischen HIV-infizierten Patienten, die eine Clarithromycin-Suspension mit Zidovudin oder Dideoxyinosin einnehmen, nicht aufzutreten. Diese Wechselwirkung ist unwahrscheinlich, wenn Clarithromycin intravenös verabreicht wird.

Phenytoin und Valproat

Es gab spontane oder publizierte Berichte über Wechselwirkungen von CYP3A Inhibitoren, einschließlich Clarithromycin, mit Arzneimitteln, von denen nicht angenommen wurde, dass sie durch CYP3A metabolisiert werden (z.B. Phenytoin und Valproat). Es wird empfohlen, die Serumgehalte dieser Arzneimittel zu bestimmen, wenn sie gemeinsam mit Clarithromycin angewendet werden. Es wurden erhöhte Serumspiegel berichtet.

Hydroxychloroquin und Chloroquin

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

Zweiseitige Arzneimittelwechselwirkungen

Atazanavir

Sowohl Clarithromycin als auch Atazanavir sind Substrate und Inhibitoren für CYP3A und es gibt Anzeichen einer wechselseitigen Arzneimittelwechselwirkung. Die Coadministration von Clarithromycin (500 mg zweimal täglich) mit Atazanavir (400 mg einmal täglich) führte zu einem 2-fachen Anstieg der Exposition gegenüber Clarithromycin, verbunden mit einem 70%igen Abfall der 14-OH-Clarithromycin Exposition und zu einem 28%igen Anstieg der AUC von Atazanavir. Aufgrund des breiten therapeutischen Fensters von Clarithromycin sollte eine Dosisreduktion bei Patienten mit normaler Nierenfunktion nicht notwendig sein. Bei Patienten mit einer mäßigen Nierenfunktion (Creatinin-Clearance 30 bis 60 ml/min) sollte die Dosis von Clarithromycin um 50% herabgesetzt werden. Bei Patienten mit einer Creatinin-Clearance von < 30 ml/min sollte die Clarithromycindosis mit geeigneten Clarithromycin-Formulierungen um 75% herabgesetzt werden. Clarithromycindosen von mehr als 1000 mg pro Tag sollten nicht gemeinsam mit Proteaseinhibitoren 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 Inhibitoren für CYP3A, was zu einer zweiseitigen Arzneimittelwechselwirkung führt. Clarithromycin kann die Plasmawerte von Itraconazol erhöhen, während Itraconazol die Plasmaspiegel von Clarithromycin erhöhen kann. Patienten, die Itraconazol und Clarithromycin gleichzeitig einnehmen, sollten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome einer erhöhten oder verlängerten pharmakologischen Wirkung überwacht werden.

Saquinavir

Sowohl Clarithromycin als auch Saquinavir sind Substrate und Inhibitoren für CYP3A und es gibt Anzeichen einer zweiseitigen Arzneimittelwechselwirkung. Die gleichzeitige Verabreichung von Clarithromycin (500 mg zweimal täglich) und Saquinavir (Gelatine-Weichkapseln, 1200 mg dreimal täglich) bei 12 gesunden Freiwilligen führte zu steady-state AUC und C_{max} Werten für Saquinavir, die 177% bzw. 187% höher waren als sie mit Saquinavir allein beobachtet wurden. Die AUC und die C_{max} von Clarithromycin waren ungefähr 40% höher als sie mit Clarithromycin allein beobachtet wurden. Es ist keine Anpassung der Dosis notwendig, wenn die beiden Arzneimittel über eine begrenzte Zeit in den untersuchten Dosen und Formulierungen gemeinsam angewendet werden. Beobachtungen von Arzneimittelwechselwirkungsstudien mit Gelatine-Weichkapseln könnten nicht repräsentativ für Wirkungen unter Saquinavir Gelatine-Hartkapseln sein. Beobachtungen von Arzneimittelwechselwirkungsstudien mit Saquinavir allein könnten nicht repräsentativ für die Wirkungen einer Saquinavir/Ritonavir-Therapie sein. Wenn Saquinavir gemeinsam mit Ritonavir angewendet wird, sollte den potentiellen Wirkungen von Ritonavir auf Clarithromycin Beachtung geschenkt werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Sicherheit von Clarithromycin bei der Anwendung während der Schwangerschaft wurde nicht nachgewiesen. Basierend auf Tierstudien und der Erfahrung am Menschen kann die Möglichkeit von Nebenwirkungen auf die embryofetale Entwicklung nicht ausgeschlossen werden.

Einige Beobachtungsstudien, in denen die Exposition gegenüber Clarithromycin während des ersten und zweiten Trimesters bewertet wurde, haben im Vergleich zu keiner Antibiotikaaanwendung oder der Anwendung eines anderen Antibiotikums ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten im selben Zeitraum berichtet. Die verfügbaren epidemiologischen Studien zum Risiko schwerwiegender angeborener Missbildungen bei Anwendung von Makroliden einschließlich Clarithromycin während der

Schwangerschaft liefern widersprüchliche Ergebnisse. Deshalb wird die Anwendung während der Schwangerschaft ohne sorgfältiger Nutzen/Risiko-Abwägung nicht empfohlen

Stillzeit

Die Sicherheit von Clarithromycin während der Stillzeit ist nicht nachgewiesen. Clarithromycin und sein aktiver Metabolit gehen in geringen Mengen in die Muttermilch über. Es wurde geschätzt, dass ein ausschließlich gestillter Säugling etwa 1,7% der gewichtsangepassten Clarithromycin-Dosis der Mutter erhalten würde. 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.

Fertilität

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

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

Es liegen keine Daten zu Clarithromycin über Auswirkungen auf die Fahrtüchtigkeit und Fähigkeit Maschinen zu bedienen vor. Die Möglichkeit von Schwindel, Übelkeit, Verwirrung und Orientierungsstörungen, 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 und verbreitetsten Nebenwirkung im Zusammenhang mit einer Clarithromycintherapie bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten sind Bauchschmerzen, Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen und Geschmacksstörungen. Diese Nebenwirkungen sind zumeist leicht in ihrer Intensität und stimmen mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Makroliden überein (siehe „Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen“ in Abschnitt 4.8).

In klinischen Studien gab es keinen signifikanten Unterschied in der Auftretenshäufigkeit dieser gastrointestinalen Nebenwirkungen zwischen Patienten mit oder ohne vorbestehende mykobakterielle Infektionen.

b. Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgende Tabelle enthält Nebenwirkungen von Clarithromycintabletten mit sofortiger Wirkstofffreisetzung, Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, Tabletten mit verlängerter und modifizierter Wirkstofffreisetzung, die in klinischen Studien und in Erfahrungsberichten nach der Markteinführung berichtet wurden.

Die Wirkungen, die als zumindest möglicherweise mit Clarithromycin in Bezug stehend eingestuft sind, sind nach Systemorganklasse und Häufigkeit entsprechend folgender Einteilung angeführt: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Nebenwirkungen aus Erfahrungen nach Markteinführung; Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schwere angegeben, sofern diese bewertet werden konnte.

Systemorgan- klasse	Sehr häufig ($\geq 1/10$)	Häufig ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ to $< 1/100$)	Sehr selten ($< 1/10.000$)	Nicht bekannt* (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
------------------------	--------------------------------	--	---	---------------------------------	---

Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Cellulitis ¹ , Candidiasis, Gastroenteritis ² , Infektion ³ , Vaginalinfektion		Pseudomembranöse Kolitis ⁵ , ErysipelErythrasma
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Leukopenie, Neutropenie ⁴ , Thrombocythemie ³ , Eosinophilie ⁴		Agranulocytose, Thrombocytopenie
Erkrankungen des Immunsystems			Anaphylaktoide Reaktion ¹ , Überempfindlichkeit		Anaphylaktische Reaktion, Angioödem
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Anorexie, verminderter Appetit		Hypoglykämie ⁵
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit	Angst, Nervosität ³ ,		Psychosen, Verwirrheitszustand ⁵ , Depersonalisation, Depression, Desorientierung, Halluzination, abnorme Träume, Manie
Erkrankungen des Nervensystems		Dysgeusie, Kopfschmerzen,	Bewusstseinsverlust ¹ , Dyskinesie ¹ , Benommenheit, Somnolenz ⁵ , Zittern		Krampfanfälle, Ageusie, Parosmie, Anosmie, Parästhesie
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Schwindel, Hörstörungen, Tinnitus		Taubheit
Herz-erkrankungen			Herzstillstand ¹ , Vorhofflimmern ¹ , EKG QT-Verlängerung, Extrasystolen ¹ , Palpitationen		Torsade de pointes, ventrikuläre Tachykardie, Kammerflimmern
Gefäß-erkrankungen		Vasodilatation ¹			Hämorrhagie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Asthma ¹ , Epistaxis ² , Lungenembolie ¹		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Diarrhö, Erbrechen, Dyspepsie, Übelkeit, Schmerzen im Abdominalbereich	Ösophagitis ¹ , gastroösophageale Refluxkrankheit ² , Gastritis, Proktalgie ² , Stomatitis, Glossitis, aufgetriebenes		Akute Pankreatitis, Verfärbungen der Zähne und der Zunge

			Abdomen ⁴ , Verstopfung, Mundtrockenheit, Aufstoßen, Blähungen		
Leber- und Gallen- erkrankungen		Anormaler Leber- funktionstest	Cholestase ⁴ , Hepatitis ⁴ , Erhöhte Spiegel der Alanin- aminotransferase, Aspartatamino- transferase und Gamma- glutamyltransferase ⁴		Leberversagen hepatozelluläre Gelbsucht
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell- gewebes		Ausschlag, Hyperhidrose	Dermatitis bullosa ¹ , Pruritus, Urtikaria, makulopapulöser Ausschlag ³		Schwere arzneimittelinduzie rte Hautreaktionen (SCAR) (z.B. akute generalisierte exanthemische Pustulose (AGEP), Stevens- Johnson Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, Arzneimittel- ausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), Akne
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen- erkrankungen			Muskelspasmen ³ , Steifigkeit der Skelett- muskulatur ¹ , Myalgie ² , Arthralgie		Rhabdomyolyse ^{2,5} , Myopathie
Erkrankungen der Niere und Harnwege			Erhöhte Blutspiegel von Kreatinin und Harnstoff ¹		Nierenversagen, interstitielle Nephritis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs ort	Phlebitis an der Injektions- stelle ^{1,5}	Schmerzen an der Injektions- stelle ^{1,5} , Entzündung an der Injektions- stelle ^{1,5}	Unwohlsein ⁴ , Pyrexie ³ , Asthenie, Brustschmerzen ⁴ , Schüttelfrost ⁴ , Abgeschlagenheit		
Untersuchungen			Anormales Albumin-Globulin- Verhältnis ¹ , erhöhte Blutspiegel von Alkalin- phosphatase und Laktatdehydrogena se ⁴		International Normalized Ratio erhöht, Prothrombinzeit verlängert, anormale Urinfärbung

*Da diese Nebenwirkungsmeldungen auf freiwilligen Berichten von einer Population mit ungewisser Größe beruhen, ist es nicht immer möglich die Häufigkeit des Auftretens verlässlich zu schätzen oder einen Zusammenhang zur Arzneimittelanwendung herzustellen. Der Patientenkontakt für Clarithromycin wird auf mehr als 1 Milliarde Behandlungstage für Patienten geschätzt.

¹Nebenwirkungen, die nur für das Pulver zur Herstellung einer Injektion berichtet wurden

²Nebenwirkungen, die nur für die Tabletten mit verzögerter Freisetzung berichtet wurden

³Nebenwirkungen, die nur für das Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen berichtet wurden

⁴Nebenwirkungen, die nur für die Tabletten mit sofortiger Wirkstofffreisetzung berichtet wurden

⁵Siehe Abschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“

c. Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Phlebitis und Schmerzen an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Stelle der Punktionskanüle und Entzündungen an der Injektionsstelle sind spezifisch für intravenöse Clarithromycin-Formulierungen. In einigen der Berichte von Rhabdomyolyse wurde Clarithromycin gemeinsam mit anderen Arzneimitteln, die mit Rhabdomyolyse in Zusammenhang stehen (wie Statine, Fibrate, Colchicin oder Allopurinol) verabreicht (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

Es gab seltene Berichte von Hypoglykämie, von denen einige bei Patienten bei gleichzeitiger Anwendung von oralen hypoglykämischen Arzneimitteln oder Insulin auftraten (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5).

Es gab Berichte nach der Markteinführung von Arzneimittelwechselwirkungen und Auswirkungen auf das Zentralnervensystem (ZNS) (z.B. Schläfrigkeit und Verwirrtheit) bei der gleichzeitigen Anwendung von Clarithromycin und Triazolam. Es wird empfohlen, den Patienten auf erhöhte pharmakologische Wirkungen auf das ZNS zu überwachen.

Es gab Berichte von Clarithromycin Retardtabletten im Stuhl, von denen viele bei Patienten auftraten, die anatomische (einschließlich Ileostomie oder Colostomie) oder funktionelle Erkrankungen mit verkürzter Gastrointestinalpassage hatten. In mehreren Berichten traten Tablettenreste in Zusammenhang mit Diarrhöen auf. Es wird empfohlen, dass Patienten, die Tablettenreste im Stuhl haben und bei denen keine Verbesserung des Zustands eintritt, eine andere Clarithromycin-Formulierung (z.B. Suspension) oder ein anderes Antibiotikum erhalten.

Besondere Patientengruppe: Nebenwirkungen bei immungeschwächten Patienten (siehe Abschnitt „Andere besondere Patientengruppen“)

d. Kinder und Jugendliche

Es wurden klinische Studien an Kindern zwischen 6 Monaten und 12 Jahren mit der Clarithromycin-Kindersuspension durchgeführt. Deshalb sollten Kinder unter 12 Jahren die Clarithromycin-Kindersuspension verwenden.

Es wird für die Nebenwirkungen bei Kindern die gleiche Häufigkeit, Art und Schwere wie für Erwachsene angenommen.

e. Andere besondere Patientengruppen

Immungeschwächte Patienten

Bei AIDS oder anderen immungeschwächten Patienten, die mit höheren Dosen Clarithromycin über eine lange Zeit wegen mykobakterieller Infektionen behandelt wurden, war es oft schwierig, die möglicherweise mit der Clarithromycinanwendung verbundenen Nebenwirkungen von den zugrundeliegenden Anzeichen einer Humanen Immundefekt Virus (HIV)-Erkrankung oder interkurrenter Erkrankungen zu unterscheiden.

Bei erwachsenen Patienten waren die häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei Patienten mit 1000 bis 2000 mg Clarithromycin täglich: Übelkeit, Erbrechen, Geschmacksstörung, Bauchschmerzen, Diarrhö, Ausschlag, Flatulenz, Kopfschmerzen, Verstopfung, Hörstörungen, Erhöhungen der Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transferase (SGOT) und der Serum-Glutamat-Pyruvat-Transferase (SGPT).

Zusätzliche Nebenwirkungen mit geringer Häufigkeit umfassten Dyspnoe, Schlaflosigkeit und Mundtrockenheit. Die Inzidenz war bei Patienten mit 1000 mg und 2000 mg vergleichbar, sie war aber generell um das 3- bis 4-fache häufiger bei Patienten, die eine Tagesdosis von 4000 mg Clarithromycin erhielten.

Bei diesen immungeschwächten Patienten wurden die Laborwerte untersucht, indem die Werte außerhalb des bedenklich anormalen Bereichs (d.h. extrem hohes oder niedriges Limit) für den betreffenden Test analysiert wurden. Anhand dieser Kriterien hatten ungefähr 2% bis 3% der Patienten, die 1000 mg oder 2000 mg Clarithromycin täglich erhielten, gravierend erhöhte Werte für SGOT und SGPT außerhalb der Norm und anormal niedrige Werte für weiße Blutkörperchen und Blutplättchen. Ein niedrigerer Prozentsatz der Patienten in diesen beiden Dosierungsgruppen hatte auch erhöhte Harnstickstoffwerte im Blut. Eine geringfügig höhere Inzidenz von anormalen Werten bei allen Parametern, außer denen der weißen Blutkörperchen, wurde bei Patienten beobachtet, die 4000 mg täglich erhielten.

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

Symptome

Berichten zu Folge sind nach Verabreichung großer Mengen von Clarithromycin verstärkt gastrointestinale Beschwerden zu erwarten. Überdosierungssymptome entsprechen weitgehend dem Nebenwirkungsprofil. Ein Patient mit bipolaren Störungen in der Vorgeschichte, der 8 Gramm Clarithromycin eingenommen hatte, zeigte einen veränderten Geisteszustand, paranoides Verhalten, Hypokaliämie und Hypoxämie.

Therapie

Es gibt kein spezielles Antidot bei Überdosierungen. Wie bei anderen Makrolidantibiotika wird nicht erwartet, dass die Serumspiegel von Clarithromycin durch Hämodialyse oder Peritonealdialyse nachweislich beeinflusst werden.

Die Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit einer Überdosierung stehen, sollten durch rasche Beseitigung des nicht absorbierten Arzneimittels und unterstützende Maßnahmen behandelt werden. Schwere akute allergische Reaktionen wie z.B. anaphylaktischer Schock können sehr selten auftreten. Bei den ersten Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion muss die Behandlung mit Clarithromycin abgebrochen werden und sofort geeignete Maßnahmen eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung; Makrolide,
ATC-Code: J01F A09

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-negativen 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.

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Clarithromycin wird weitgehend in das Körpergewebe und in die Körperflüssigkeit verteilt. Aufgrund der hohen Gewebegängigkeit sind die intrazellulären Konzentrationen höher als die Serumkonzentrationen.

Die Clarithromycin-Konzentrationen sind in den Tonsillen und dem Lungengewebe um das 2-6-fache höher als im Serum. Die Gewebe- und Serumkonzentrationen, die in Studien bei Tabletten mit sofortigem Wirkungseintritt beobachtet wurden, sind in der untenstehenden Tabelle dargestellt:

Mittlere Clarithromycin-Konzentration [250mg 2 x täglich]

Gewebeart	Gewebe	Serum
Tonsillen	1,6 µg/g	0,8 µg/ml
Lunge	8,8 µg/g	1,7 µg/ml

Clarithromycin akkumuliert weitgehend in den alveolären Makrophagen (AM), rund 100-600-fach höher, als im Plasma und 4-18-fach höher als in der Epithelzellflüssigkeit.

Während die Konzentrationen von 14(R)-Hydroxyclearithromycin in den alveolären Makrophagen mancher Probanden nicht quantifizierbar und eher variabel waren, waren die Spiegel in den alveolären Makrophagen bei Tabletten mit modifizierter und sofortiger Wirkstofffreisetzung ähnlich. Die Konzentrationen in den alveolären Makrophagen waren größer als im Plasma, jedoch akkumulierte der Metabolit weniger, als die Ausgangssubstanz Clarithromycin.

Resistenzmechanismus

Resistenzmechanismen gegen Makrolidantibiotika beruhen auf Veränderungen der Bindungsstelle des Antibiotikums oder der Antibiotikamodifikation und/oder dem aktiven Efflux des Antibiotikums. Die Resistenzentwicklung kann über Chromosomen oder Plasmide vermittelt oder induziert werden oder ist bereits vorhanden. Bakterien, die gegen Makrolide resistent sind, produzieren Enzyme, die zu einer Methylierung des Rest-Adenins der ribosomalen RNA führen und somit die Bindung des Antibiotikums an das Ribosom verhindern. Makrolid-resistente Erreger sind aufgrund der Methylierung der ribosomalen Bindungsstelle generell kreuzresistent gegen Lincosamide und Streptogramin B. Clarithromycin gehört zudem zu den starken Induktoren dieses Enzymes. Zusätzlich verfügen Makrolide über bakteriostatische Eigenschaften, indem sie die Peptidyltransferase der Ribosomen hemmen.

Es besteht eine vollständige Kreuzresistenz zwischen Clarithromycin, Erythromycin und Azithromycin. Methicillin-resistente Staphylokokken und der Penicillin-resistente *Streptococcus pneumoniae* sind gegen Makrolide, wie Clarithromycin, resistent.

EUCAST Grenzwerte (v. 12.0; 2022)

Die folgenden Grenzwerte für Clarithromycin, die sensible Organismen von resistenten Organismen unterscheiden, wurden vom European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) eingeführt.

MHK Grenzwerte		
-----------------------	--	--

Erreger	Sensibel	Resistent
<i>Staphylococcus spp.</i> ¹	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus spp.</i> ¹ (Gruppen A, B, C, G)	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Helicobacter pylori</i>	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
¹ Erythromycin kann als Testsubstanz zum Nachweis der Empfindlichkeit gegenüber Clarithromycin verwendet werden.		

Empfindlichkeit

Die Verbreitung einer erworbenen Resistenz kann bei ausgewählten Spezies geographisch und zeitlich variieren. Örtliche Informationen über die Resistenzlage sind wünschenswert, insbesondere bei der Behandlung schwerer Infektionen. Wenn notwendig, ist der Rat eines Experten einzuholen, wenn die örtliche Resistenz so weit fortgeschritten ist, dass der Nutzen des Arzneimittels wenigstens bei einigen Infektionsarten fraglich ist.

Kategorie 1: Empfindliche Erreger		
Grampositiv	Gramnegativ	Andere
Listeria monocytogenes Clostridium perfringens Peptococcus niger Propionibacterium acnes Streptococcus Gruppe F	Bordetella pertussis Haemophilus influenzae§ Legionella pneumophila Moraxella catarrhalis Pasteurella multocida	Borrelia burgdorferi Chlamydia pneumoniae (TWAR) Chlamydia trachomatis Mycobacterium avium Mycobacterium chelonae Mycobacterium fortuitum Mycobacterium intracellulare Mycobacterium kansasii Mycobacterium leprae Mycoplasma pneumoniae
Kategorie 2: Erreger, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem darstellen können#		
Staphylococcus aureus (resistent oder empfindlich* gegenüber methicillin) + Staphylococcus coagulase negativ + Streptococcus pneumonia + Streptococcus pyogenes * Streptococcus Gruppe B, C, G Streptococcus spp.		
Kategorie 3: Von Natur aus resistente Bakterien		
Enterobacteriaceae Nicht laktosefermentierende gramnegative Stäbchen		
<p>* Arten, gegen die eine Wirksamkeit in klinischen Untersuchungen nachgewiesen wurde (wenn beeinflussbar)</p> <p>§ Grenzwerte für Makrolide und verwandte Antibiotika wurden eingeführt, um den Wildtyp <i>H. influenzae</i> als Zwischenstufe zu kategorisieren</p> <p>+ zeigt Arten an, bei denen hohe Resistenzraten (mehr als 50%) in einem oder mehreren Bereichen/Ländern/Region(en) der EU beobachtet wurden</p> <p># ≥ 10 % Resistenz in mindestens 1 EU Mitgliedsstaat</p>		

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Clarithromycin wird schnell und gut durch den Magen-Darm-Trakt - hauptsächlich im Zwölffingerdarm – 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 über das CYP450-System 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.

Nach oraler Verabreichung von radioaktivem Clarithromycin wurden 70-80 % der Radioaktivität in den Faeces wiedergefunden. Nahezu 20-30 % von Clarithromycin werden unverändert als aktive Substanz im Urin ausgeschieden. Bei Dosiserhöhung steigt diese Verteilung an. Bei Nierenfunktionsstörungen steigt die Plasmakonzentration von Clarithromycin an, wenn die Dosis nicht verringert wird.

Die gesamte Plasma-Clearance wurde auf ca. 700 ml/min geschätzt, bei einer renalen-Clearance von ca. 170 ml/min.

Spezielle Patientengruppen

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

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

Carboxymethylstärke-Natrium
Mikrokristalline Cellulose
Povidon (PVP K-30)
Magnesiumhydroxid
Croscarmellose-Natrium
Hochdisperses Siliciumdioxid
Stearinsäure
Magnesiumstearat

Filmüberzug

Hypromellose (E 464)
Titandioxid (E 171)
Macrogol 400
Tartrazin (E 102)
Allurarot (E 129)
Indigocarmin (E 132)
Vanillin

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern. Den Blister im Umkarton aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

250 mg

Verfügbar in transparenten oder weißen undurchsichtigen Blisterpackungen aus PVC oder PVC/PVdC, umgeben mit einer Aluminiumfolie, zu 7, 8, 10, 12, 14, 14 Tabletten als Kalenderpackung, 16 und zu 20, 30, 100 und 120 (10 x 12) Tabletten als Klinikpackung.

500 mg

Verfügbar in transparenten oder weißen undurchsichtigen Blisterpackungen aus PVC oder PVC/PVdC, umgeben mit einer Aluminiumfolie, zu 7, 8, 10, 14, 14 Tabletten als Kalenderpackung und zu 16, 20, 21, 30, 42 und 100 Tabletten als Klinikpackung.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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(N)

Clarithromycin ratiopharm GmbH 250 mg Filmtabletten: 1-27342
Clarithromycin ratiopharm GmbH 500 mg Filmtabletten: 1-27343

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 19.Dezember 2007
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 30.Juni 2009

10. STAND DER INFORMATION

02.2024

REZEPTPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten