

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Clarithromycin Arcana 500 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 500 mg Clarithromycin als Clarithromycin-Citrat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 283,1 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung.

Gelbe, längliche, bikonvexe Filmtabletten, $19,15 \pm 0,2$ mm lang, $8,95 \pm 0,2$ mm breit und $7,55 \pm 0,2$ mm dick, glatt auf beiden Seiten.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Clarithromycin Arcana ist indiziert bei Infektionen, die durch Clarithromycin-empfindliche Erreger verursacht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1):

- akute bakterielle Exazerbation einer chronischen Bronchitis.
- leichte bis mittelschwere ambulant erworbene Pneumonie.
- akute bakterielle Sinusitis.
- bakterielle Pharyngitis.
- Haut- und Weichteilinfektionen von leichtem bis mittelschwerem Schweregrad, wie z.B. Follikulitis, Zellulitis und Erysipel.

Die offiziellen Richtlinien über den angemessenen Einsatz von Antibiotika sollen berücksichtigt werden.

Clarithromycin Arcana ist für die Anwendung für Erwachsene und Kinder über 12 Jahren angezeigt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene:

- Die üblicherweise empfohlene Dosierung von Clarithromycin Arcana bei Erwachsenen beträgt eine 500 mg Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung täglich, eingenommen mit einer Mahlzeit.
- Bei schwerwiegenderen Infektionen kann die Dosis auf zwei 500 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung täglich, auf einmal eingenommen, gesteigert werden.
- Die Dosis muss täglich zur selben Tageszeit eingenommen werden.
- Die Tabletten müssen unzerkaut geschluckt werden.
- Die übliche Behandlungsdauer beträgt 6 - 14 Tage.

Kinder und Jugendliche

Kinder über 12 Jahren:

Es gilt die für Erwachsene übliche Dosierung.

Kinder unter 12 Jahren:

Die Anwendung von Clarithromycin Arcana in Tablettenform wird für Kinder unter 12 Jahren nicht empfohlen. Verwenden Sie bitte Clarithromycin Suspension für Kinder.

Klinische Studien für Kinder im Alter von 6 Monaten bis 12 Jahren wurden mit Clarithromycin-Suspension durchgeführt. Daher sollten Kinder unter 12 Jahren Clarithromycin-Suspension (Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen) einnehmen. Es liegen keine ausreichenden Daten vor, um ein Dosierungsregimen mit Clarithromycin i.v. Darreichungsformen bei Patienten unter 18 Jahren zu empfehlen.

Ältere Patienten:

Es gilt die für Erwachsene übliche Dosierung (im Fall einer Nierenfunktionsstörung siehe weiter unten und Abschnitt 4.3).

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen:

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung mit einer Kreatinin-Clearance < 30 ml/min muss die Dosierung von Clarithromycin halbiert werden, d.h. 250 mg einmal täglich oder bei schweren Infektionen 250 mg zweimal täglich. Die Behandlung sollte bei diesen Patienten nicht länger als 14 Tage dauern. Da Clarithromycin Arcana Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung nicht geteilt werden können, kann die tägliche Dosis von 500 mg nicht verringert werden. Clarithromycin Arcana Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung dürfen daher von Patienten mit Nierenfunktionsstörungen nicht eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten mit Leberfunktionsstörungen:

Die Anwendung von Clarithromycin Arcana bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wird nicht empfohlen.

4.3 Gegenanzeigen

Clarithromycin ist kontraindiziert bei bekannter Überempfindlichkeit gegen Makrolid-Antibiotika oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Da die Dosis von 500 mg täglich nicht reduziert werden kann, sind Clarithromycin Arcana Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 30 ml/min kontraindiziert. Alle anderen Darreichungsformen können bei diesen Patienten eingesetzt werden.

Die gleichzeitige Verabreichung von Clarithromycin und Arzneimitteln, die Astemizol, Cisaprid, Pimozid, Terfenadin enthalten, ist kontraindiziert, da dies zu QT-Verlängerung und Herzrhythmusstörungen einschließlich ventrikulärer Tachykardie, Kammerflimmern und Torsades de pointes führen kann (siehe Abschnitt 4.5). Die gleichzeitige Verabreichung von Clarithromycin und Ergotamin oder Dihydroergotamin ist kontraindiziert, da dies zu Ergot-Toxizität führen kann.

Clarithromycin darf nicht an Patienten mit anamnestisch bekannter QT-Verlängerung oder ventrikulärer Arrhythmie (einschließlich Torsades de pointes) verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5).

Aufgrund des erhöhten Risikos für Rhabdomyolyse darf Clarithromycin nicht gemeinsam mit HMG-CoA-Reduktase-Hemmern (Statine), Lovastatin oder Simvastatin, angewendet werden. Eine Behandlung mit diesen Arzneimitteln sollte während einer Behandlung mit Clarithromycin unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.4).

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

Clarithromycin darf nicht an Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung und gleichzeitig bestehender Nierenfunktionsstörung verabreicht werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine Verordnung von Clarithromycin an schwangere Frauen sollte nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen, insbesondere während der ersten 3 Schwangerschaftsmonate (siehe Abschnitt 4.6).

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ist Vorsicht angezeigt (siehe Abschnitt 4.2).

In erster Linie wird Clarithromycin über die Leber ausgeschieden. Vorsicht ist daher geboten bei Verabreichung des Antibiotikums an Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion. Außerdem ist bei Patienten mit mäßiger bis schwerwiegender Nierenfunktionsstörung Vorsicht geboten.

Es wurden Fälle eines tödlichen Leberversagens berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei einigen Patienten lag möglicherweise bereits eine Lebererkrankung vor oder sie nahmen andere hepatotoxische Arzneimittel ein. Die Patienten sind anzuweisen, die Behandlung sofort zu beenden und einen Arzt zu kontaktieren, wenn sie Anzeichen und Symptome einer Lebererkrankung entwickeln, wie Anorexie, Gelbsucht, dunklen Harn, Juckreiz oder ein empfindliches Abdomen.

Wie bei fast allen antibakteriellen Arzneimitteln, einschließlich Makrolidantibiotika, wurde über pseudomembranöse Kolitis berichtet, die mild bis lebensbedrohlich verlaufen kann. Wie bei fast allen antibakteriellen Arzneimitteln, einschließlich Clarithromycin, wurde über *Clostridium difficile* assoziierte Diarrhoe (CDAD) berichtet, die von milder Diarrhoe bis hin zu tödlicher Kolitis verlaufen kann. Eine Behandlung mit antibakteriellen Arzneimitteln verändert die normale Darmflora, was zu einem Überschießen von *C. difficile* führen kann. CDAD muss bei allen Patienten in Erwägung gezogen werden, die nach Antibiotikagabe eine Diarrhoe entwickeln. Es ist eine sorgfältige medizinische Beobachtung erforderlich, da über CDAD über zwei Monate nach der Verabreichung von antibakteriellen Arzneimitteln berichtet wurde. Daher muss unabhängig von der Indikation eine Beendigung der Behandlung mit Clarithromycin in Erwägung

gezogen werden. Mikrobiologische Tests sind durchzuführen und eine geeignete Behandlung ist einzuleiten. Peristaltikahemmende Arzneimittel sind zu vermeiden.

