

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Clarithromycin ratiopharm 500 mg Retardtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 500 mg Clarithromycin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 102,18 mg Lactose als Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

Hellgelbe bis gelbe ovale Filmtablette mit der Prägung „C“ auf einer Seite und „500“ auf der anderen Seite.

Länge: 21,0 mm, Breite: 10,2 mm, Dicke: 5,6 – 7,5 mm

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Clarithromycin ratiopharm ist bei Erwachsenen und Kindern im Alter von 12 Jahren und darüber indiziert zur Behandlung folgender Infektionen, die durch gegenüber Clarithromycin empfindliche Bakterien verursacht werden.

- Ambulant erworbene Pneumonie
- Akute Verschlimmerung einer chronischen Bronchitis
- Akute bakterielle Sinusitis (in geeigneter Weise diagnostizierte)
- Bakterielle Pharyngitis
- Infektionen der Haut und Weichteile (Leichte bis mittelschwere).

Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Erwachsene: Bei Erwachsenen beträgt die empfohlene Dosis von Clarithromycin ratiopharm eine 500 mg Retardtablette täglich.

Bei schwereren Infektionen kann die Dosierung bis auf zwei 500 mg Tabletten täglich erhöht werden. Die übliche Behandlungsdauer beträgt 6 bis 14 Tage.

Niereninsuffizienz

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 250 mg zweimal täglich bei schwereren Infektionen. Die Behandlung sollte bei diesen Patienten 14 Tage nicht überschreiten. Da die Tablette nicht geteilt werden kann, kann die Dosis von 500 mg täglich nicht reduziert werden. Daher sollte die Clarithromycin Retardtablette nicht bei dieser Patientengruppe eingesetzt werden. Clarithromycin Tabletten mit sofortiger Wirkstofffreisetzung können bei dieser Patientengruppe angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Leberinsuffizienz

Die Anwendung von Clarithromycin ratiopharm Retardtabletten wird bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion nicht empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Kinder mit 12 Jahren und älter: wie Erwachsene.

Kinder unter 12 Jahren:

Clarithromycin ratiopharm Retardtabletten sind nicht für Kinder im Alter unter 12 Jahren oder mit einem Körpergewicht von weniger als 30 kg geeignet.

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) oder andere geeignete Clarithromycin Darreichungsformen verwenden.

Art der Anwendung

Die Tabletten sind unzerkaut zu schlucken und mit Nahrung einzunehmen.

4.3 Gegenanzeigen

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

Da die Dosis von 500 mg täglich nicht reduziert werden kann, ist Clarithromycin ratiopharm 500 mg Retardtabletten bei Patienten mit einer Creatinin-Clearance von weniger als 30 ml/min kontraindiziert. Alle weiteren Darreichungsformen können in dieser Patientengruppe eingesetzt werden.

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

Die gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor oder Ranolazin ist kontraindiziert.

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

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

Clarithromycin darf aufgrund des erhöhten Risikos einer Myopathie, einschließlich Rhabdomyolyse, nicht gleichzeitig mit HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (Statine) verwendet werden, die

ausschließlich durch CYP3A4 (Lovastatin oder Simvastatin) metabolisiert werden, (siehe Abschnitt 4.5).

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

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

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

Clarithromycin wird hauptsächlich über die Leber ausgeschieden. Daher ist bei der Anwendung dieses Antibiotikums bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion Vorsicht geboten. Bei der Verabreichung von Clarithromycin an Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Einschränkung der Nierenfunktion ist ebenfalls Vorsicht geboten. Clarithromycin ratiopharm Retardtabletten sind bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 30 ml/min kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

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

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

Eine Verschlimmerung der Symptome von Myasthenia gravis wurde bei Patienten, die eine Therapie mit Clarithromycin erhielten, berichtet.

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

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

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

QT-Verlängerung

Verlängerte Herz-Repolarisation und QT-Verlängerung, die ein Risiko für die Entwicklung von Herzrhythmusstörungen und Torsade de pointes darstellen, wurden bei der Behandlung mit Makroliden einschließlich Clarithromycin (siehe Abschnitt 4.8) beobachtet. Nachdem folgende Situationen zu einem erhöhten Risiko für ventrikuläre Arrhythmien führen können (einschließlich Torsade de pointes) soll Clarithromycin bei folgenden Patienten nur mit Vorsicht angewendet werden:

- Patienten mit koronarer Herzerkrankung, schwerer Herzinsuffizienz, Herzreizleitungsstörungen oder klinisch relevanter Bradykardie.
- Patienten mit Störungen des Elektrolythaushaltes wie Hypomagnesiämie. Clarithromycin darf nicht an Patienten mit Hypokaliämie verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.3).
- Patienten, die gleichzeitig Medikamente einnehmen, die zu einer QT-Verlängerung führen können.
- Gleichzeitige Verabreichung von Clarithromycin mit Astemizol, Cisaprid, Pimozid und Terfenadin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
- Clarithromycin darf nicht an Patienten mit angeborener oder dokumentierter, erworbener QT-Verlängerung oder einer ventrikulären Arrhythmie in der Anamnese verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.3).

Pneumonie

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

Infektionen der Haut und des Weichteilgewebes von leichtem bis mäßig ausgeprägtem Schweregrad

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

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

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

HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine)

Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin mit Lovastatin oder Simvastatin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Die Verschreibung von Clarithromycin zusammen mit anderen Statinen sollte

mit Vorsicht geschehen. Über Rhabdomyolyse wurde bei Patienten, die diese Arzneimittel gleichzeitig eingenommen hatten, berichtet. Daher sollten die Patienten auf Anzeichen und Symptome einer Myopathie überwacht werden. In Situationen, bei denen die gleichzeitige Verabreichung von Clarithromycin mit Statinen nicht vermieden werden kann, empfiehlt es sich, die niedrigste registrierte Dosis der Statine zu verschreiben. Die Anwendung eines Statins, das nicht vom CYP3A-Metabolismus abhängt (z.B. Fluvastatin oder Pravastatin), kann in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Orale hypoglykämische Wirkstoffe/Insulin

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

Orale Antikoagulanzen

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

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

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

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

Lactose

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, einem Lapp-Lactase-Mangel oder einer Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Cisaprid, Pimozid, Astemizol und Terfenadin

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

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

Ergotamin/Dihydroergotamin

Berichte nach der Markteinführung zeigen an, dass eine gleichzeitige Verabreichung von Clarithromycin mit Ergotamin oder Dihydroergotamin mit einer akuten Secale-Toxizität in Zusammenhang steht, die durch Vasospasmen, und Ischämie der Extremitäten und anderer Gewebe, einschließlich des Zentralnervensystems charakterisiert ist. Eine gleichzeitige Verabreichung von Clarithromycin und diesen Arzneimitteln ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine)

Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin mit Lovastatin oder Simvastatin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3), da diese Statine weitgehend von CYP3A4 metabolisiert werden und die gleichzeitige Behandlung mit Clarithromycin deren Plasmakonzentration erhöht, wodurch das Risiko einer Myopathie, einschließlich einer Rhabdomyolyse, erhöht wird. Es liegen Berichte von Rhabdomyolyse bei Patienten vor, die gleichzeitig Clarithromycin und diese Statine eingenommen haben. Wenn die Behandlung mit Clarithromycin nicht vermieden werden kann, muss die Therapie mit Lovastatin oder Simvastatin während der Behandlung abgesetzt werden.

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

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Clarithromycin

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

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

Efavirenz, Nevirapin, Rifampicin, Rifabutin und Rifapentin

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

Etravirin

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

Fluconazol

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

Ritonavir

Eine pharmakokinetische Studie zeigte, dass eine gleichzeitige Verabreichung von 200 mg Ritonavir alle acht Stunden und 500 mg Clarithromycin alle 12 Stunden in einer ausgeprägten Hemmung des Metabolismus' von Clarithromycin führt. Die C_{\max} von Clarithromycin stieg um 31 %, die C_{\min} stieg um 182 % und die AUC vergrößerte sich um 77 % bei gleichzeitiger Verabreichung von Ritonavir. Eine im Grunde vollständige Hemmung der Bildung von 14-OH-Clarithromycin wurde festgestellt. Wegen der großen therapeutischen Breite von Clarithromycin sollte bei Patienten mit normaler Nierenfunktion keine Dosisreduktion notwendig sein. Jedoch sollten bei Patienten mit Einschränkung der Nierenfunktion die folgenden Dosisanpassungen in Betracht gezogen werden: Bei Patienten mit einer Creatinin-Clearance von 30 bis 60 ml/min sollte die Dosis von Clarithromycin um 50 % reduziert werden. Bei Patienten mit einer Creatinin-Clearance < 30 ml/min sollte die Dosis von Clarithromycin um 75 % gesenkt werden. Dosen von Clarithromycin höher als 1 g/Tag dürfen nicht gleichzeitig mit Ritonavir verabreicht werden.

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

Wirkung von Clarithromycin auf andere Arzneimittel

CYP3A-basierte Wechselwirkungen

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

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

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

Antiarrhythmien

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

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

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

Sildenafil, Tadalafil und Vardenafil

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

Theophyllin, Carbamazepin

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

Tolterodin

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

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

Wenn Midazolam gleichzeitig mit Clarithromycin Tabletten (500 mg zweimal täglich) verabreicht wurde, war die AUC von Midazolam nach intravenöser Verabreichung von Midazolam um das 2,7-fache und nach oraler Verabreichung von Midazolam um das 7-fache erhöht. Eine gleichzeitige Verabreichung von oral gegebenem Midazolam und Clarithromycin sollte vermieden werden. Wenn intravenös verabreichtes Midazolam gleichzeitig mit Clarithromycin gegeben wird, muss der Patient genau überwacht werden, um eine Dosisanpassung zu ermöglichen. Die gleichen

Vorsichtsmaßnahmen sollten auch bei anderen Benzodiazepinen, die durch CYP3A metabolisiert werden, einschließlich Triazolam und Alprazolam, angewendet werden. Bei Benzodiazepinen, die zu ihrer Elimination nicht von CYP3A abhängig sind (Temazepam, Nitrazepam, Lorazepam), ist eine klinisch wesentliche Wechselwirkung mit Clarithromycin unwahrscheinlich.

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

Andere Arzneimittelwechselwirkungen

Aminoglykoside

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

Colchicin

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

Digoxin

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

Zidovudin

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

Phenytoin und Valproat

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

Bidirektionale Arzneimittelwechselwirkungen

Atazanavir

Sowohl Clarithromycin als auch Atazanavir sind Substrate und Hemmer von CYP3A, und es gibt Nachweise einer bidirektionalen Arzneimittelwechselwirkung. Eine gleichzeitige Verabreichung von Clarithromycin (500 mg zweimal täglich) mit Atazanavir (400 mg einmal täglich) resultierte in einer 2-fachen Zunahme der Exposition zu Clarithromycin und einer 70 %-igen Abnahme in der Exposition zu 14-OH-Clarithromycin, mit einer 28 %-igen Vergrößerung der AUC von Atazanavir. Wegen des großen therapeutischen Bereichs von Clarithromycin, sollte bei Patienten mit normaler Nierenfunktion keine Dosisreduktion notwendig sein. Bei Patienten mit mäßig ausgeprägter Nierenfunktion (Creatinin-Clearance 30 bis 60 ml/min), sollte die Dosis von Clarithromycin um 50 % verringert werden. Bei Patienten mit einer Creatinin-Clearance < 30 ml/min, sollte die Dosis durch eine geeignete Formulierung von Clarithromycin um 75 % gesenkt werden. Dosen von Clarithromycin größer als 1000 mg pro Tag sollten nicht mit Protease-Hemmern gleichzeitig verabreicht werden.

Kalzium-Kanal-Blocker

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

Itraconazol

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

Saquinavir

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

Es wurde gezeigt, dass Clarithromycin nicht mit oralen Kontrazeptiva in Wechselwirkung tritt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Sicherheit von Clarithromycin zur Verwendung während der Schwangerschaft ist nicht nachgewiesen. Basierend auf Studien an Mäusen, Ratten, Kaninchen und Affen kann die Möglichkeit

von Nebenwirkungen auf die embryofetale Entwicklung nicht ausgeschlossen werden. 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 wird in die Muttermilch ausgeschieden. Daher können Diarrhöen und Pilzinfektionen der Schleimhäute beim gestillten Säugling auftreten, so dass es notwendig werden könnte, das Stillen abzubrechen. Die Möglichkeit des Entstehens einer Sensibilisierung sollte beachtet werden. Der Nutzen der Behandlung für die Mutter sollte gegenüber dem möglichen Risiko für den Säugling abgewogen werden.

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

a. Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

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

b. Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

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

Die Nebenwirkungen, für die zumindest die Möglichkeit eines Bezugs zu Clarithromycin in Betracht gezogen wird, werden nach Systemorganklassen und Häufigkeit angegeben, und zwar nach folgenden Konventionen: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100, < 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000 < 1/100$), selten ($\geq 1/10.000 < 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Ereignisse nach Markteinführung, Häufigkeit kann aus den bestehenden Daten nicht ermittelt werden). In Fällen, in denen Schweregrad bestimmbar war, werden die Nebenwirkungen innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe in der Reihenfolge absteigenden Schweregrads angegeben.

Systemorganklassen	Sehr häufig $\geq 1/10$	Häufig $\geq 1/100, < 1/10$	Gelegentlich $\geq 1/1.000, < 1/100$	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Zellulitis ¹ , Candidiasis, Gastroenteritis ² , Infektion ³ , Vaginalinfektion	Pseudomembranöse Colitis, Erysipel
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Leukopenie, Neutropenie ⁴ , Thrombocythaemie ³ , Eosinophilie ⁴	Agranulozytose, Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems⁵			Anaphylaktoide Reaction ¹ , Hypersensitivität	Anaphylaktische Reaktion, Angioödem
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Anorexie, verminderter Appetit	Hypoglycaemia ⁶
Psychiatrische Erkrankungen		Insomnie	Angstzustände, Nervosität ³	Psychotische Störung, Verwirrheitszustände, Depersonalisation, Depressionen, Desorientierung, Halluzinationen, abnorme Träume, Manie
Erkrankungen des Nervensystems		Dysgeusie, Kopfschmerzen, Geschmacksstörungen	Bewusstseinsverlust ¹ , Dyskinesie ¹ , Schwindel, Somnolenz ⁷ , Tremor	Krampanfälle, Ageusie, Parosmie, Anosmie, Parästhesie
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Vertigo, Beeinträchtigung des Hörvermögens, Tinnitus	Taubheit
Herzerkrankungen			Herzstillstand ¹ , Vorhofflimmern ¹ , verlängertes QT-Intervall im Elektrokardiogramm ⁸ , Extrasystolen ¹ , Palpitationen	Torsade de pointes ⁸ , ventrikuläre Tachykardie ⁸ , Kammerflimmern
Gefäßerkrankungen		Vasodilation ¹		Haemorrhagie ⁹
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Asthma ¹ , Epistaxis ² , Lungenembolie ¹	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Diarrhö ¹⁰ , Erbrechen, Dyspepsie, Nausea, Bauchschmerzen	Ösophagitis ¹ , gastroösophageale Refluxerkrankung ² , Gastritis, Proctalgie ² , Stomatitis, Glossitis, abdominale Aufblähung ⁴ , Verstopfung, Mundtrockenheit, Aufstoßen, Flatulenz,	Akute Pankreatitis, Verfärbung der Zunge, Verfärbung der Zähne
Leber- und Gallenerkrankungen		Abnorme Leberfunktionstests	Cholestasis ⁴ , Hepatitis ⁴ , erhöhte Werte der Alanin-Amino-Transferase, erhöhte Werte der Aspartat-Amino-Transferase, erhöhte Werte der Gamma-Glutamyl-Transferase ⁴	Leberversagen ¹¹ , hepatozelluläre Gelbsucht
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Ausschlag, Hyperhidrose	Dermatitis bullous ¹ , Pruritus, Urticaria, makulopapulöser Ausschlag ³	Stevens-Johnson Syndrom ⁵ , toxische epidermale Nekrolyse ⁵ , Arzneimittelausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), Akne
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen			Muskelspasmen ³ , Skelettmuskelsteife ¹ , Myalgie ²	Rhabdomyolyse ^{2,12} , Myopathie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Erhöhte Creatininwerte im Blut ¹ , erhöhte Harnstoffwerte im Blut ¹	Nierenversagen, interstitielle Nephritis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Phlebitis an der Einstichstelle	Schmerzen an der Einstichstelle ¹ , Entzündung an der Einstichstelle ¹	Malaise ⁴ , Pyrexie ³ , Asthenie, Brustschmerzen ⁴ , Schüttelfrost ⁴ , Fatigue ⁴	
Untersuchungen			Abnormes Albumin-/Globulin-Verhältnis ¹ , erhöhte Werte der alkalischen Phosphatase	Erhöhte Werte der international normierten

			im Blut ⁴ , erhöhte Werte der Lactat-Dehydrogenase im Blut ⁴	Ratio ⁹ , verlängerte Prothrombinzeit ⁹ , abnorme Verfärbung des Urins
<p>¹ Nebenwirkungen, die nur für die Formulierung Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung berichtet wurden.</p> <p>² Nebenwirkungen, die nur für die Formulierung Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung berichtet wurden.</p> <p>³ Nebenwirkungen, die nur für die Formulierung Granulat für orale Suspension berichtet wurden.</p> <p>⁴ Nebenwirkungen, die nur für die Formulierung Tabletten mit sofortiger Wirkstofffreisetzung berichtet wurden.</p> <p>^{5,8,10,11,12} Siehe Abschnitt a)</p> <p>^{6,7,9} Siehe Abschnitt c)</p>				

c. Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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

In sehr seltenen Fällen wurde ein Leberversagen mit tödlichem Ausgang berichtet und stand mit ernst zugrundeliegenden Erkrankungen und/oder gleichzeitigen Medikationen in Zusammenhang (siehe Abschnitt 4.4).

Besondere Aufmerksamkeit ist bei Diarrhö geboten, da bei Anwendung fast aller Antibiotika, einschließlich Clarithromycin, eine mit *Clostridium difficile* in Zusammenhang stehende Diarrhö (CDAD) berichtet wurde und diese im Schweregrad von einer leichten Diarrhö bis zu einer tödlichen Colitis variieren kann (siehe Abschnitt 4.4).

Im Fall von schweren akuten Überempfindlichkeitsreaktionen, wie Anaphylaxie, Stevens-Johnson-Syndrom und toxischer epidermaler Nekrolyse, sollte die Therapie mit Clarithromycin Therapie sofort abgesetzt und dringend eine geeignete Behandlung eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Wie bei anderen Makrolidantibiotika, wurden selten QT-Verlängerung, ventrikuläre Tachykardie, und Torsade de pointes mit Clarithromycin berichtet (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Eine pseudomembranöse Colitis wurde bei fast allen Antibiotika, einschließlich Clarithromycin berichtet, und kann im Schweregrad von leicht bis lebensbedrohend variieren. Daher ist es wichtig, bei Patienten, die nach Verabreichung von Antibiotika eine Diarrhö aufweisen, diese Diagnose in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 4.4).

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

Nach der Markteinführung gab es Berichte einer Colchicin-Toxizität bei gleichzeitiger Anwendung von Clarithromycin und Colchicin, speziell bei älteren Patienten und/oder Patienten mit Niereninsuffizienz, einige davon mit tödlichem Ausgang (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Es gab Berichte von Fällen einer Hypoglykämie, von denen einige bei Patienten mit gleichzeitiger oraler Verabreichung von hypoglykämischen Wirkstoffen oder Insulin auftraten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

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

Es besteht ein Risiko ernster Hämorrhagien und signifikanter Erhöhungen von INR und Prothrombinzeit, wenn Clarithromycin gleichzeitig mit Warfarin verabreicht wird. INR und Prothrombinzeiten sollten häufig überwacht werden, während Patienten Clarithromycin und orale Antikoagulanzen gleichzeitig erhalten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Es gab seltene Berichte über Fälle von Clarithromycin Retardtabletten im Stuhl, von denen viele bei Patienten mit anatomischen (einschließlich Ileostomie und Colostomie) oder funktionellen gastrointestinalen Störungen mit verkürzten gastrointestinalen Transitzeiten auftraten. Bei mehreren Berichten traten Tablettenreste im Zusammenhang mit Diarrhö auf. Es wird empfohlen, dass Patienten, bei denen Tablettenreste im Stuhl vorkommen und keine Verbesserung ihrer Erkrankung eintritt, auf eine andere Formulierung (z.B. Suspension) von Clarithromycin oder ein anderes Antibiotikum umgestellt werden.

Besondere Patientengruppe:

Nebenwirkungen bei immunsuppressiven Patienten (siehe Abschnitt e).

d. Kinder und Jugendliche

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

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

e. Andere spezielle Patientengruppen

Immunsuppressive Patienten

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

Bei erwachsenen Patienten waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungsreaktionen bei mit Gesamt-Tagesdosen von 1.000 mg und 2.000 mg Clarithromycin behandelten Patienten: Nausea, Erbrechen, Geschmacksstörungen, Bauchschmerzen, Diarrhö, Ausschlag, Flatulenz, Kopfschmerzen, Verstopfung, Störungen des Gehörs, Erhöhungen der Werte von Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (SGOT) und Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase (SGPT). Zusätzliche Nebenwirkungen mit geringer Häufigkeit beinhalteten Dyspnoe, Insomnie und Mundtrockenheit. Die Inzidenzen waren für mit 1.000 mg und 2.000 mg behandelte Patienten vergleichbar, jedoch im Allgemeinen etwa 3- bis 4-mal so häufig wie die für jene Patienten, die Gesamt-Tagesdosen von 4.000 mg Clarithromycin erhielten.

Bei diesen immunsupprimierten Patienten wurden Evaluierungen von Laborwerten durchgeführt durch Analysieren der Werte, die außerhalb des als schwerwiegend eingestuften abnormen Bereichs für den spezifischen Test lagen (d.h., die extrem hohen oder niedrigen Grenzwerte). Auf Basis dieser Kriterien hatten etwa 2 % bis 3 % derjenigen Patienten, die 1.000 mg oder 2.000 mg Clarithromycin täglich erhielten, schwerwiegend abnorm erhöhte Werte von SGOT und SGPT, und abnorm niedrige Werte der Anzahlen weißer Blutkörperchen und Blutplättchen. Ein geringerer Prozentsatz an Patienten in diesen beiden Dosierungsgruppen hatte auch erhöhte Werte an Harnstoff-Stickstoff im Blut.

Geringfügig höhere Inzidenzen abnormer Werte wurden bei Patienten, die 4.000 mg täglich erhielten, für alle Parameter, außer bei weißen Blutkörperchen, festgestellt.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Berichte zeigen an, dass nach Aufnahme großer Mengen von Clarithromycin gastrointestinale Symptome zu erwarten sind. Ein Patient mit bipolaren Störungen in der Anamnese nahm 8 Gramm Clarithromycin auf und zeigte einen veränderten Geisteszustand, paranoides Verhalten, Hypokaliämie und Hypoxämie.

Therapie

Die Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit einer Überdosierung stehen, sollten durch rasche Beseitigung des nicht resorbierten Arzneimittels und unterstützenden Maßnahmen behandelt werden. Wie bei anderen Makrolidantibiotika wird nicht erwartet, dass die Serumspiegel von Clarithromycin durch Hämodialyse oder Peritonealdialyse nachweislich beeinflusst werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Makrolidantibiotika
ATC-Code: J01FA09

Wirkmechanismus

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

Ebenfalls antibakteriell wirksam ist der 14-Hydroxy-Metabolit von Clarithromycin. Die MHKs dieses Metaboliten sind gegenüber den MHKs der Ausgangsverbindung gleich oder zweifach höher. Eine Ausnahme bildet *H. influenzae*, bei dem der 14-Hydroxy-Metabolit zweimal aktiver ist als die Ausgangsverbindung.

Beziehung Pharmakokinetik/Pharmakodynamik

Clarithromycin wird extensiv in den Körpergeweben und Körperflüssigkeiten verteilt. Wegen der hohen Penetrationsrate in die Gewebe sind die intrazellulären Konzentrationen höher als die Serumkonzentrationen.

Die wichtigsten pharmakodynamischen Parameter für die Voraussage der Wirkung von Makrolidantibiotika sind nicht eindeutig bestimmt. Es kann sein, dass die Zeit über MIC (T/MIC) am besten mit der Wirksamkeit von Clarithromycin korreliert. Da jedoch die Konzentrationen von Clarithromycin, die in den respiratorischen Geweben und in den Flüssigkeiten der Schleimhautepithelien erreicht werden, die des Plasmas übersteigen, kann es sein, dass bei Infektionen des Respirationstrakts die Verwendung von auf Plasmakonzentrationen basierenden Parametern nicht geeignet ist, das Ansprechen auf die Behandlung genau vorauszusagen.

Resistenzmechanismus

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

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

Grenzwerte (Breakpoints)

Die folgenden Grenzwerte für Clarithromycin, die empfindliche von resistenten Organismen trennen, wurden durch das Europäische Komitee zur Antimikrobiellen Empfindlichkeitstestung (The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing; EUCAST) 2010-04-27 (v 1.1) definiert:

		Auf Arten bezogene Grenzwerte (S \leq / R $>$)											Nicht auf Arten bezogene Grenzwerte ^A S \leq / R $>$			
		Enterobacteriaceae	<i>Pseudomonas</i>	<i>Acinetobacter</i>	<i>Staphylococcus</i>	<i>Enterococcus</i>	<i>Streptococcus</i> A,B,C,G	<i>S. pneumoniae</i>	Andere Streptokokken	<i>H. influenzae</i>	<i>M. catarrhalis</i>	<i>N. gonorrhoeae</i>		<i>N. meningitidis</i>	Gram-negative Anaerobier	Gram-positive Anaerobier
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 auf Arten bezogene Grenzwerte wurden hauptsächlich auf Basis von PK/PD-Daten bestimmt und sind unabhängig von den Verteilungen der minimalen Hemmkonzentrationen (MHKs) bestimmter Arten. Sie sind nur für Arten, die nicht in der Tabelle oder den Fußnoten erwähnt werden, von Nutzen. Jedoch sind die pharmakodynamischen Daten zur Berechnung von nicht auf Arten bezogenen Grenzwerten von Makrolidantibiotika,

<p>Lincosaminen und Streptograminen nicht robust, daher wurde IE angegeben.</p> <p>B. Erythromycin kann verwendet werden, um die Empfindlichkeit der aufgelisteten Bakterien gegenüber Makrolidantibiotika (Azithromycin, Clarithromycin und Roxithromycin) zu bestimmen.</p> <p>C. Clarithromycin wird zur Eradikation von <i>H. pylori</i> (MIC \leq 0.25 mg/l bei Wildtyp-Isolaten) verwendet.</p> <p>D. Die Korrelation zwischen den MHKs von Makrolidantibiotika gegenüber <i>H. influenzae</i> und dem klinischen Ergebnis ist schwach. Daher wurden die Grenzwerte für Makrolidantibiotika und verwandte Antibiotika gesetzt, um den Wildtyp von <i>H. influenzae</i> als intermediär zu kategorisieren.</p>

Empfindlichkeit

Die Prävalenz einer erworbenen Resistenz kann für ausgewählte Arten geographisch und zeitlich variieren und lokale Informationen über die Resistenzlage sind wünschenswert, insbesondere bei der Behandlung schwerer Infektionen. Wenn notwendig, ist der Rat eines Experten einzuholen, wenn die lokale Prävalenz der Resistenz derart ist, dass die Nützlichkeit des Arzneimittels wenigstens bei einigen Infektionsarten fraglich ist.

Häufig empfindliche Erreger (d.h. Resistenz < 10 % in allen EU Mitgliedsstaaten)
Aerobe, grampositive Mikroorganismen
<i>Streptococcus</i> Gruppe F
Aerobe, gramnegative Mikroorganismen
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Pasteurella multocida</i>
<i>Legionella</i> spp.
Anaerobe Mikroorganismen
<i>Clostridium</i> spp., andere als <i>C. difficile</i>
Andere Mikroorganismen
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i>
<i>Chlamydia pneumoniae</i>
Arten, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem darstellen können (d.h. Resistenz \geq 10 % in mindestens 1 EU Mitgliedsstaat)
Aerobe, grampositive Bakterien
<i>Streptococcus pneumoniae</i> *
<i>Streptococcus</i> Gruppen A, C, G
<i>Streptococcus</i> Gruppe B
<i>Streptococcus viridans</i>
<i>Enterococcus</i> spp.+
<i>Staphylococcus aureus</i> , Methicillin-empfindlich und Methicillin-resistent+
<i>Staphylococcus epidermidis</i> +
Aerobe, gramnegative Mikroorganismen
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Helicobacter pylori</i>
Anaerobe Mikroorganismen
<i>Bacteroides</i> spp.
<i>Peptococcus/Peptostreptococcus</i> spp.
Von Natur aus resistente Mikroorganismen
Aerobe, grampositive Mikroorganismen
<i>Enterococcus</i> spp.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Acinetobacter</i>
<i>Enterobacteriaceae</i>
Anaerobe Mikroorganismen

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Kinetik von oral verabreichtem Clarithromycin mit verzögerter Wirkstofffreisetzung wurde bei erwachsenen Menschen untersucht und mit der von Clarithromycin 250 mg und 500 mg Tabletten mit sofortiger Wirkstofffreisetzung verglichen. Das Ausmaß der Resorption stellte sich als äquivalent heraus, wenn gleiche Tagesdosen verabreicht wurden. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt ungefähr 50 %. Eine geringe oder keine unerwartete Akkumulation wurde gefunden und nach Mehrfachdosierung änderte sich die metabolische Disposition bei keiner Bakterienart. Basierend auf dem Ergebnis der äquivalenten Resorption sind die folgenden *in-vitro* und *in-vivo* Daten auf die Formulierung mit verzögerter Wirkstofffreisetzung anwendbar.

In vitro: Ergebnisse von *in-vitro* Studien zeigten, dass die Proteinbindung von Clarithromycin im menschlichen Plasma bei Konzentrationen von 0,45–4,5 µg/ml durchschnittlich 70 % beträgt. Eine Verminderung der Bindung auf 41 % bei 45,0 µg/ml lässt darauf schließen, dass die Bindungsstellen gesättigt werden könnten, aber dies trat nur bei Konzentrationen weit über den therapeutischen Werten auf.

Verteilung

Clarithromycin dringt gut in verschiedene Gewebe ein, mit einem geschätzten Verteilungsvolumen von 200–400 l. Clarithromycin erreicht in einigen Geweben Konzentrationen, die um ein Mehrfaches höher sind als die zirkulierenden Wirkstoffspiegel. Erhöhte Werte wurden sowohl in den Tonsillen als auch im Lungengewebe gefunden. Clarithromycin durchdringt auch die Magenschleimhaut.

Biotransformation und Elimination

Clarithromycin wird schnell und weitestgehend in der Leber metabolisiert, wobei das P450-Cytochrom-System beteiligt ist. Die Metabolisierung besteht hauptsächlich in N-Dealkylierung, Oxidation und stereospezifischer Hydroxylierung an Position C14.

Die Pharmakokinetik von Clarithromycin ist nicht linear. Bei satten Patienten, denen täglich 500 mg Clarithromycin mit verzögerter Wirkstofffreisetzung verabreicht wurde, betragen die Spitzen-Plasmakonzentrationen von Clarithromycin und 14-hydroxy-clarithromycin am Steady-state 1,3 µg/ml bzw. 0,48 µg/ml. Wenn die Dosis auf 1000 mg täglich erhöht wurde, betragen diese Werte am Steady-state 2,4 µg/ml bzw. 0,67 µg/ml. Die Eliminations-Halbwertszeiten der Ausgangssubstanz und des Metaboliten betragen ungefähr 5,3 bzw. 7,7 Stunden. Es gab eine Tendenz, dass die offensichtlichen Halbwertszeiten sowohl von Clarithromycin als auch seines hydroxylierten Metaboliten bei höheren Dosen länger waren.

Die Harnausscheidung machte ungefähr 40 % der Clarithromycin-Dosis aus. Die Elimination über die Fäzes macht annähernd 30 % aus.

Besondere Patientengruppen

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Studien mit wiederholter Dosierung war die Toxizität von Clarithromycin von der Dosis und der Dauer der Behandlung abhängig. Das primäre Zielorgan war bei allen Arten die Leber; bei Hunden und Affen traten dort innerhalb von 14 Tagen Läsionen auf. Die systemischen Spiegel der Exposition, die mit dieser Toxizität zusammenhängen, sind nicht bekannt, aber die toxischen Dosen in mg/kg waren höher als die für Menschen empfohlene therapeutische Dosis.

Bei *in-vitro* und *in-vivo* Studien mit Clarithromycin wurde kein mutagenes Potential von Clarithromycin nachgewiesen.

Studien zu Fertilität und Reproduktion bei Ratten zeigten keine Nebenwirkungen. Studien zur Teratogenität bei Ratten (Wistar [p.o.] und Sprague-Dawley [p.o. und i.v.]), weißen Neuseeland-Kaninchen und Javaneraffen konnten keine Teratogenität für Clarithromycin zeigen. Jedoch zeigten weitere ähnliche Studie bei Sprague-Dawley-Ratten eine geringe (6 %-ige) Inzidenz kardiovaskulärer Abnormitäten, die anscheinend durch spontane Expression genetischer Änderungen bedingt waren. Zwei Studien an Mäusen offenbarten eine variable Inzidenz (3–30 %) von Gaumenspalten und bei Affen wurden Embryo-Verluste gesehen, jedoch nur bei Dosierungsgraden, die eindeutig toxisch für die Mütter waren.

Keine weiteren für den für die Behandlung von Menschen empfohlenen Dosierungsgrad als relevant erachteten Ergebnisse wurden berichtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Zitronensäure, wasserfrei
Natrium-Calcium-Alginat
Natrium-Alginat
Lactose-Monohydrat
Povidon K-30
Talkum
Stearinsäure
Magnesiumstearat
Vanillin

Opadry II 31F32870 Gelb enthält:

Lactose-Monohydrat
Hypromellose (E 464)
Titandioxid (E 171)
Macrogol
Eisenoxid, gelb (E 172)
Eisenoxid, rot (E 172)
Eisenoxid, schwarz (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

PVC/PVdC Aluminium Blisterpackung:
21 Monate

OPA/AL/PVC/AL Blisterpackung:
2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

PVC/PVdC Aluminium Blisterpackung:
Nicht über 30° lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

OPA/AL/PVC/AL Blisterpackung:

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Transparente PVC/PVdC Aluminium-Blisterpackungen oder OPA/AL/PVC/AL Blisterpackungen, die 5, 6, 7, 10, 14, & 20 Tabletten und 1 Tablette als Einzeldosis-Packung enthalten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Albert-Schweitzer Gasse 3
AT-1140 Wien
Tel.Nr.: +43/1/97007-0
Fax-Nr.: +43/1/97007-66
e-mail: info@ratiopharm.at

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-31319

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 5.Juni 2012

10. STAND DER INFORMATION

03/2016

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.