Bei Patienten, die mit Clarithromycin behandelt wurden, wurde über eine Exazerbation der Symptome einer Myasthenia gravis berichtet.

Es liegen post-marketing Berichte über Colchizin-Toxizität bei gleichzeitiger Anwendung von Clarithromycin und Colchizin vor, insbesondere bei älteren Patienten, einige davon bei Patienten mit Niereninsuffizienz. In einigen Fällen wurde über einen tödlichen Ausgang berichtet (siehe Abschnitt 4.5). Sofern die gleichzeitige Behandlung mit Colchizin und Clarithromycin erforderlich ist, sind die Patienten auf klinische Zeichen einer Colchizin-Toxizität zu überwachen.

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Clarithromycin und Triazolobenzodiazepinen (wie Triazolam) und Midazolam ist Vorsicht angezeigt (siehe Abschnitt 4.5).

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Clarithromycin mit anderen ototoxischen Arzneimitteln, insbesondere mit Aminoglykosiden, ist Vorsicht angezeigt. Die Vestibular- und Gehörfunktion sollten während und nach der Behandlung überwacht werden.

Aufgrund des Risikos für eine QT-Verlängerung soll Clarithromycin bei Patienten mit Erkrankungen der Koronargefäße, schwerer Herzinsuffizienz, Hypomagnesiämie, Bradykardie (< 50 Schläge/Minute) oder bei gleichzeitiger Verabreichung mit anderen Arzneimitteln, die zu einer QT-Verlängerung führen (siehe Abschnitt 4.5) mit Vorsicht angewendet werden. Clarithromycin ist bei Patienten mit angeborener oder dokumentierter erworbener QT-Verlängerung oder ventrikulären Arrhythmien in der Vorgeschichte kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Pneumonie: Angesichts der zunehmenden Resistenz von *Streptococcus pneumoniae* gegenüber Makroliden ist es wichtig, Empfindlichkeitstests durchzuführen, wenn Clarithromycin für ambulant erworbene Pneumonien verordnet wird. Für nosokomial erworbene Pneumonien sollte Clarithromycin in Kombination mit anderen geeigneten Antibiotika verwendet werden.

Infektionen der Haut und des Weichteilgewebes leichten bis moderaten Schweregrades: Diese Infektionen werden oft durch *Staphylococcus* und *Streptococcus pyogenes* verursacht, die beide resistent gegenüber Makroliden sein können. Daher ist es sehr wichtig, dass Empfindlichkeitstests durchgeführt werden. In Fällen, in denen Betalaktam-Antibiotika nicht verwendet werden können (z.B. Allergie), können andere Antibiotika wie Clindamycin die Arzneimittel der Wahl darstellen. Derzeit spielen Makrolide nur bei einigen Infektionen der Haut und des Weichteilgewebes eine Rolle, wie bei Infektionen, die durch *Corynebacterium minutissimum* (Erythrasma) bedingt werden, Akne vulgaris und Erysipel sowie in Fällen, in denen eine Penicillin-Behandlung nicht möglich ist.

Im Fall von schwerwiegenden akuten Überempfindlichkeitsreaktionen wie Anaphylaxis, Stevens-Johnson-Syndrom und toxischer epidermaler Nekrolyse, ist die Clarithromycin-Therapie sofort zu beenden und unverzüglich eine angemessene Behandlung einzuleiten.

Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin mit Arzneimitteln, die CYP3A4 induzieren, sollte mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.5).

HMG-CoA-Reduktase-Hemmer: Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin mit Lovastatin oder Simvastatin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Wie für andere Makrolide wurde auch

für Clarithromycin berichtet, dass es die Konzentration von HMG-CoA-Reduktase-Hemmern erhöht (siehe Abschnitt 4.5). Bei Patienten, die diese Arzneimittel gleichzeitig einnahmen, wurden seltene Fälle einer Rhabdomyolyse berichtet. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Myopathie überwacht werden. Selten wurde auch bei Patienten, die Atorvastatin oder Rosuvastatin gemeinsam mit Clarithromycin einnahmen, über Rhabdomyolyse berichtet. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Clarithromycin sollten Atorvastatin und Rosuvastatin in der geringsten möglichen Dosis verabreicht werden. Eine Anpassung der Statin-Dosis oder die Anwendung eines Statins, das vom CYP3A-Metabolismus unabhängig ist (z.B. Fluvastatin oder Pravastatin) sollte in Erwägung gezogen werden.

Orale blutzuckersenkende Arzneimittel/Insulin: Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin und oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln und/oder Insulin kann zu einer ausgeprägten Hypoglykämie führen. Bei bestimmten blutzuckersenkenden Arzneimitteln wie Nateglinid, Pioglitazon, Repaglinid und Rosiglitazon kann eine CYP3A-Hemmung durch Clarithromycin beteiligt sein, bei gleichzeitiger Anwendung kann dies zu Hypoglykämie führen. Es wird eine sorgfältige Überwachung der Zuckerspiegel empfohlen.

Orale Antikoagulantien: Bei gleichzeitiger Anwendung von Clarithromycin und Warfarin besteht das Risiko schwerer Hämorrhagien sowie signifikanter Erhöhungen der International Normalized Ratio (INR) und der Prothrombin-Zeit (siehe Abschnitt 4.5). INR und Prothrombin-Zeit sollten bei Patienten, die gleichzeitig mit Clarithromycin und Warfarin behandelt werden, häufig überwacht werden.

Die Anwendung jeglicher antimikrobieller Therapie, wie auch Clarithromycin, zur Behandlung von *H. pylori* Infektionen kann zur Selektion Arzneimittel-resistenter Organismen führen.

Langzeitverabreichung kann so wie bei anderen Antibiotika zur Kolonisation mit nicht empfindlichen Bakterien und Pilzen führen. Im Falle einer Superinfektion sollte eine geeignete Therapie eingeleitet werden.

Auf eine mögliche Kreuzresistenz zwischen Clarithromycin und anderen Makrolidantibiotika, wie auch mit Lincomycin oder Clindamycin, ist zu achten.

Clarithromycin Arcana enthält Lactose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Cisaprid, Pimozid, Astemizol und Terfenadin:

Bei Patienten, die gleichzeitig Clarithromycin und Cisaprid erhielten, wurden erhöhte Cisaprid-Spiegel berichtet. Dies kann zu einer QT-Verlängerung und Herzrhythmusstörungen einschließlich ventrikulärer Tachykardie, Kammerflimmern und Torsades de pointes führen. Ähnliche Effekte wurden bei Patienten beobachtet, die Clarithromycin gemeinsam mit Pimozid einnahmen (siehe Abschnitt 4.3).

Es wurde berichtet, dass Makrolide den Metabolismus von Terfenadin beeinflussen, was zu erhöhten Terfenadin-Spiegeln führt, die gelegentlich mit Herzrhythmusstörungen wie QT-Verlängerung, ventrikulärer Tachykardie, Kammerflimmern und Torsades de pointes in

Zusammenhang gebracht wurden (siehe Abschnitt 4.3). In einer Studie an 14 gesunden Probanden führte die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin und Terfenadin zu einem 2 – 3fachen Anstieg der Serumspiegel des Säuremetaboliten von Terfenadin und zu einer Verlängerung des QT-Intervalls, die zu keinen klinisch beobachtbaren Wirkungen führte. Ähnliche Effekte wurden bei gleichzeitiger Verabreichung von Astemizol und anderen Makroliden beobachtet.

Ergotamin/Dihydroergotamin:

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

Die gleichzeitige Einnahme von Clarithromycin und einem dieser Wirkstoffe ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Einfluss anderer Arzneimittel auf Clarithromycin:

Arzneimittel, die CYP3A4 induzieren (z.B. Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital, Johanniskraut) können den Metabolismus von Clarithromycin induzieren. Dies kann zu subtherapeutischen Wirkspiegeln von Clarithromycin und damit zu einer reduzierten Wirksamkeit führen. Eine Überwachung der Plasmaspiegel des CYP3A4-Induktors kann notwendig sein, da diese infolge der CYP3A4-Hemmung durch Clarithromycin erhöht sein können (siehe auch entsprechende Produktinformation des verwendeten CYP3A4-Induktors). Gleichzeitige Verabreichung von Rifabutin und Clarithromycin bewirkte eine Erhöhung der Rifabutin- bzw. eine Verringerung der Clarithromycin-Serumspiegel sowie ein erhöhtes Risiko für Uveitis.

Von den folgenden Arzneimitteln ist bekannt bzw. wird vermutet, dass sie die Plasmakonzentrationen von Clarithromycin beeinflussen. Eine Clarithromycin-Dosisanpassung oder eine alternative Behandlung könnte notwendig sein:

Efavirenz, Nevirapin, Rifampicin, Rifabutin und Rifapentin:

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

Fluconazol:

Die gleichzeitige Gabe von täglich 200 mg Fluconazol und 2-mal täglich 500 mg Clarithromycin an 21 gesunde Probanden führte zu einem Anstieg der mittleren minimalen Steady-State-Konzentration (C_{min}) von Clarithromycin und zu einem Anstieg der AUC (area under the curve) um 33% bzw. 18%. Die Steady-State-Konzentrationen des aktiven Metaboliten, 14-OH-Clarithromycin, wurden nicht signifikant durch die gleichzeitige Gabe von Fluconazol beeinflusst. Eine Clarithromycin-Dosisanpassung ist nicht notwendig.

Ritonavir:

In einer pharmakokinetischen Studie wurde gezeigt, dass bei gleichzeitiger Verabreichung von Ritonavir (200 mg alle 8 Stunden) die Metabolisierung von Clarithromycin (500 mg alle 12

Stunden) deutlich gehemmt wurde, wodurch sich die Werte für C_{max} , C_{min} und AUC um 31%, 182% und 77% erhöhten. Die Bildung des aktiven 14-OH -Metaboliten war nahezu vollständig gehemmt. Aufgrund der großen therapeutischen Breite von Clarithromycin ist eine Dosisreduktion bei Patienten mit normaler Nierenfunktion üblicherweise wahrscheinlich nicht erforderlich. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollte jedoch eine Dosisreduktion in Betracht gezogen werden: Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 30 - 60 ml/min sollte die Dosis von Clarithromycin um 50%, bei einer Kreatinin-Clearance von < 30 ml/min um 75% reduziert werden. Bei gleichzeitiger Verabreichung mit Ritonavir sollte die Tagesdosis von Clarithromycin 1 g/Tag nicht überschreiten.

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

Einfluss von Clarithromycin auf andere Arzneimittel:

CYP3A-basierte Interaktionen:

Es ist bekannt, dass Clarithromycin den CYP3A-basierten Arzneimittelstoffwechsel hemmt, daher kann die gleichzeitige Gabe von Clarithromycin und Arzneimitteln, die primär durch CYP3A metabolisiert werden, zu einer Erhöhung der Plasmaspiegel dieser Arzneimittel führen, was zu einer Verstärkung und Verlängerung der therapeutischen und unerwünschten Wirkung der Begleitmedikation führen kann.

Bei Patienten, die mit einem anderen Arzneimittel behandelt werden, das als Substrat für CYP3A bekannt ist, ist Clarithromycin mit Vorsicht anzuwenden, insbesondere dann, wenn das CYP3A Substrat eine enge therapeutische Breite (z.B. Carbamazepin) aufweist und/oder das Substrat sehr stark durch dieses Enzym verstoffwechselt wird.

Bei Patienten, die Clarithromycin erhalten, sollten Dosisanpassungen in Erwägung gezogen werden und, falls möglich, die Serumkonzentrationen von Arzneimitteln, die vorwiegend über CYP3A verstoffwechselt werden, sorgfältig überwacht werden.

Für die folgenden Arzneimittel bzw. Arzneimittelklassen ist bekannt bzw. wird vermutet, dass sie über die gleichen CYP3A-Isoenzyme verstoffwechselt werden: Alprazolam, Astemizol, Carbamazepin, Cilostazol, Cisaprid, Ciclosporin, Disopyramid, Ergotalkaloide, Lovastatin, Methylprednisolon, Midazolam, Omeprazol, orale Antikoagulantien (z.B. Warfarin), Pimozid, Chinidin, Rifabutin, Sildenafil, Simvastatin, Sirolimus, Tacrolimus, Terfenadin, Triazolam und Vinblastin. Arzneimittel, die über ähnliche Mechanismen durch andere Isoenzyme mit dem Cytochrom-P450-Stoffwechselsystem interagieren, schließen Phenytoin, Theophyllin und Valproat ein.

Antiarrhythmika:

In Berichten nach Markteinführung wurde über Torsades de pointes nach gleichzeitiger Anwendung von Clarithromycin und Chinidin oder Disopyramid berichtet. Bei gleichzeitiger Einnahme von Clarithromycin mit diesen Arzneimitteln sollten Elektrokardiogramme auf eine QT-Verlängerung kontrolliert werden. Während der gleichzeitigen Behandlung mit Clarithromycin wird eine Überwachung der Serumspiegel von Chinidin und Disopyramid empfohlen.

Omeprazol:

Clarithromycin (500 mg alle 8 Stunden) wurde gemeinsam mit Omeprazol (40 mg täglich) an gesunde Erwachsene verabreicht. Bei gleichzeitiger Verabreichung mit Clarithromycin waren die

Steady-State-Plasmakonzentrationen von Omeprazol erhöht (C_{\max} , AUC_{0-24} und $t_{1/2}$ um 30%, 89% bzw. 34%). Der mittlere gastrische pH-Wert war bei Monotherapie mit Omeprazol 5,2, bei gemeinsamer Verabreichung mit Clarithromycin 5,7.

Sildenafil, Tadalafil und Vardenafil:

Alle diese Phosphodiesterase-Inhibitoren werden, zumindest teilweise, über CYP3A verstoffwechselt und CYP3A kann bei gleichzeitiger Gabe von Clarithromycin gehemmt werden. Die gleichzeitige Gabe von Clarithromycin mit Sildenafil, Tadalafil oder Vardenafil könnte möglicherweise zu einer erhöhten Exposition des Phosphodiesterase-Inhibitors führen. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Clarithromycin ist gegebenenfalls eine Dosisreduzierung von Sildenafil, Tadalafil und Vardenafil vorzunehmen.

Theophyllin, Carbamazepin:

Die Ergebnisse klinischer Studien deuten darauf hin, dass bei gleichzeitiger Verabreichung mit Clarithromycin die Spiegel an zirkulierendem Theophyllin oder Carbamazepin mäßig, jedoch statistisch signifikant ($p < 0,05$) erhöht waren. Gegebenenfalls sollte eine Dosisreduzierung erwogen werden.

Tolterodin:

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

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

Bei gleichzeitiger Gabe von Midazolam mit Clarithromycin Tabletten (500 mg 2-mal täglich) stieg die AUC von Midazolam um das 2,7fache nach intravenöser Gabe von Midazolam und um das 7fache nach oraler Gabe. Die gleichzeitige Gabe von oralem Midazolam und Clarithromycin soll vermieden werden. Wird während der Clarithromycin-Therapie auch Midazolam intravenös verabreicht, soll der Patient engmaschig überwacht werden, damit gegebenenfalls die Dosierung angepasst werden kann.

Dieselben Vorsichtsmaßnahmen gelten auch bei der Verabreichung von anderen Benzodiazepinen, die über CYP3A verstoffwechselt werden, einschließlich Triazolam und Alprazolam. Für Benzodiazepine, die nicht über CYP3A verstoffwechselt werden (Temazepam, Nitrazepam, Lorazepam), ist eine klinisch bedeutsame Interaktion mit Clarithromycin unwahrscheinlich.

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

Verapamil:

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

Andere Interaktionen:

Colchicin:

Colchicin ist Substrat sowohl für CYP3A als auch für den Effluxtransporter P-Glykoprotein (PGP). Clarithromycin und andere Makrolide inhibieren bekannterweise CYP3A und PGP. Bei gleichzeitiger Gabe von Clarithromycin und Colchicin kann die Hemmung von PGP und/oder CYP3A durch Clarithromycin zu einer Colchicin-Vergiftung führen. Patienten sollten bezüglich klinischer Symptome einer Colchicin-Vergiftung beobachtet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Digoxin:

Digoxin ist vermutlich Substrat für den Effluxtransporter P-Glykoprotein (PGP). Clarithromycin inhibiert bekanntermaßen PGP. Werden Clarithromycin und Digoxin gleichzeitig gegeben, führt die Hemmung von PGP durch Clarithromycin zu einem erhöhten Digoxin-Serumspiegel. Erhöhte Digoxin-Serumspiegel wurden auch nach Markteinführung bei Patienten berichtet, die Clarithromycin und Digoxin gleichzeitig erhielten. Einige Patienten zeigten klinische Symptome einer Digoxin-Vergiftung einschließlich potenziell tödlicher Arrhythmien. Die Digoxin-Serumkonzentration sollte bei Patienten, die gleichzeitig Clarithromycin und Digoxin einnehmen, sorgfältig kontrolliert werden.

Zidovudin:

Eine gleichzeitige orale Verabreichung von Clarithromycin-Tabletten und Zidovudin kann bei HIV-infizierten erwachsenen Patienten zu einer Abnahme der Steady-State-Konzentrationen von Zidovudin führen. Da Clarithromycin anscheinend die Aufnahme des gleichzeitig oral verabreichten Zidovudin hemmt, lässt sich diese Wechselwirkung weitgehend vermeiden, indem Clarithromycin und Zidovudin jeweils um 4 Stunden versetzt verabreicht werden.

Diese Interaktion scheint nicht bei HIV-infizierten Kindern, die Clarithromycin-Suspension gleichzeitig mit Zidovudin oder Dideoxyinosin einnehmen, aufzutreten. Diese Interaktion ist nach intravenöser Gabe von Clarithromycin unwahrscheinlich.

Phenytoin und Valproat:

Es gibt Spontanmeldungen oder Publikationen über Interaktionen mit CYP3A-Inhibitoren einschließlich Clarithromycin mit Substanzen, für die eine Verstoffwechslung über CYP3A nicht angenommen wird (z.B. Phenytoin und Valproat).

Serumspiegelbestimmungen werden für diese Präparate empfohlen, wenn diese gemeinsam mit Clarithromycin verabreicht werden. Erhöhte Konzentrationen wurden berichtet.

Bidirektionale Pharmakokinetikinteraktionen:

Atazanavir:

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

Aufgrund der großen therapeutischen Breite für Clarithromycin sollte bei Patienten mit normaler Nierenfunktion keine Dosisreduktion nötig sein.

Bei Vorliegen einer mäßigen Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance 30 - 60 ml/min) sollte die Clarithromycindosis um 50% reduziert werden.

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 30ml/min soll die Clarithromycindosis um 75% reduziert werden. Es stehen geeignete Darreichungsformen zur Verfügung.

Es soll die Tagesmaximaldosis von 1000 mg Clarithromycin bei gleichzeitiger Einnahme von Proteaseinhibitoren nicht überschritten werden.

Itraconazol:

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

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

Saquinavir:

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

Die gleichzeitige Gabe von Clarithromycin (500 mg zweimal täglich) und Saquinavir (Weichgelatine kapsel, 1200 mg dreimal täglich) an 12 gesunden Probanden resultierte in Steady-State-AUC- und C_{max} -Werten von Saquinavir, die 177% bzw. 187% höher lagen als bei der alleinigen Gabe von Saquinavir.

Die Werte für AUC und C_{max} von Clarithromycin waren um ca. 40% höher als bei der alleinigen Gabe von Clarithromycin.

Keine Dosisanpassung ist notwendig, wenn die beiden Arzneimittel für eine begrenzte Zeit mit den untersuchten Stärken und Darreichungsformen gleichzeitig eingenommen werden.

Beobachtungen aus Arzneimittelwechselwirkungsstudien mit der Weichgelatine kapsel sind nicht unbedingt übertragbar auf die Anwendung von Saquinavir Hartgelatine kapseln.

Beobachtungen aus Arzneimittelwechselwirkungsstudien mit Saquinavir alleine sind nicht unbedingt übertragbar auf die Wirkungen, die mit Saquinavir/Ritonavir zu sehen sind. Wenn Saquinavir gleichzeitig mit Ritonavir verabreicht wird, ist die mögliche Wirkung von Ritonavir auf Clarithromycin zu berücksichtigen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Die Sicherheit von Clarithromycin in der Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit konnte nicht belegt werden. Aufgrund unterschiedlicher Ergebnisse von Studien mit Mäusen, Ratten, Kaninchen und Affen kann die Möglichkeit von negativen Auswirkungen auf die embryofötale Entwicklung nicht ausgeschlossen werden. Aus diesem Grund wird die Anwendung während der Schwangerschaft ohne sorgfältige Abwägung von Nutzen und Risiko nicht empfohlen. Clarithromycin wird mit der Muttermilch ausgeschieden.

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

Es liegen keine Daten über die Auswirkungen von Clarithromycin auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen vor. Beim Lenken von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen sollte jedoch in Betracht gezogen werden, dass Nebenwirkungen wie Benommenheit, Schwindel/Vertigo, Verwirrtheit und Orientierungslosigkeit auftreten können.

4.8 Nebenwirkungen

a. Zusammenfassung des Sicherheitsprofils:

Sowohl bei Kindern als auch Erwachsenen sind die häufigsten Nebenwirkungen einer Clarithromycin-Therapie Bauchschmerzen, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen und Störungen des Geschmacksinnes. Diese Nebenwirkungen sind üblicherweise leicht ausgeprägt und stimmen mit dem bekannten Sicherheitsprofil für Makrolide überein (siehe Abschnitt b. von 4.8).

Während klinischer Studien wurde zwischen den Patienten-Populationen mit oder ohne vorbestehender mykobakterieller Infektionen kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit dieser Nebenwirkungen auf den Gastrointestinaltrakt beobachtet.

b. Tabellierte Zusammenfassung der Nebenwirkungen:

Die folgende Tabelle gibt die Nebenwirkungen aus klinischen Studien und aus Erfahrungen nach der Markteinführung wider, die mit Clarithromycin Tabletten mit sofortiger Wirkstofffreisetzung, Granulat oder Suspension zum Einnehmen, Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, Retardtabletten und Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung berichtet wurden. Jene Reaktionen, bei denen zumindest angenommen wird, dass sie möglicherweise mit Clarithromycin in Zusammenhang stehen werden nach Systemorganklasse und Häufigkeit geordnet angegeben, wobei die Häufigkeit wie folgt definiert ist: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Nebenwirkungen aus Erfahrungen nach der Markteinführung, Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen mit abnehmendem Schweregrad angegeben, sofern der Schweregrad bestimmt werden konnte.

Systemorganklasse	sehr häufig ($\geq 1/10$)	häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)	gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)	nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Cellulitis ¹ , Candidiasis, Gastroenteritis ² , Infektion ³ , Vaginalinfektion	Pseudomembranöse Kolitis, Erysipel, Erythrasma
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Leukopenie, Neutropenie ⁴ , Thrombozythämie ³ , Eosinophilie ⁴	Agranulozytose, Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems ⁵			Anaphylaktische Reaktion ¹ , Hypersensitivität	Anaphylaktische Reaktion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Anorexie, verringerter Appetit	Hypoglykämie ⁶
Psychiatrische Erkrankungen		Insomnie	Angst, Nervosität ³ , Brüllen ³	Psychotische Erkrankungen, Verwirrung, Depersonalisation, Depression, Desorientierung, Halluzinationen, abnorme Träume
Erkrankungen des		Dysgeusie,	Bewusstseinsverlust ¹ ,	Konvulsionen,

Nervensystems		Kopfschmerzen, Störungen des Geschmacksinnes	Dyskinesie ¹ , Schwindel, Somnolenz ⁷ , Zittern	Ageusie, Parosmie, Anosmie
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Vertigo, eingeschränkter Hörsinn, Tinnitus	Taubheit
Herzkrankungen			Herzstillstand ¹ , Vorhofflimmern ¹ , QT-Verlängerung im EKG ⁸ , Extrasystolen ¹ , Palpitationen	Torsades de pointes ⁸ , ventrikuläre Tachykardie ⁸
Gefäßerkrankungen		Vasodilatation ¹		Hämorrhagie ⁹
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Asthma ¹ , Epistaxis ² , Lungenembolie ¹	
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes		Diarrhoe ¹⁰ , Erbrechen, Dyspepsie, Übelkeit, Bauchschmerzen	Ösophagitis ¹ , gastroösophageale Refluxkrankheit ² , Gastritis, Proktalgie ² , Stomatitis, Glossitis, Bauchblähung ⁴ , Verstopfung, trockener Mund, Aufstoßen, Blähungen	Akute Pankreatitis, Zungenverfärbung, Zahnverfärbung
Leber- und Gallenerkrankungen		Abnorme Leberfunktionstests	Cholestase ⁴ , Hepatitis ⁴ , Erhöhung der Alaninaminotransferase, der Aspartataminotransferase, der Gamma-Glutamyltransferase ⁴	Leberversagen ¹¹ , hepatozelluläre Gelbsucht
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Rash, Hyperhidrose	Bullöse Dermatitis ¹ , Juckreiz, Urtikaria, makulopapulöser Ausschlag ³	Stevens-Johnson-Syndrom ⁵ , toxische epidermale Nekrolyse ⁵ , Arzneimittelausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), Akne
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			Muskelkrämpfe ³ , muskuloskeletale Steifheit ¹ , Myalgie ²	Rhabdomyolyse ^{2, 12} , Myopathie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Erhöhung des Blutkreatinins ¹ , Erhöhung des Blutharnstoffs ¹	Nierenversagen, interstitielle Nephritis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Phlebitis an der Injektionsstelle ¹	Schmerzen an der Injektionsstelle ¹ , Entzündung an der Injektionsstelle ¹	Malaise ⁴ , Pyrexie ³ , Asthenie, Schmerzen im Brustkorb ⁴ , Schüttelfrost ⁴ , Müdigkeit ⁴	
Untersuchungen			Abnormes Albumin-Globulin-Verhältnis ¹ , Erhöhung der alkalischen Phosphatase im Blut ⁴ , Erhöhung der Laktatdehydrogenase im Blut ⁴	Erhöhung der International Normalized Ratio (INR) ⁹ , Verlängerung der Prothrombin-Zeit ⁹ , abnorme Harnfarbe

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

² Nebenwirkungen, die nur für die Retardtabletten berichtet wurden.

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

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

^{5, 8, 10, 11, 12} siehe Abschnitt a.

^{6, 7, 9} siehe Abschnitt c.

c. Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen:

Phlebitis, Schmerzen, Gefäßpunktionsschmerzen und Entzündung der Injektionsstelle sind spezifisch für Clarithromycin i.v. Formulierungen.

In sehr seltenen Fällen wurde über tödliches Leberversagen berichtet, im Allgemeinen bei bereits bestehenden schwerwiegenden Erkrankungen und/oder gleichzeitiger Medikation (siehe Abschnitt 4.4).

Besondere Aufmerksamkeit sollte Durchfällen gegeben werden, da *Clostridium difficile* assoziierte Diarrhoe (CDAD) mit fast allen antibakteriellen Arzneimitteln einschließlich Clarithromycin berichtet wurde, die von milder Diarrhoe bis hin zu tödlicher Kolitis verlaufen kann (siehe Abschnitt 4.4).

Im Fall von schwerwiegenden akuten Überempfindlichkeitsreaktionen wie Anaphylaxie, Stevens-Johnson-Syndrom und toxischer epidermaler Nekrolyse, ist die Clarithromycin-Therapie sofort zu beenden und unverzüglich eine angemessene Behandlung einzuleiten (siehe Abschnitt 4.4).

Wie bei anderen Makroliden wurde unter Clarithromycin selten über QT-Verlängerung, ventrikuläre Tachykardie und Torsades de pointes berichtet (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5).

Wie bei fast allen antibakteriellen Arzneimitteln, einschließlich Clarithromycin, wurde über pseudomembranöse Kolitis berichtet, die mild bis lebensbedrohlich verlaufen kann. Es ist daher wichtig, diese Diagnose bei Patienten, die sich infolge einer Antibiotika-Therapie mit Diarrhoe vorstellen, in Erwägung zu ziehen (siehe Abschnitt 4.4).

Bei einigen Berichten zu Rhabdomyolyse wurde Clarithromycin gemeinsam mit Statinen, Fibraten, Colchizin oder Allopurinol verabreicht (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

Es liegen post-marketing Berichte über Colchizin-Toxizität bei gleichzeitiger Anwendung von Clarithromycin und Colchizin vor, insbesondere bei älteren Patienten und/oder bei Patienten mit Niereninsuffizienz. In einigen Fällen wurde über einen tödlichen Ausgang berichtet (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5).

Es liegen seltene Berichte über Hypoglykämie vor, wobei einige bei Patienten unter gleichzeitiger Behandlung mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln oder Insulin auftraten (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5).

Es gibt Berichte nach Markteinführung über Wechselwirkungen und Störungen des Zentralnervensystems (z.B. Schläfrigkeit und Verwirrtheit) bei gleichzeitiger Verabreichung von Clarithromycin und Triazolam. Daher wird empfohlen, die Patienten auf erhöhte pharmakologische Effekte im ZNS zu beobachten (siehe Abschnitt 4.5).

Bei gleichzeitiger Anwendung von Clarithromycin und Warfarin besteht das Risiko schwerer Hämorrhagien sowie signifikanter Erhöhungen der International Normalized Ratio (INR) und der Prothrombin-Zeit. INR und Prothrombin-Zeit sollten bei Patienten, die gleichzeitig mit

Clarithromycin und Warfarin behandelt werden, häufig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5).

Es gab seltene Berichte über Clarithromycin-Retardtabletten im Stuhl, viele davon bei Patienten mit anatomischer (einschließlich Ileostomie oder Kolostomie) oder funktioneller gastrointestinaler Erkrankung mit verkürzter Transitzeit. In mehreren Berichten traten Tablettenrückstände in Verbindung mit Diarrhoe auf. Es wird empfohlen, dass Patienten, die Tablettenrückstände im Stuhl beobachten und deren Zustand sich nicht verbessert auf eine andere Clarithromycin Darreichungsform (z.B. Suspension) oder ein anderes Antibiotikum umgestellt werden.

Spezielle Bevölkerungsgruppen: Nebenwirkungen bei immunkomprimierten Patienten siehe Abschnitt e.

d. Kinder und Jugendliche:

Klinische Studien für Kinder im Alter von 6 Monaten bis 12 Jahren wurden mit Clarithromycin-Suspension durchgeführt. Daher sollten Kinder unter 12 Jahren Clarithromycin-Suspension einnehmen. Es liegen keine ausreichenden Daten vor, um ein Dosierungsregimen mit Clarithromycin i.v. Darreichungsformen bei Patienten unter 18 Jahren zu empfehlen.

Es wird erwartet, dass Häufigkeit, Art und Schweregrad von Nebenwirkungen bei Kindern mit jenen bei Erwachsenen vergleichbar sind.

e. Andere spezielle Bevölkerungsgruppen:

Immunkomprimierte Patienten:

Bei AIDS- oder anderen immunkomprimierten Patienten, die mit höheren Clarithromycin-Dosierungen über lange Zeit infolge von mykobakteriellen Infektionen behandelt wurden, war es oft schwierig, zwischen möglicherweise mit Clarithromycin in Zusammenhang stehenden Nebenwirkungen und den Beschwerden einer zugrunde liegenden HIV-Infektion oder entstehenden Erkrankung zu unterscheiden.

Bei erwachsenen Patienten, die mit Tagesdosen von 1000 mg und 2000 mg Clarithromycin behandelt wurden, waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen: Übelkeit, Erbrechen, Störungen des Geschmacksinnes, Bauchschmerzen, Diarrhoe, Rash, Blähungen, Kopfschmerzen, Verstopfung, Störungen der Hörfunktion, Erhöhungen von SGOT und SGPT. Zusätzlich wurde mit geringer Häufigkeit über Dyspnoe, Insomnie und Mundtrockenheit berichtet. Die Häufigkeiten für Patienten, die mit 1000 mg und 2000 mg behandelt wurden, waren vergleichbar, waren im Allgemeinen aber 3 – 4fach höher als bei Patienten, die Tagesdosen von 4000 mg Clarithromycin erhielten.

Bei diesen immunkomprimierten Patienten wurden Auswertungen von Laborwerten vorgenommen, indem die Werte außerhalb der gravierend abnormen Spiegel (d.h. die extrem hohen oder niederen Grenzen) für den spezifischen Test analysiert wurden. Basierend auf diesen Kriterien, hatten etwa 2 – 3% der Patienten, die 1000 mg oder 2000 mg Clarithromycin täglich erhielten, gravierend erhöhte SGOT- und SGPT-Spiegel sowie abnorm niedrige Werte für weiße Blutzellen und Blutplättchen. Ein geringerer Prozentsatz der Patienten in diesen beiden Dosierungsgruppen hatte außerdem erhöhte Blutharnstoff-Spiegel. Für alle Parameter mit Ausnahme der weißen Blutzellen wurden für Patienten, die 4000 mg täglich erhielten, geringfügig höhere Inzidenzen dieser abnormen Werte beobachtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
A-1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Nach Einnahme großer Mengen von Clarithromycin sind verstärkte gastrointestinale Beschwerden zu erwarten. Bei einem Fall eines Patienten mit bipolaren Störungen in der Vorgeschichte, der 8 g Clarithromycin eingenommen hatte, wurden ein veränderter geistiger Zustand, paranoides Verhalten, Hypokaliämie und Hypoxämie beobachtet.

Mit einer Überdosierung einhergehende Nebenwirkungen sollten durch rasche Elimination von nicht resorbiertem Wirkstoff und unterstützende Maßnahmen behandelt werden. Clarithromycin ist wie andere Makrolide nicht hämodialysierbar und durch Peritonealdialyse nicht zu entfernen.

Im Fall einer Überdosierung sollte Clarithromycin i.v. (Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung) abgesetzt und entsprechende unterstützende Maßnahmen eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiinfektiva
ATC-Code: J01FA09

Wirkmechanismus:

Clarithromycin ist ein Antibiotikum aus der Reihe der Makrolidantibiotika. Die antibakterielle Wirkung beruht auf einer Hemmung der intrazellulären Proteinsynthese empfindlicher Bakterien. Selektiv verbindet es sich mit den 50 S-Untereinheiten der bakteriellen Ribosomen und verhindert so die Translokation aktivierter Aminosäuren.

Der 14(R)-Hydroxy-Metabolit von Clarithromycin, ein Produkt der Metabolisierung der Muttersubstanz, weist ebenso antibakterielle Wirkung auf. Der Metabolit ist für die meisten Erreger einschließlich *Mycobacterium spp.* weniger wirksam als die Ausgangssubstanz. Eine Ausnahme ist *Haemophilus influenzae*, wogegen der Metabolit 1 – 2-mal aktiver als die Ausgangsverbindung ist. Je nach Art des untersuchten Teststamms zeigen Clarithromycin und der Metabolit *in vitro* und *in vivo* eine additive oder synergistische Wirkung.

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik:

Clarithromycin wird in Körpergeweben und Körperflüssigkeiten weitgehend verteilt. Auf Grund der hohen Gewebegängigkeit sind die intrazellulären Konzentrationen höher als die Serumkonzentrationen.

Die wichtigsten pharmakodynamischen Parameter zur Bestimmung der Makrolidaktivität sind nicht eindeutig festgelegt. Die Zeit über der MHK (T/MHK) korreliert möglicherweise am besten mit der Wirksamkeit von Clarithromycin. Da jedoch die Clarithromycin-Konzentrationen im Lungengewebe und der Epithelialflüssigkeit jene im Plasma überschreiten, könnte die Anwendung von Parametern, die auf Plasmakonzentrationen beruhen, bei der genauen Vorhersage des Ansprechens für Infektionen der Atemwege fehlerhaft sein.

Die Clarithromycin-Konzentrationen sind im Mandel- und Lungengewebe 2 - 6-fach höher als die Serumkonzentrationen. Die Gewebe- und Serumkonzentrationen, die mit der Tablette mit sofortiger Wirkstofffreisetzung in Studien erzielt wurden, sind in der Tabelle angeführt.

Mittlere Clarithromycin-Konzentration (250 mg 2-mal täglich)		
Gewebeart	Gewebe	Serum
Tonsillen	1,6 µg/g	0,8 µg/ml
Lunge	8,8 µg/g	1,7 µg/ml

Die Pharmakokinetik der oral verabreichten Clarithromycin - Filmtabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung wurde an Erwachsenen untersucht (siehe Abschnitt 5.2) und mit Clarithromycin 250 mg und 500 mg - Tabletten mit sofortiger Wirkstofffreisetzung verglichen. Das Ausmaß der Absorption – area under curve (AUC) – war bei gleicher Tagesdosis äquivalent. Durch die äquivalenten AUCs werden gleiche Gewebespiegel wie für die Tabletten mit sofortiger Wirkstofffreisetzung erwartet.

In einer Studie an gesunden Probanden konnte gezeigt werden, dass die Clarithromycin-Konzentrationen in der Epithelialflüssigkeit der Lunge (ELF) nach der Verabreichung der Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung 24 Stunden lang über 1 µg/ml und bis zu 18 Stunden lang über 10 µg/ml blieben. Bei den meisten Probanden blieben die Clarithromycin-Konzentrationen in der ELF ca. 30-fach höher als im Plasma und dieses Verhältnis zeigte sich unabhängig von der Formulierung und dem Messzeitpunkt. Eine Peak-Gewebekonzentration über 40 µg/ml wurde bei der Formulierung mit veränderter Wirkstofffreisetzung beobachtet, die eine extensive Aufnahme von Clarithromycin in das Lungengewebe widerspiegelt. Dieser Wert liegt weit über der minimalen Hemmkonzentration (MHK) aller gängigen, zu einer ambulant erworbenen respiratorischen Erkrankung führenden Pathogene.

Clarithromycin reichert sich stark in den Alveolarmakrophagen (AM) an, mit AM-Werten für die meisten Probanden, die ca. um das 100- bis 600-fache über den Plasmawerten und um das 4- bis 18-fache über den ELF-Werten liegen. Die Konzentrationen des 14(R)-Hydroxy-Clarithromycins in den AM war bei manchen Probanden nicht quantitativ bestimmbar und ziemlich variabel, die AM-Werte sind aber für die Tabletten mit veränderter und sofortiger Wirkstofffreisetzung gleich. Die Konzentrationen in den AM waren größer als die im Plasma, aber die Akkumulierung war für den Metaboliten geringer als für die Ausgangssubstanz.

Resistenzmechanismen:

Erworbene Makrolid-Resistenz in *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* und *S. aureus* wird durch einen von zwei Mechanismen (d.h. *erm* und *mef* oder *msr*) hervorgerufen.

Durch Methylierung des Ribosoms durch ein Enzym (*erm*) wird die ribosomale Bindung des Antibiotikums verhindert. Alternativ kann ein Efflux-Mechanismus (*mef* oder *msr*) durch das Herauspumpen des Antibiotikums aus der Zelle verhindern, dass das Antibiotikum sein ribosomales Ziel erreicht. In *Moraxella* oder *Haemophilus* spp. wurden keine erworbenen

Resistenzmechanismen identifiziert. Makrolid-Resistenzmechanismen sind gleichermaßen effektiv gegen 14- und 15-gliedrige Makrolide, einschließlich Erythromycin, Clarithromycin, Roxithromycin und Azithromycin. Die Mechanismen der Penicillin-Resistenz und der Makrolid-Resistenz sind verschieden.

Auf eine mögliche *erm*-vermittelte Kreuzresistenz zwischen Makroliden, wie z.B. Clarithromycin, und Lincosamiden, wie z.B. Lincomycin und Clindamycin, ist zu achten.

Clarithromycin antagonisiert die bakteriellen Effekte von Betalaktam-Antibiotika. Auch die Effekte von Lincomycin und Clindamycin werden zumindest *in vitro* antagonisiert.

Grenzwerte:

Die folgenden Grenzwerte für Clarithromycin, die empfindliche von resistenten Organismen trennen, wurden vom European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) festgelegt.

Die momentan gültigen EUCAST Grenzwerte sind wie folgt:

EUCAST Grenzwerte: Makrolide, Lincosamide, Streptogramine – EUCAST klinische MHK Grenzwerte 2010-04-27 (v 1.1)

		Spezies-bezogene Grenzwerte (S ≤/R >)											Nicht Spezies-bezogene Grenzwerte ^A S ≤/R >			
		Enterobacteriaceae	Pseudomonas	Acinetobacter	Staphylococcus	Enterococcus	Streptococcus A,B,C,G	S. pneumoniae	Other streptococci	H. influenzae	M. catarr-halis	N. gonorrhoeae		N. meningitidis	Gram-negative	Gram-positive
Clarithromycin ^{B,C}	RD	--	--	--	1/2	--	0,25/ 0,5	0,25/ 0,5	IE	1/32 ^D	0,25/ 0,5	--	--	--	--	IE

^A Nicht Spezies-bezogene Grenzwerte wurden hauptsächlich auf der Basis von PK/PD Daten bestimmt und sind von der MHK-Verteilung spezifischer Spezies unabhängig. Sie sind nur für Spezies gültig, die nicht in der Tabelle oder den Fußnoten angeführt sind. Pharmakodynamische Daten für die Berechnung nicht Spezies-bezogener Grenzwerte von Makroliden, Lincosaminen und Streptograminen sind jedoch nicht robust, daher IE.

^B Erythromycin kann zur Bestimmung der Empfindlichkeit der aufgeführten Bakterien gegenüber anderen Makroliden (Azithromycin, Clarithromycin und Roxithromycin) herangezogen werden.

^C Clarithromycin wird für die *H. pylori* Eradikation angewendet (MHK = 0,25 mg/l für Wildtyp-Isolate).

^D Die Korrelation zwischen *H. influenzae* Makrolid-MHKs und dem klinischen Ergebnis ist gering. Daher werden Grenzwerte für Makrolide und verwandte Antibiotika festgelegt, um den Wildtyp *H. influenzae* als Mittelwert zu bestimmen.

Clarithromycin wird zur Eradikation von *H. pylori* eingesetzt; die MHK ist ≤ 0,25 µg/ml, der vom Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) als der empfindliche Grenzwert festgelegt wurde.

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind – insbesondere für die adäquate Behandlung schwerer Infektionen – lokale Informationen über die Resistenzsituation wünschenswert. Sollte auf Grund der lokalen Prävalenz der Resistenz die Anwendung von Clarithromycin zumindest bei einigen Infektionen bedenklich erscheinen, sollte eine Beratung durch Experten angestrebt werden.

Kategorie 1: Empfindlich gegenüber Clarithromycin		
Gram-positive	Gram-negative	Andere
Clostridium perfringens Peptococcus niger Propionibacterium acnes Streptococcus group F	Haemophilus influenzae§ Legionella pneumophila Moraxella catarrhalis Pasteurella multocida	Chlamydia pneumoniae (TWAR) Mycobacterium avium Mycobacterium chelonae Mycobacterium fortuitum Mycobacterium intracellulare Mycobacterium kansasii Mycoplasma pneumoniae
Kategorie 2: Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem darstellen können#		
Staphylococcus aureus (Methicillin-resistent* oder Methicillin-empfindlich)+ Staphylococcus coagulase negative+ Streptococcus pneumoniae*+ Streptococcus pyogenes* Streptococci Gruppe B, C, G Streptococcus spp.		
Kategorie 3: Organismen mit intrinsischer Resistenz		
Enterobacteriaceae Pseudomonas aeruginosa		
* Spezies, gegen die eine Wirksamkeit in der klinischen Anwendung belegt wurde (wenn empfindlich). § Die Grenzwerte für Makrolide und verwandte Antibiotika wurden festgelegt, um den Wildtyp H. influenzae als Mittelwert zu bestimmen. + Spezies, für die eine höhere Resistenzrate (d.h. größer als 50%) in einem oder mehr Gebieten/Ländern/Regionen der EU beobachtet wurde. # ≥10% Resistenz in zumindest einem EU-Land.		

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption:

Die Kinetik der oral verabreichten Clarithromycin-Formulierung mit veränderter Wirkstofffreisetzung ist bei Erwachsenen im Vergleich zu der Formulierung mit sofortiger Wirkstofffreisetzung zu 250 mg und 500 mg untersucht worden. Bei Verabreichung gleicher Tagesdosen war das Ausmaß der Resorption äquivalent. Die absolute Bioverfügbarkeit liegt bei ca. 50%. Es kam lediglich zu geringer bis gar keiner unvorhersehbaren Kumulation, auch hat sich die metabolische Verteilung nach mehrfachen Dosen bei keiner Spezies verändert. Basierend auf den Ergebnissen der äquivalenten Resorption kommen folgende *in-vitro* und *in-vivo* Daten für die Formulierung mit der veränderten Wirkstofffreisetzung zur Anwendung:

Verteilung:

In-vitro: Ergebnisse von *in-vitro* Studien haben gezeigt, dass die Proteinbindung von Clarithromycin bei Serumkonzentrationen von 0,45 - 4,5 µg/ml bei zirka 70% liegt. Ab Serumkonzentrationen von 45,0 µg/ml kam es zu einer Reduktion auf 41%, wahrscheinlich aufgrund einer Sättigung von Bindungsstellen. Diese Beobachtung wurde aber nur bei Serumkonzentrationen, die weit über den therapeutischen Spiegel liegen, gemacht.

In-vivo: Ergebnisse von *in-vivo* Studien haben gezeigt, dass die Gewebekonzentrationen von Clarithromycin, außer im Zentralnervensystem, ein Mehrfaches der Plasmaspiegel sind. Die

höchsten Konzentrationen wurden im Leber- und Lungengewebe gefunden, wo das Verhältnis Gewebe/Plasma zwischen 10 und 20 liegt.

Das pharmakokinetische Verhalten von Clarithromycin ist nicht linear. Bei Patienten, die nach Nahrungsaufnahme 500 mg täglich Clarithromycin Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung erhielten, lagen die Plasmaspitzenpiegel des Steady-State von Clarithromycin und seinem aktiven Metaboliten, dem 14-Hydroxy-Clarithromycin, bei 1,3 µg/ml bzw. 0,48 µg/ml. Bei Erhöhung der Tagesdosis auf 1000 mg lagen die Steady-State-Werte bei 2,4 µg/ml bzw. 0,67 µg/ml.

Metabolismus:

Die Metabolisierung läuft über das Cytochrom P450 System der Leber. Drei Metaboliten wurden beschrieben: N-Desmethyl-Clarithromycin, Descladinosyl-Clarithromycin und 14-Hydroxy-Clarithromycin.

Die Eliminationshalbwertszeiten der Ausgangsverbindung und der Metaboliten sind zirka 5,3 bzw. 7,7 Stunden. Die apparenten Halbwertszeiten von Clarithromycin und seinem hydroxylierten Metaboliten scheinen sich bei höheren Dosen zu verlängern.

Ausscheidung:

Ungefähr 40% der verabreichten Dosis werden mit dem Harn ausgeschieden, 30% mit den Fäces.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

Fertilitäts- und Reproduktionsstudien haben keinen nachteiligen Effekt von Clarithromycin gezeigt. Weiters konnten auch Teratogenitätsstudien mit Ratten (Wistar (p.o.) and Sprague-Dawley (p.o. und i.v.)), weißen Neuseeland-Hasen und Cynomolgus-Affen keine Teratogenität von Clarithromycin bestätigen. In einer weiteren tierexperimentellen Studie mit Sprague-Dawley Ratten traten jedoch mit einer geringen Häufigkeit (6%) kardiovaskuläre Schädigungen auf, die sich spontan als Ausdruck einer genetischen Veränderung herausstellten. In 2 Studien mit Mäusen traten mit wechselnder Häufigkeit (3 - 30%) Gaumenspalten auf, bei Affen wurde über Abortus berichtet, der jedoch nur in Dosen auftrat, die für die Mutter deutlich toxisch waren.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Lactose-Monohydrat
Hypromellose
Hypromellosephthalat
Talkum
Magnesiumstearat (E 572)

Tablettenfilm

Opadry II Gelb (31G52300) bestehend aus:
Hypromellose 15cP (HPMC 2910) (E 464)
Lactose-Monohydrat
Titandioxid (E 171)
Macrogol/PEG 4000
Talkum (E 553b)
Chinolingelb, Aluminiumlack (E 104)
Macrogol/PEG 400

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackungen mit 5, 6, 7, 8, 10, 14, 16, 20, 21, 28, 30 und 60 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Arcana Arzneimittel GmbH, A-1140 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-29877

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

16.12.2010

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2014

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten